

Thyreoidea



LPG002, VT-25

Linda Engström Ruud

Institutionen för neurovetenskap och fysiologi

linda.engstrom.ruud@gu.se

Thyreoidea - sköldkörteln

Uppbyggnad

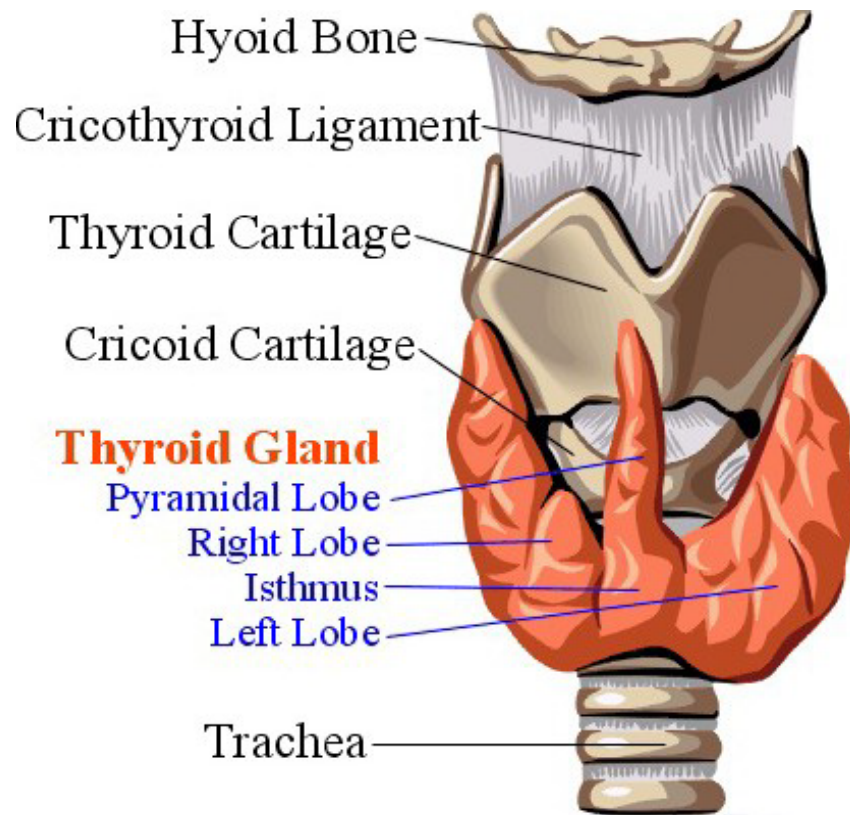
Hormonsyntes



Reglering
→ Central
→ Perifer

Fysiologiska
effekter

Thyreoidea - anatomi

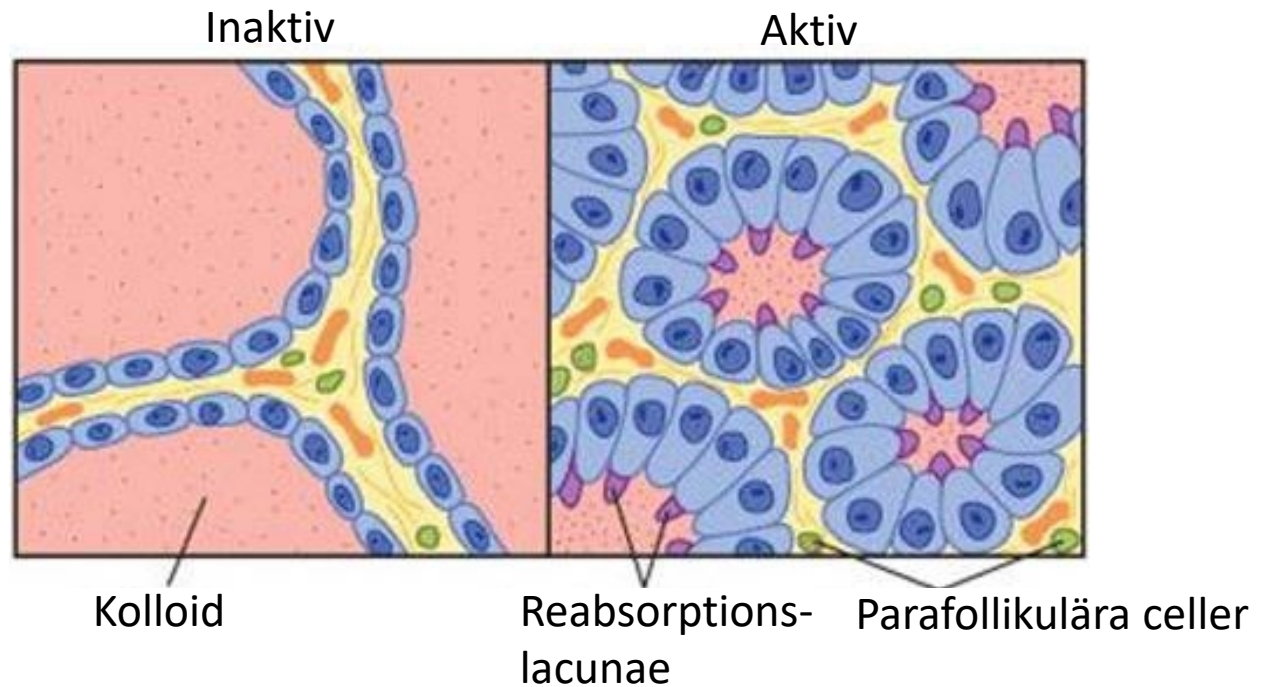
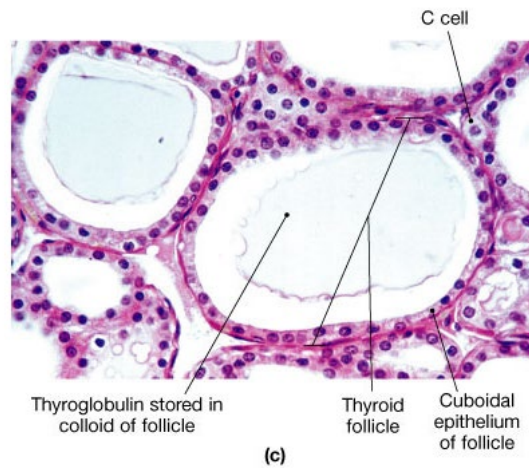


Klinisk relevans

- Sjukdomar i sköldkörteln: ca 10-15% av kvinnorna, ca 5% av männen – mycket vanligt!
- Behandlingsbara sjukdomar.
- Obehandlade rubbningar hos barn kan ge livslångt handikapp. Svåra symptom även hos vuxna.
- Symptom ofta atypiska. **Thyreoidetest!**
- Thyreoidetest: Fritt T4, fritt T3, TSH. Billigt!



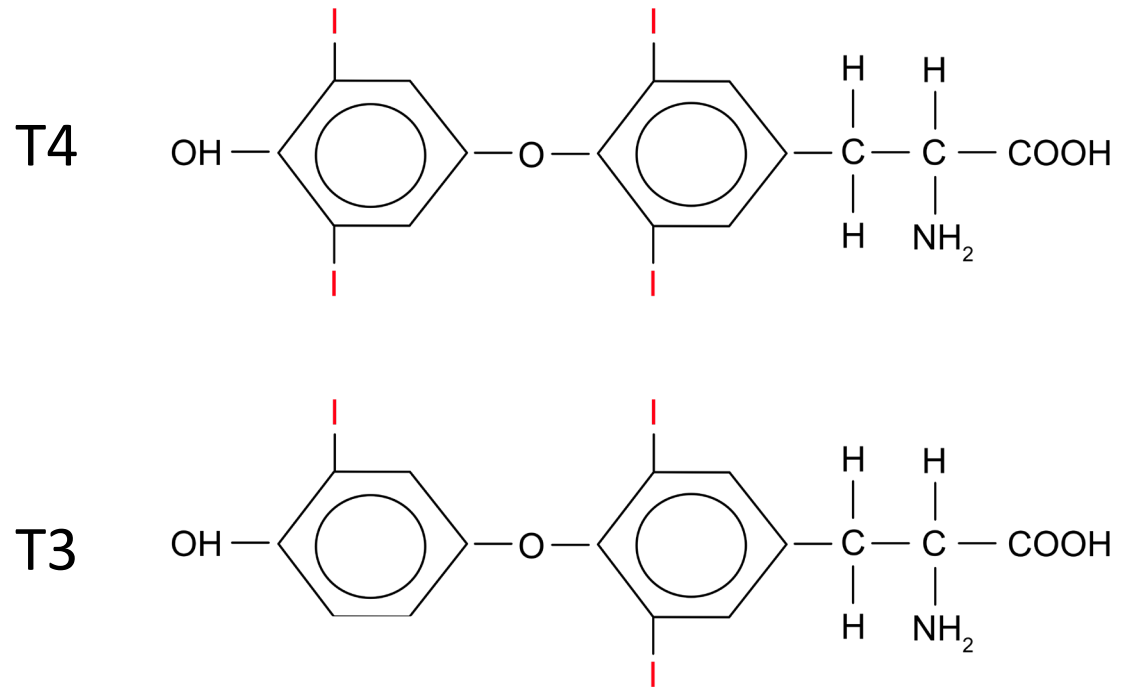
Histologi



- Rikt blodflöde
- Folliklar
- Kolloid i folliklarna
- Storlek beroende av aktivitet (inaktiv vs aktiv körtel)

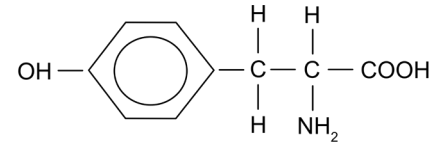
Thyreoideahormoner – T4 och T3

- Joderade aminosyraderivat
- **Fettlösliga**

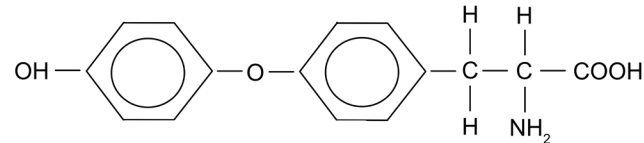


Hormoner från thyreoidea – ursprung och namngivning

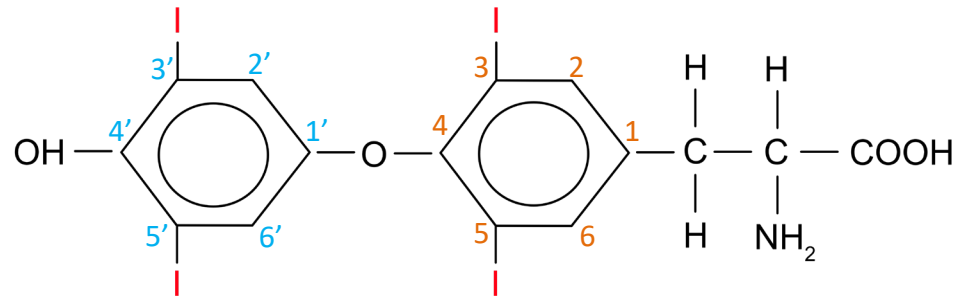
Utgångspunkt är aminosyran tyrosin:



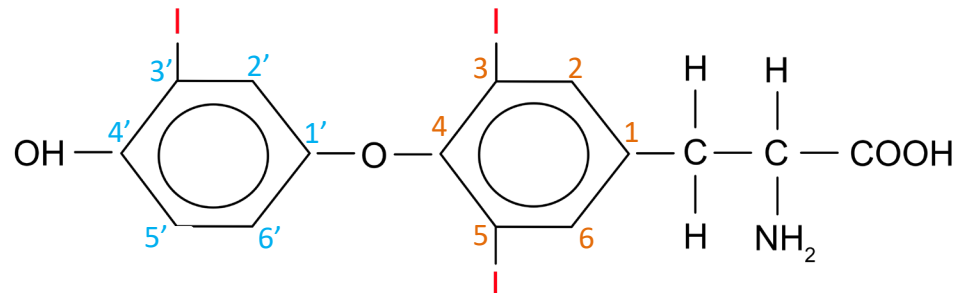
Thyronin:



Tetraiodothyronin (T4)
även kallad Tyroxin
(3,5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine)



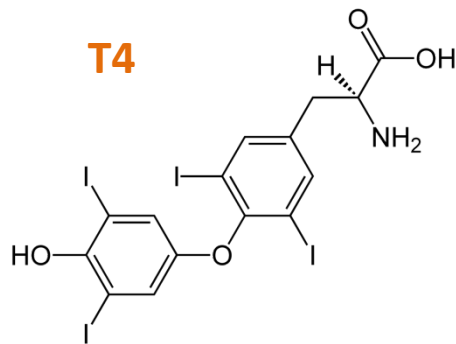
Triiodothyronine (T3):
(3,5,3'-triiodo-L-thyronine)



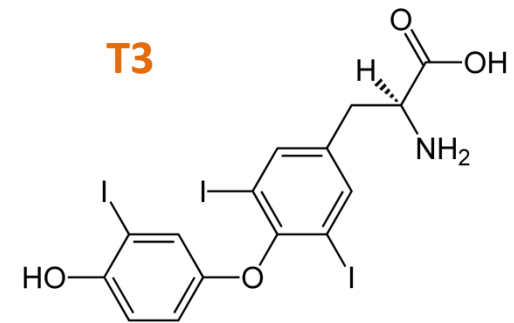
Notera: jod i 5' saknas!

Syntes av T4 och T3

Jod – en viktig komponent



Jodbrist



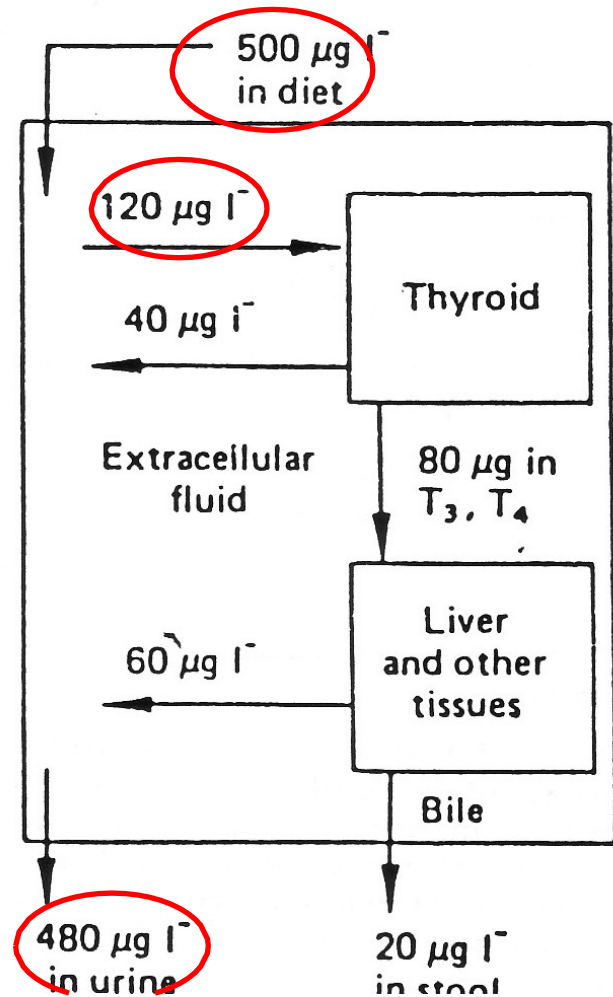
Jodering av tyrosin (aminosyran) ett viktigt steg i syntesen av både T4 och T3

Jodomsättning

- Kroppen kan inte bilda jod
- Förr: jodintag beroende av närheten till hav, fisk och skaldjur
- Nu: joderat salt
 - Ca $\frac{1}{4}$ av allt jod passerar thyreoidea
 - >95% av allt jod ut i urinen.

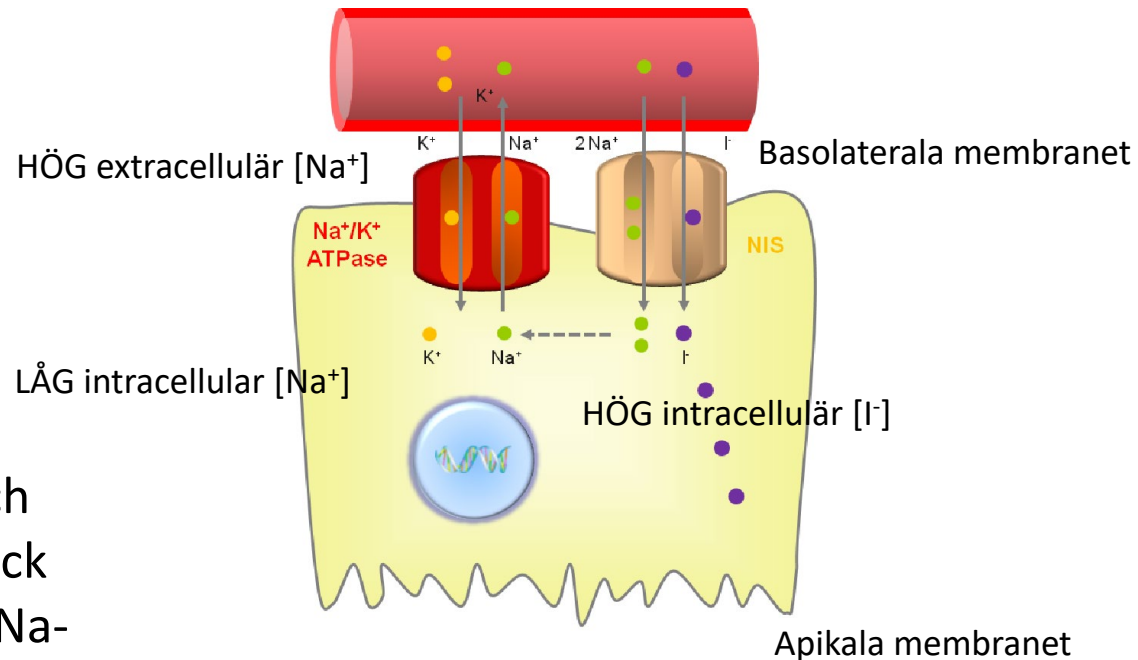


50 mg jodid/kg NaCl



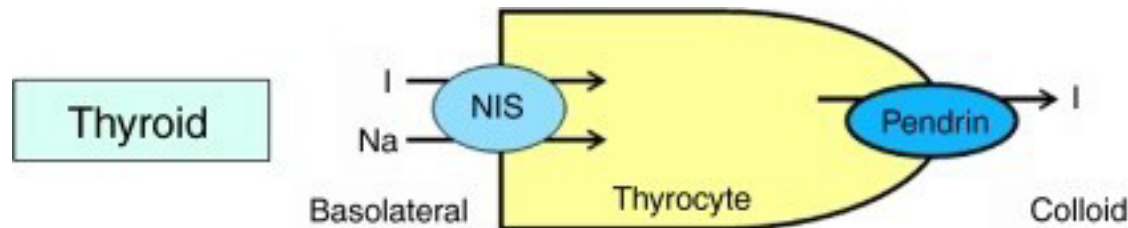
Jodupptag

- Jodupptaget regleras av Na-I symporter (NIS)
- I⁻ konc 20-40 ggr högre i cellen än i blodet, kan öka till 250 ggr högre!
- Transport mot både konc- och elektrisk gradient. Kan ske tack vare Na-gradient skapad av Na-K-ATPas.



OBS! NIS i bröstkörteln → jod till mjölken, kan användas av barnet till T4/T3-syntes.

Jodid-transport i thyreoidea



Sammanfattning Iodid (I⁻) transportörer i thyreoidea:

1. NIS i basalmembranet: blod → follikelcell
2. Pendrin in apikalmembranet: follikelcell → kolloid

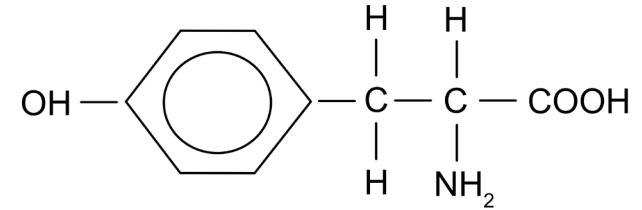
Pendrin-medierad transport:

- I⁻ i thyreoidea
- Cl⁻ i innerörat

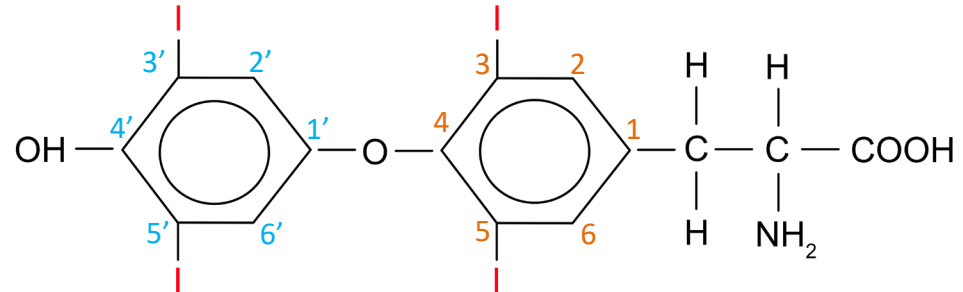
Pendreds syndrom: problem med hörsel och med thyreoidea, pga defekt pendrin.

Utgångspunkt och slutprodukter

Utgångspunkt är aminosyran tyrosin:

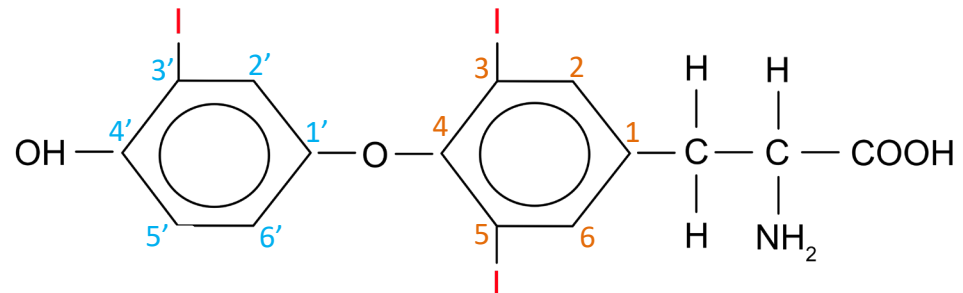


Tetraiodothyronin (T4)
även kallad Tyroxin
(3,5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine)



Triiodothyronine (T3):
(3,5,3'-triiodo-L-thyronine)

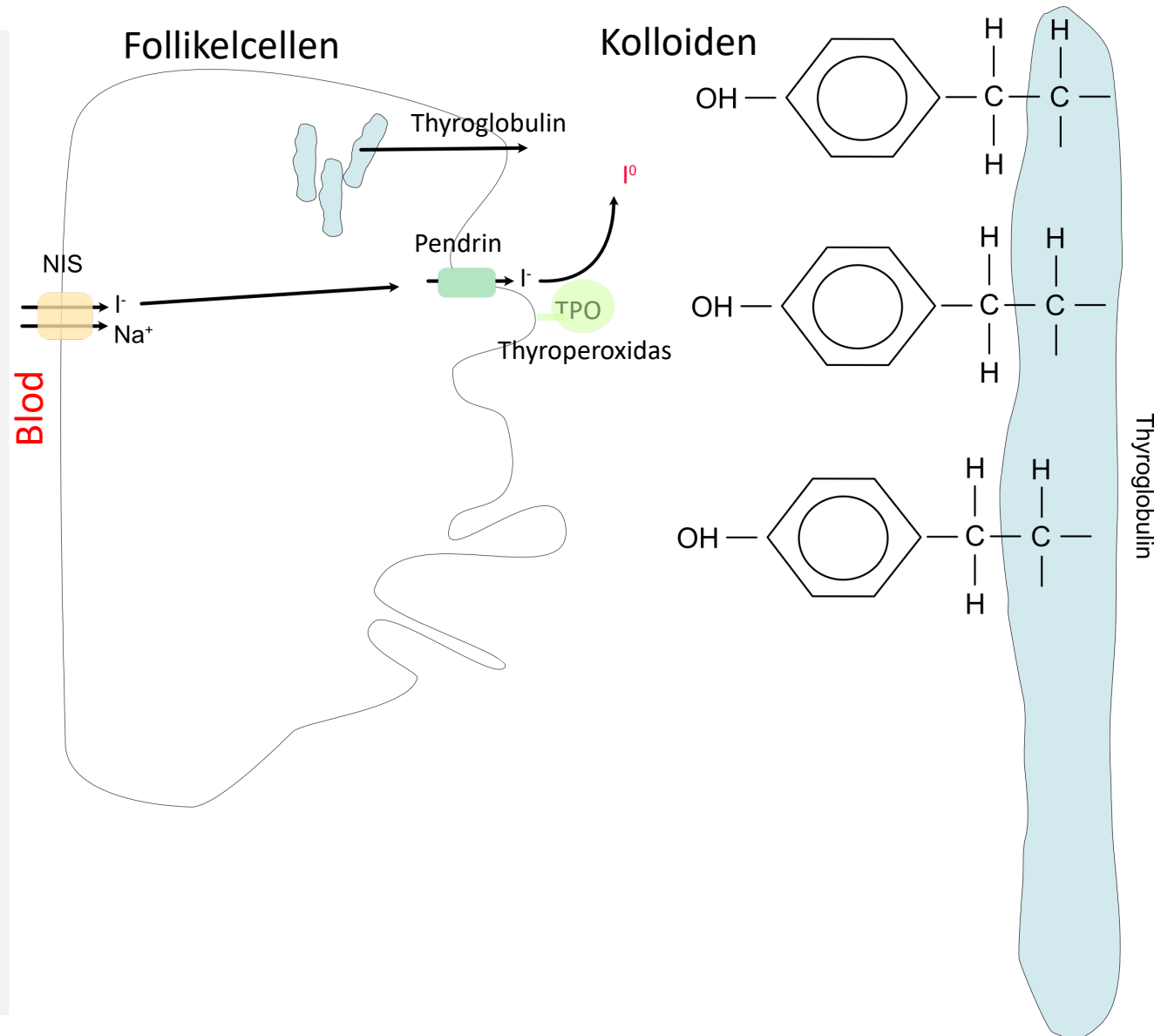
Notera: jod i 5' saknas!



Syntes av T4 och T3 - jodering

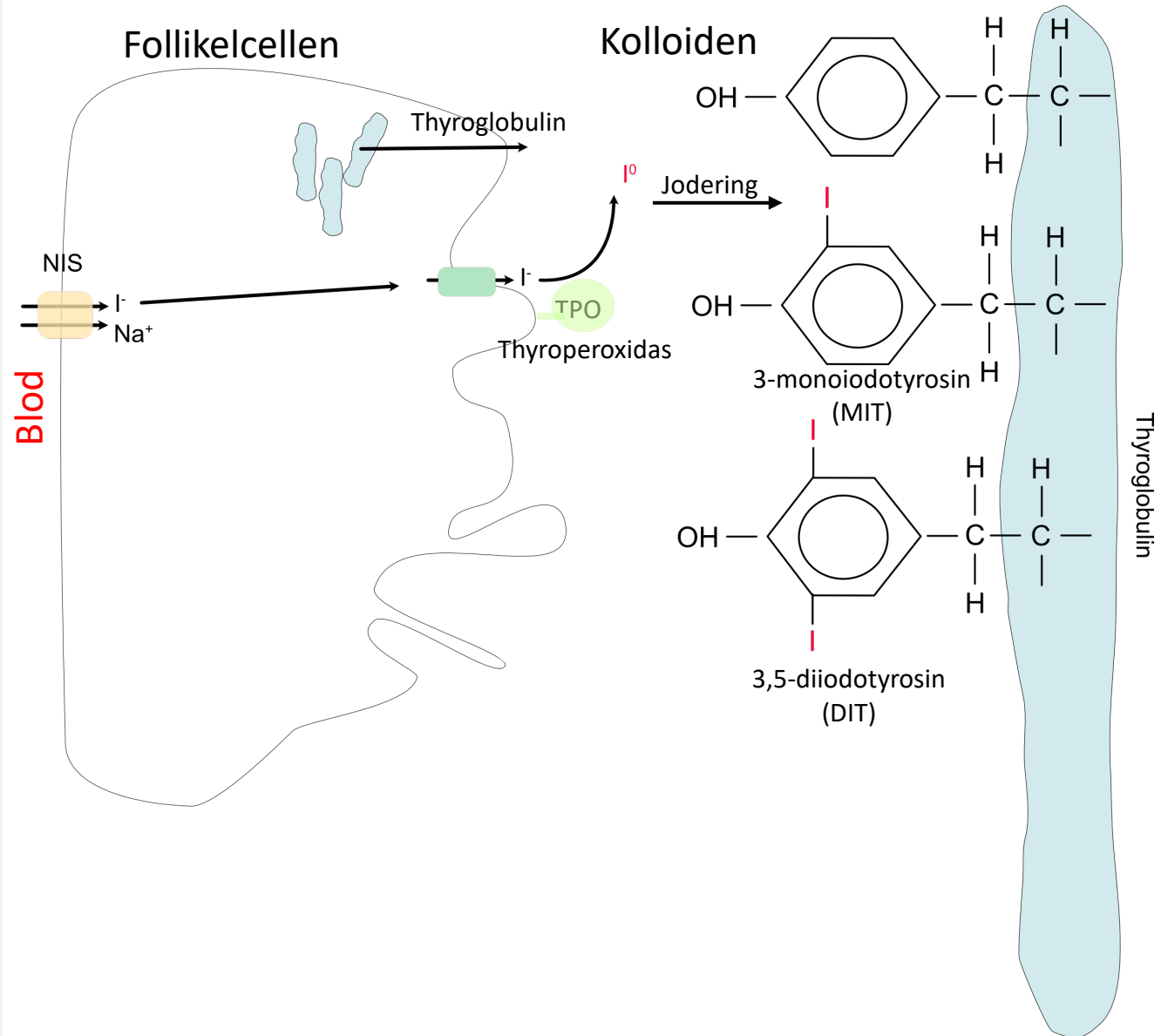
Förutsättningar:

- Follikelcellen är sekretoriskt aktiv
- Follikelcellen förser kolloiden med **jodid (I^-)** och **thyroglobulin**
- **I kolloiden:** Upplagring av thyroglobulin (innehållande tyrosin)



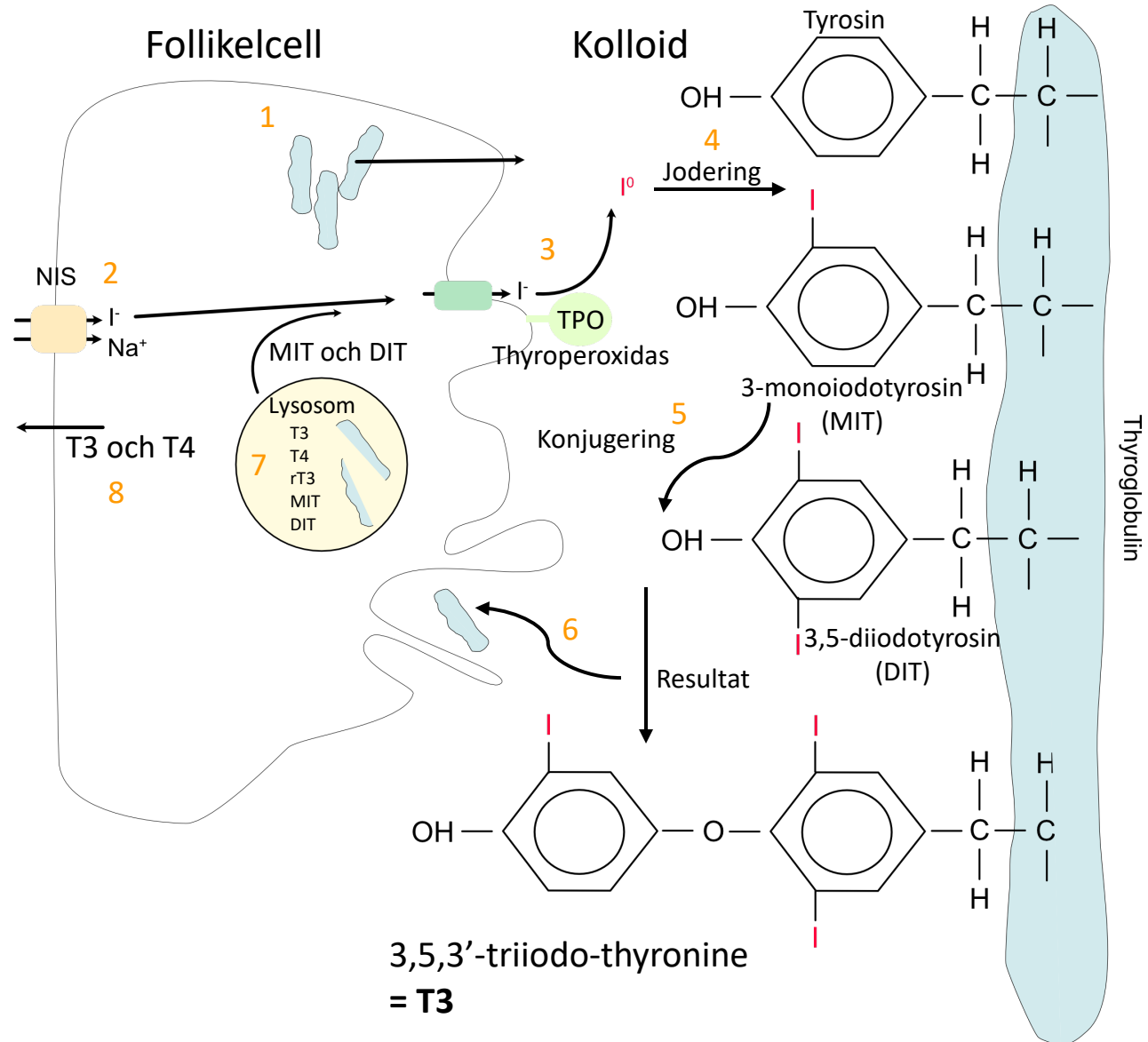
Syntes av T4 och T3 - jodering

1. Uttransport av I^- via pendrin (apikalt i follikelcellen)
2. Oxidering/aktivering av I^- (jodid) $\rightarrow I^0$ (jodin) genom thyroperoxidas (TPO).
3. Jod binder i 3-och/eller 5-position till ringen i tyrosin $\rightarrow$ MIT eller DIT.

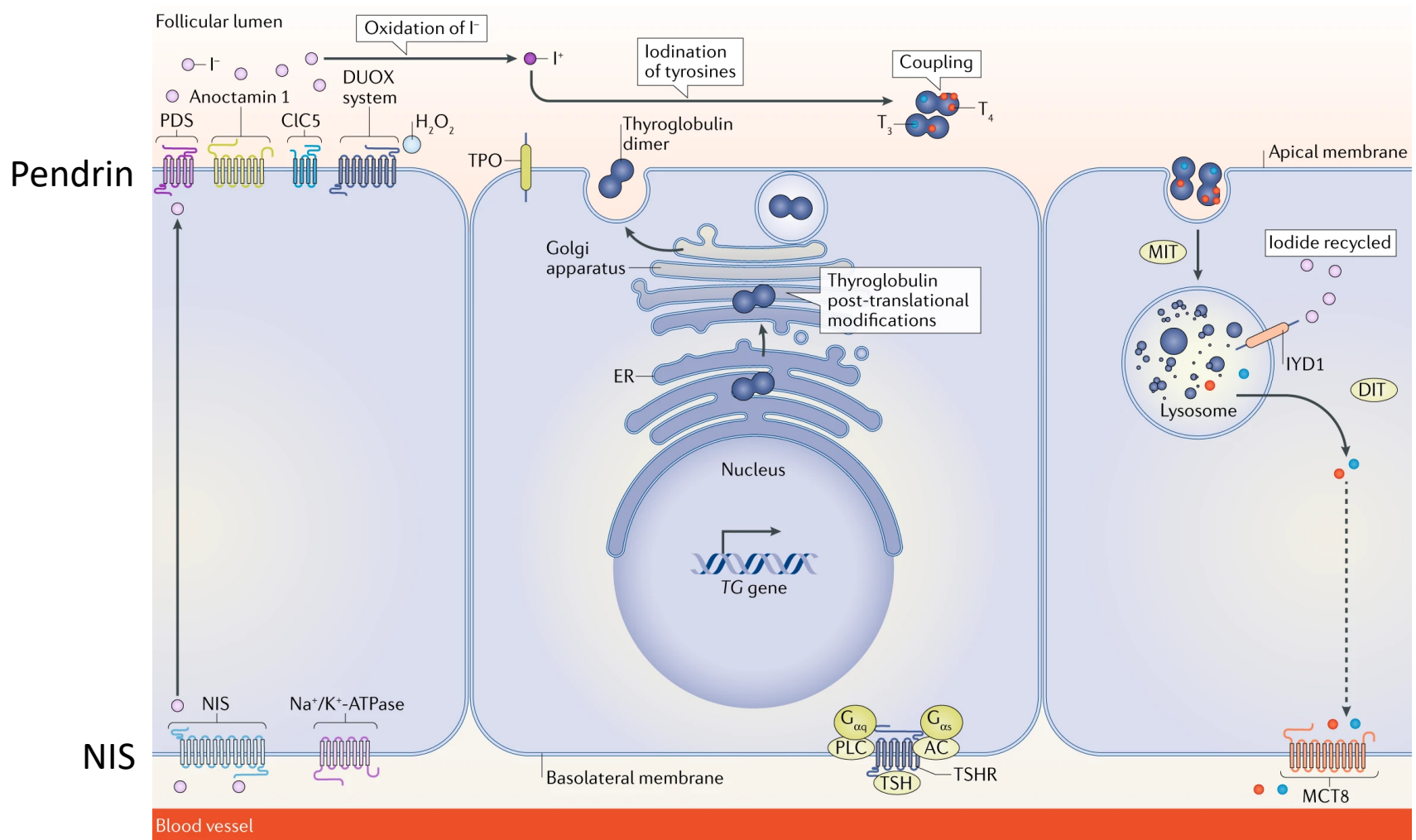


Syntes av T4 och T3 – alla steg

- 1) Uttransport av I^- via pendrin (apikalt i follikelcellen)
- 2) Oxidering/aktivering av I^- (jodid) $\rightarrow I^0$ (jodin) genom thyroperoxidas (TPO).
- 3) Jod binder i 3-och/eller 5-position till ringen i tyrosin $\rightarrow$ MIT eller DIT.
- 4) Konjugering (ihopkoppling av MIT+DIT eller DIT+DIT)
- 5) Återupptag av TG
- 6) Klyvning av T3 och T4 från TG.
- 7) Sekretion av T3 och T4



Sammanfattning: hormonsyntes





EXPRESSEN.SE



Havssalt nyttigare än vanligt bordssalt?

Svaret är NEJ. Havssalt är sällan joderat.

T4 och T3 – varför två hormoner?

93% av bildat hormon = T4

7% av bildat hormon = T3

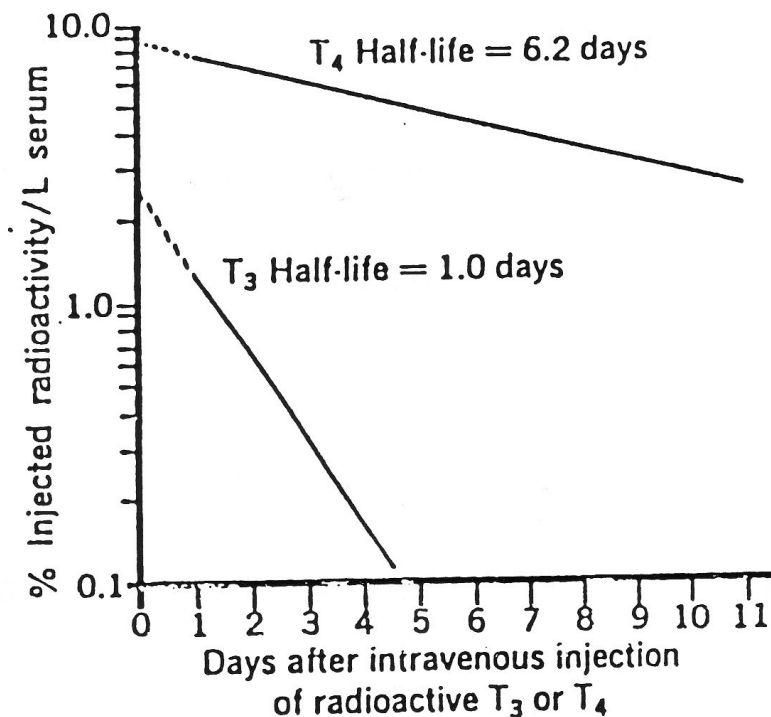
T4 har viss biologisk aktivitet, men utgör framför allt ett förstadium till T3!

T4 är ett **prohormon**

Majoriteten av allt T3 bildas genom att T4 konverteras till T3 främst utanför thyreoidea, i **levern och i själva målcellerna**.

Transport i blodet

- T4 och T3 binds till thyroxine-binding globulin (TBG) som syntetiseras i levern.
 - Även prealbumin och albumin binder T4 och T3.
 - Halveringstiden
 - för T4 ca en vecka
 - för T3 ca ett dygn.
- Lägre proteinbindning för T3
- Endast liten fraktion fritt i plasma



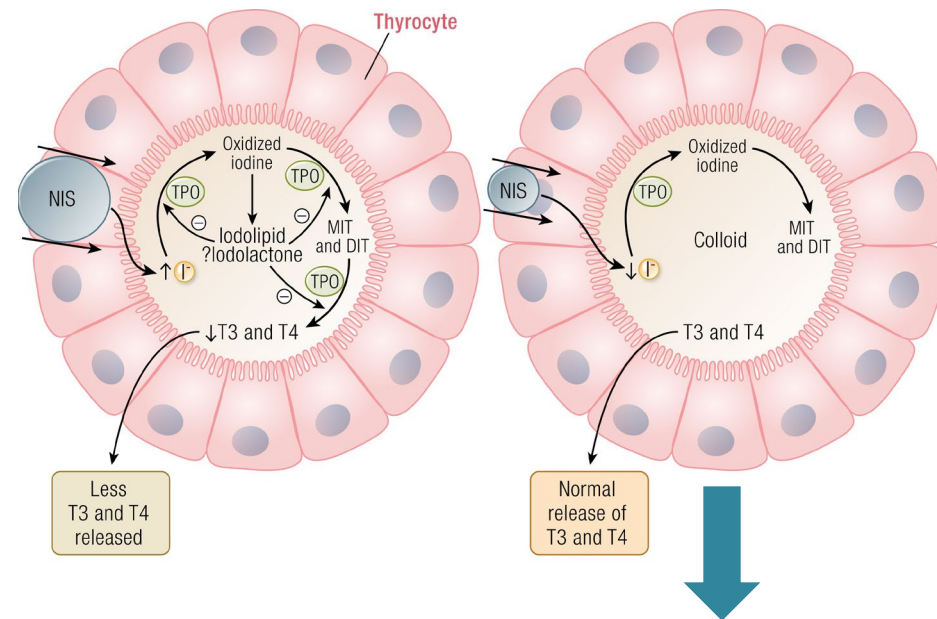
Viktigt att ha koll på:

- Follikelcellen förser kolloiden med thyroglobulin och jodid. Jodid tas upp från blodet via NIS.
- I kolloiden oxideras jodid till jodin. Viktigt enzym för detta är TPO (Thyroperoxidas). Reagerar därefter med tyrosin-sidokedjor som då joderas.
- Närliggande tyrosin-sidokedjor i thyroglobulinet sammankopplas (konjugeras).
- Thyroglobulin återupptas till follikelcellen och bearbetas i lysosomer. T3 och T4 (samt “misslyckade” MIT och DIT) frigörs då. T3 och T4 utsöndras från follikelcellen till blodet.
- MIT och DIT går in i jod-återvinningssystem.
- Thyreoidea bildar främst T4, som utgör ett förstadium till T3.
- T4 har längre halveringstid i blodet än T3 → fungerar som ett “hormonlager”.

Kan man få i sig för mycket jod?

- Ja, men en frisk thyreoidea tolererar det oftast bra.
- Thyreoidea har en inneboende funktion som skyddar mot överskott av jod (Wolff-Chaikoff-effekten), **en hämning av TPO**. Mekanism inte helt klarlagd.
- Dock ökad känslighet hos vissa grupper (t.ex. hos foster och personer med redan nedsatt thyreoidea-funktion) – hos dem kan hämningen bli långvarig/permanent.
- Om inte Wolff-Chaikoff induceras som den ska, kan man istället få hyperthyreos (kan ske i vissa fall, vid nodulär struma)

Wolff-Chaikoff-effekten

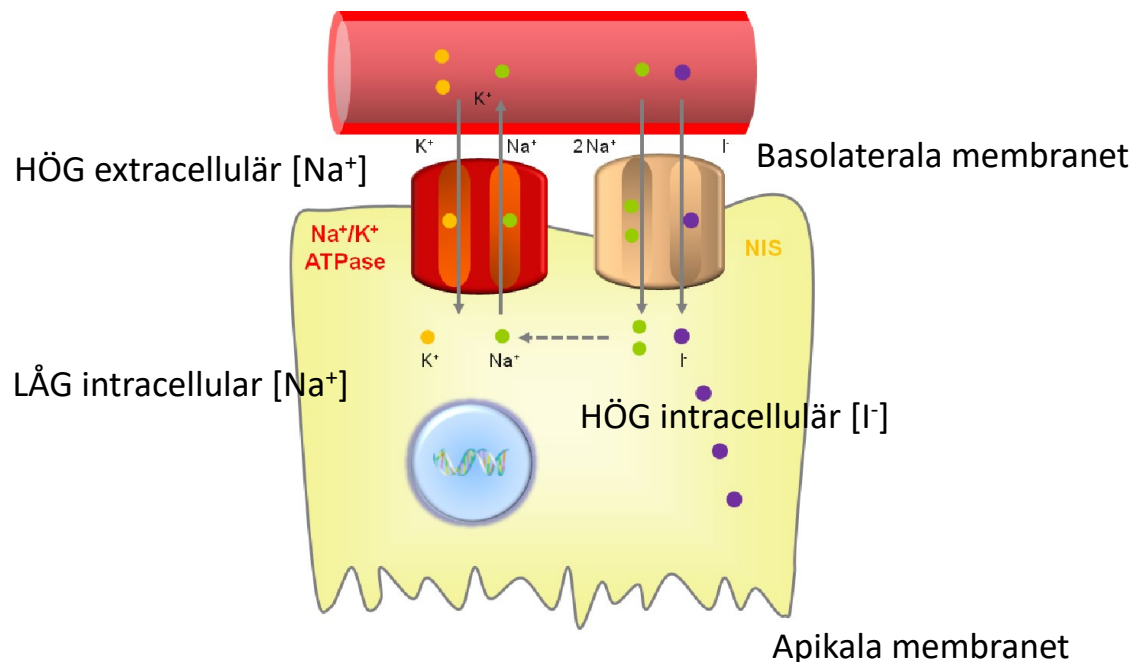


Wolff-Chaikoff escape = via hämning av NIS sjunker jod-nivåerna och TPO-hämningen släpper – normaliserad syntes igen

Jodtabletter i samband med radioaktiva utsläpp - minskar risk för cancer

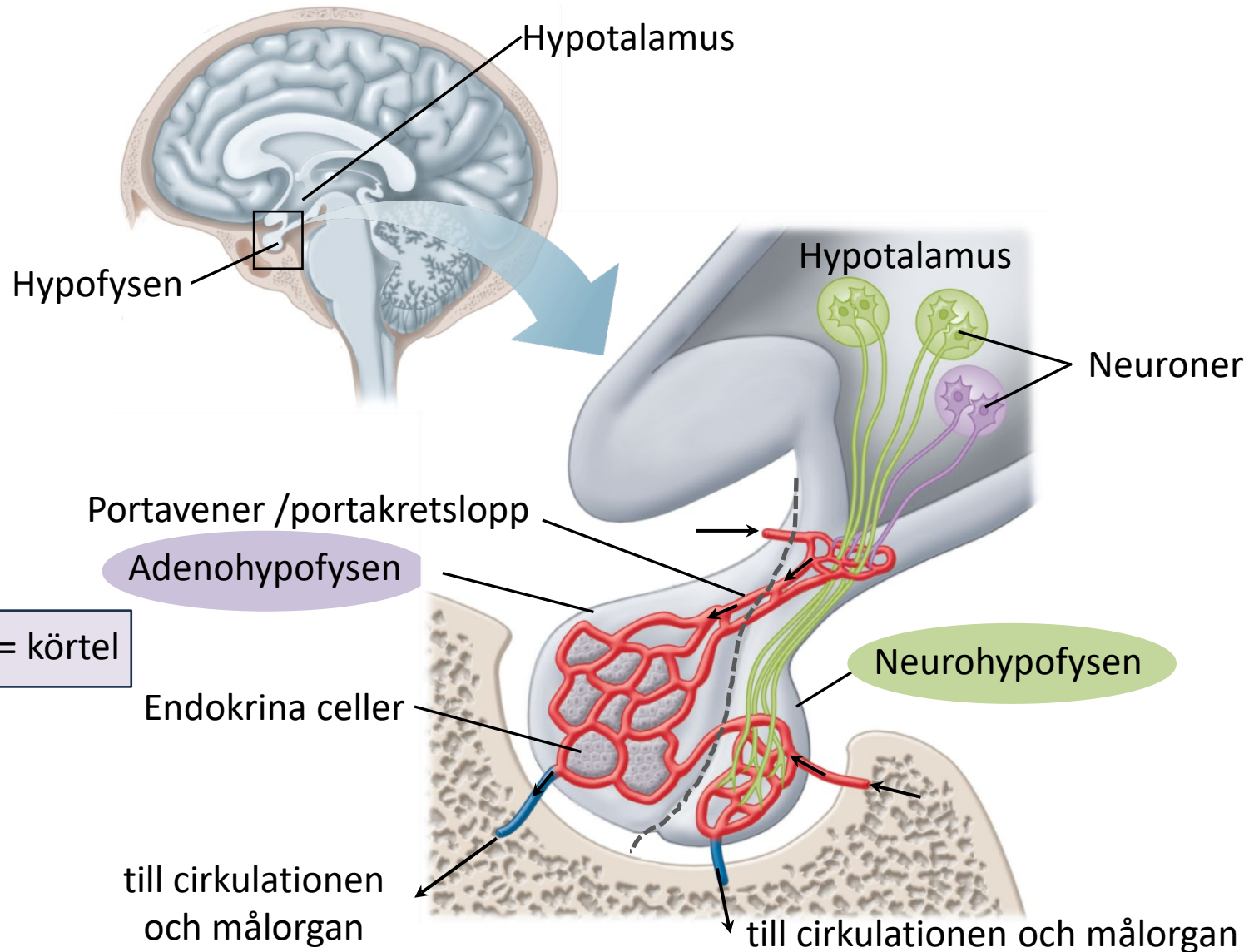


- I samband med t.ex. kärnkraftsolyckor - viktigt med jodtillskott till barn och unga vuxna (upp till 40 år)
- Skall tas så nära exponeringen som möjligt
- Mättar sköldkörteln med jod och minskar därmed sannolikheten för upptag av radioaktivt jod (jod-131).



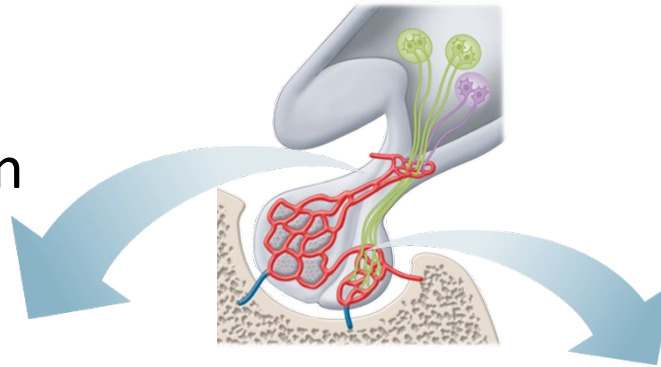
Reglering av thyreoidea

Hypothalamus och hypofysen i hormonell reglering



Hypotalamushormoner

Två olika typer av
hypotalamushormon



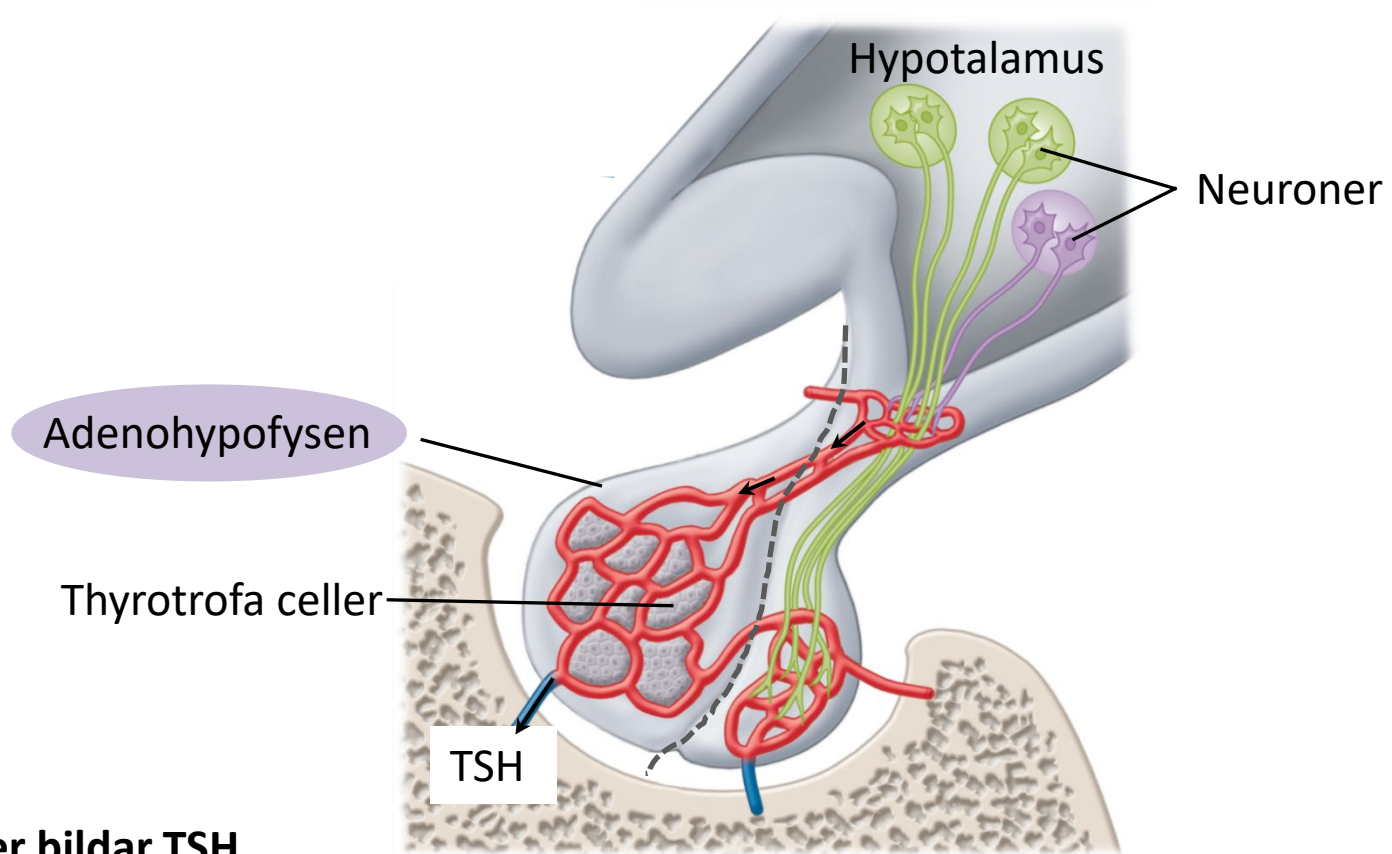
De som frisätts i adenohypofysen

- "Frisättande" hormon.
- Påverkar endokrina hypofysceller att insöndra "stimulerande" hormoner till blodcirkulationen.
- **Tyreotropinfrisättande hormon (TRH) kommer från neuroner i paraventrikulära hypothalamus.**

De som frisätts via neurohypofysen

- Hypotalamushormon insöndras direkt från neuroner i hypothalamus ut i blodcirkulationen.
- Exempel: **oxytocin, vasopressin (ADH)**

Hypofysen styr thyreoidea



Thyrotrofer bildar TSH

= Thyreoidea-stimulerande hormon → ett mycket viktigt hormon för thyreoideas styrning

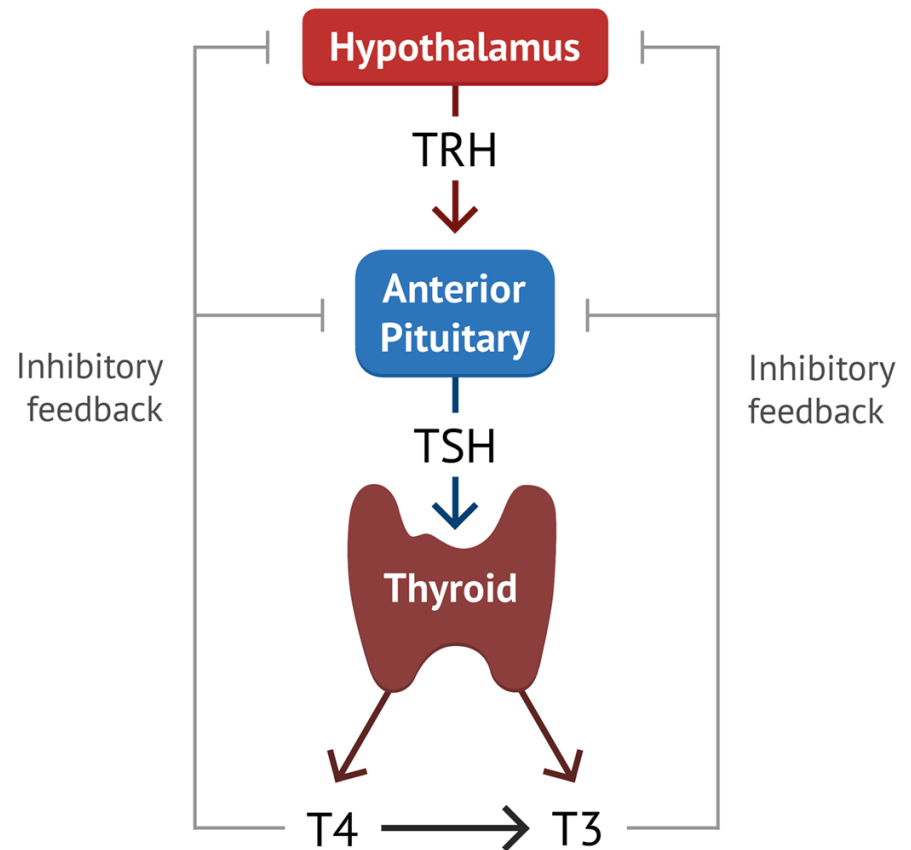
Central reglering av thyreoidea

Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
från paraventrikulära hypothalamus

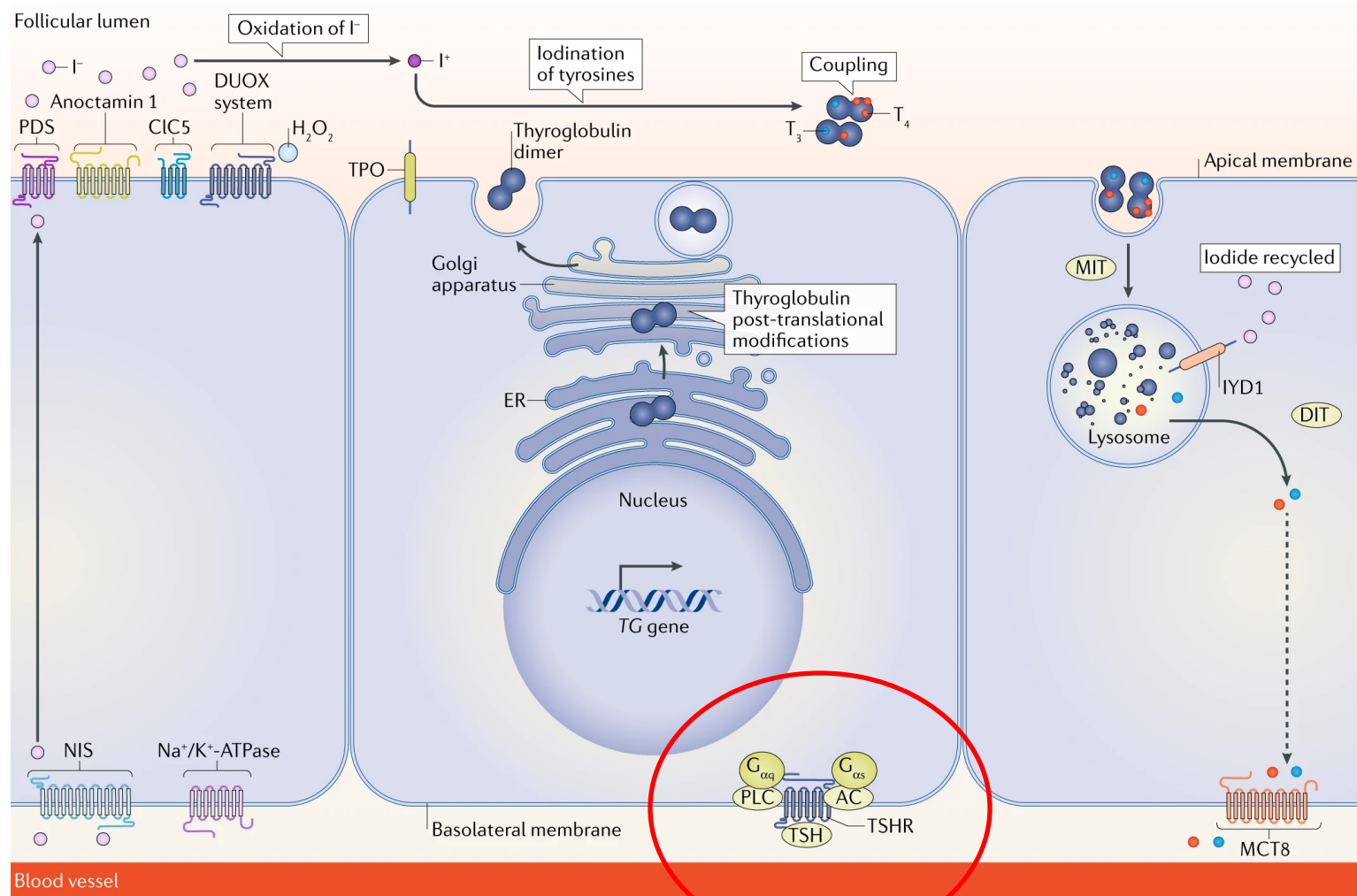
Thyroid-stimulating hormone (TSH;
Thyrotropin)

T4 och T3 utövar **negativ feedback** på
ffa hypofysen, men även på
hypothalamus

Högt TSH är ett tidigt och känsligt
mått på underfunktion i thyreoidea



TSH-receptorn - lokalisering



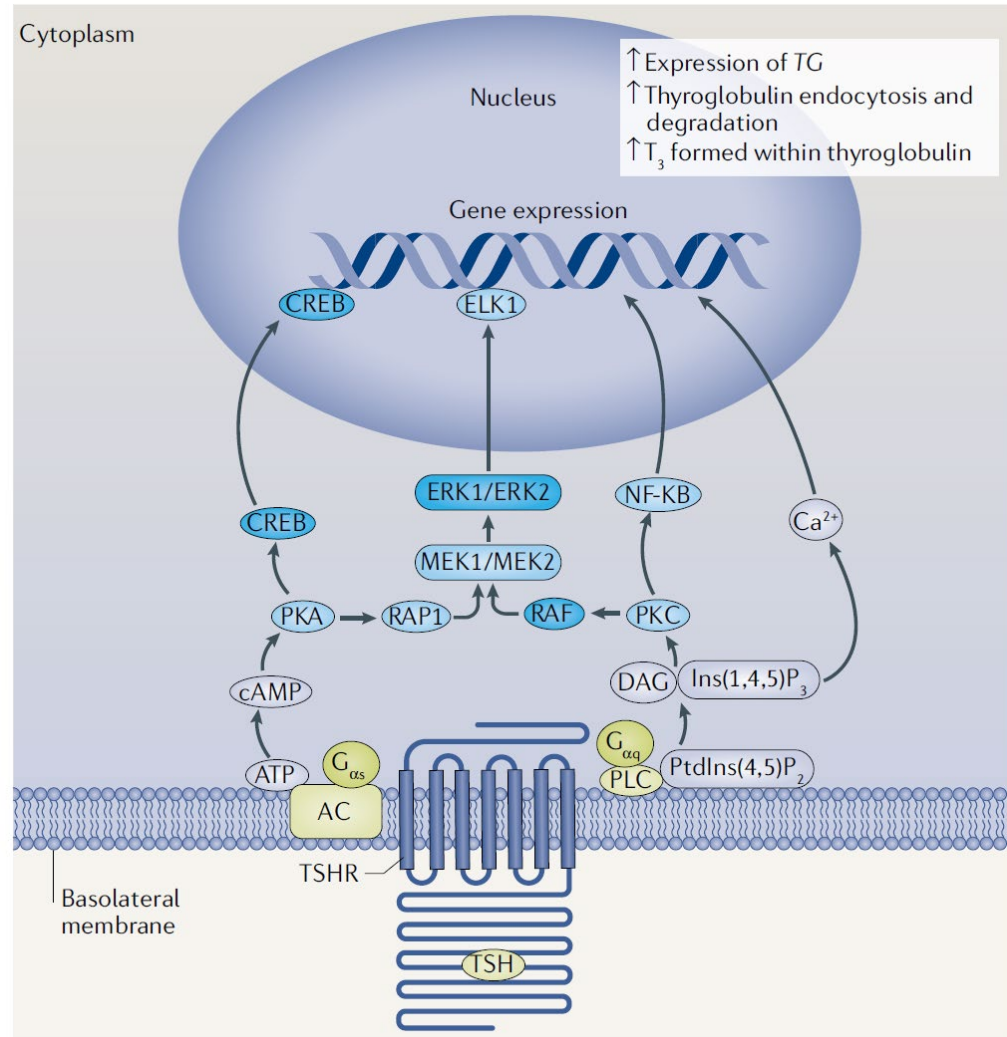
TSH:s effekter på thyreoidea

TSH-receptorn – struktur:

- Stor extracellulär domän
- 7 transmembrana domäner

Tillhör gruppen G-proteinkopplade receptorer

TSH-rec kan bli inaktiverad eller konstitutivt aktiverad av mutationer. Dock sällsynt.

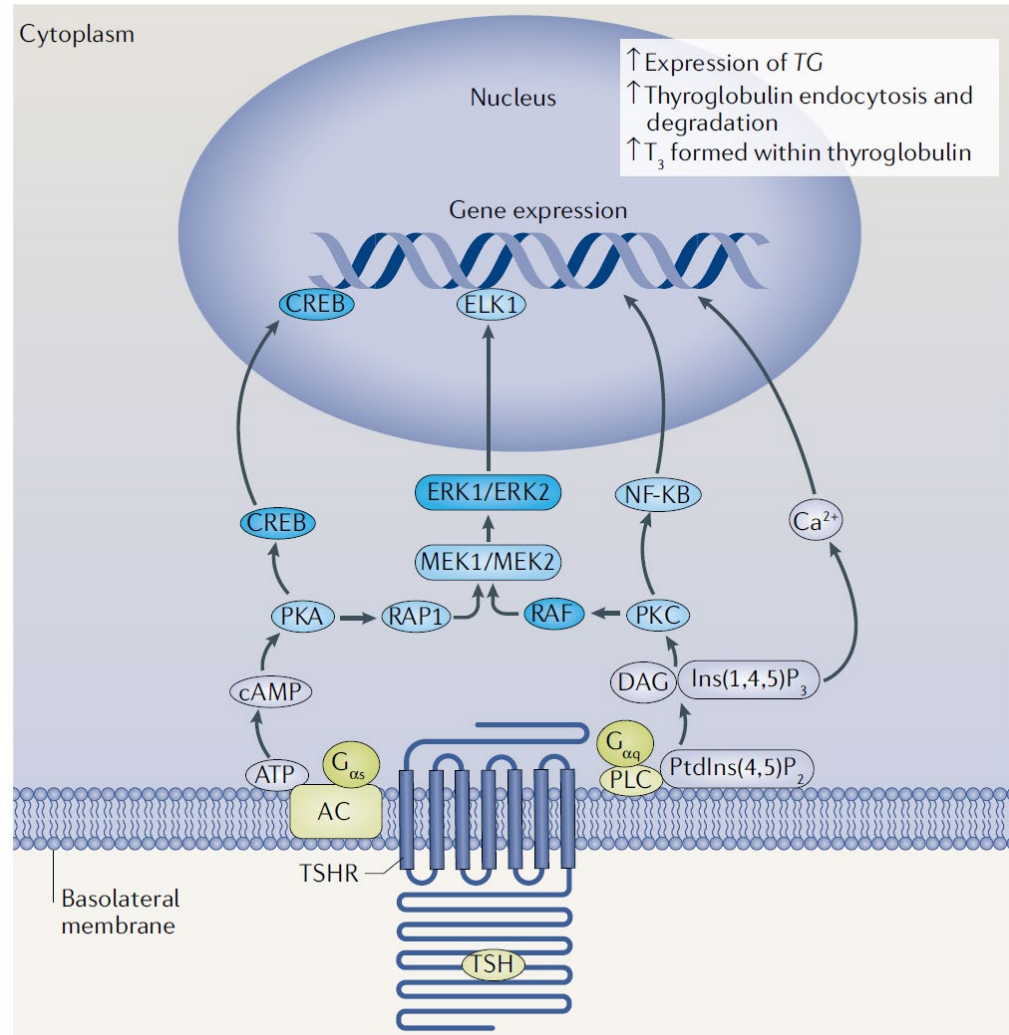


TSH:s effekter på thyreoidea

Specifika effekter av TSH på thyroglobulin:

TSH från hypofysen stimulerar:

- Jodupptaget (NIS)
- Proteinsyntes (TG, TPO, TSHR)
- Posttranslationella modifieringar av TG
- Thyroideatillväxt
- Sekretion



Perifer reglering av thyreoideahormon

Variation mellan produktion av T3 och rT3 i vävnader → reglering av thyreoideas effekter perifert

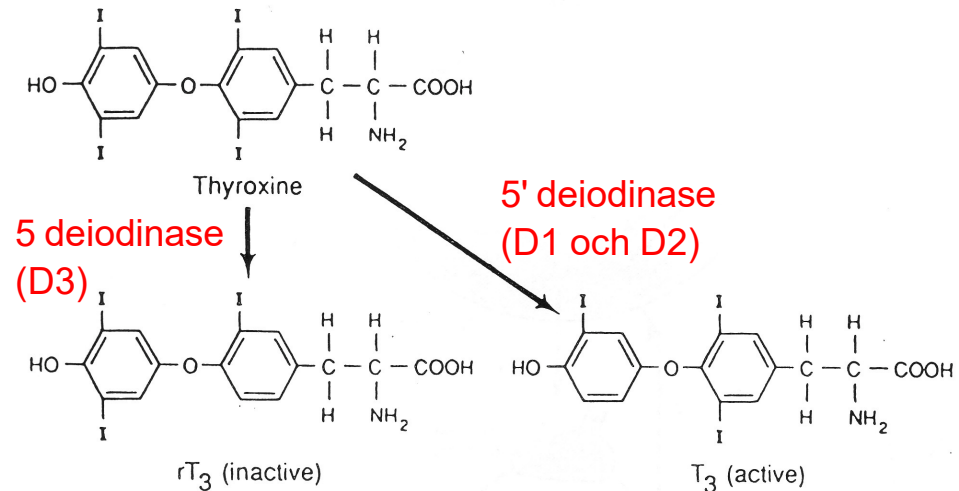
5'deiodinase:

Typ 1 (D1): Levern. T3 ut i blodet.

Typ 2 (D2): Lokal produktion.

- I hypofys och hypothalamus – betydelse för feedback
- I BAT i möss och nyfödda barn, även hos vuxna. Värmeproduktion.

Reglering utanför thyreoidea

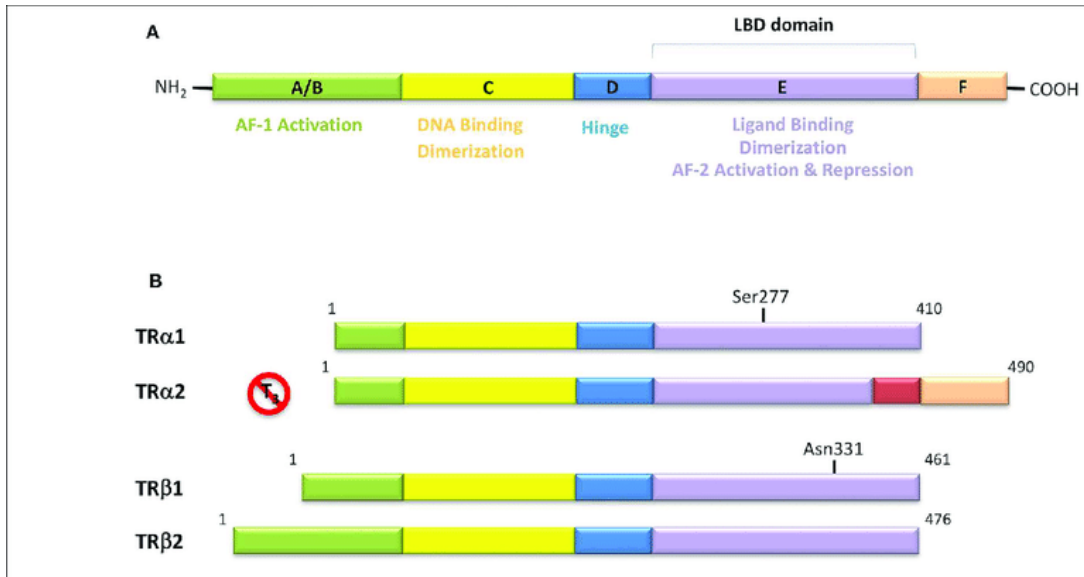


T-receptorn

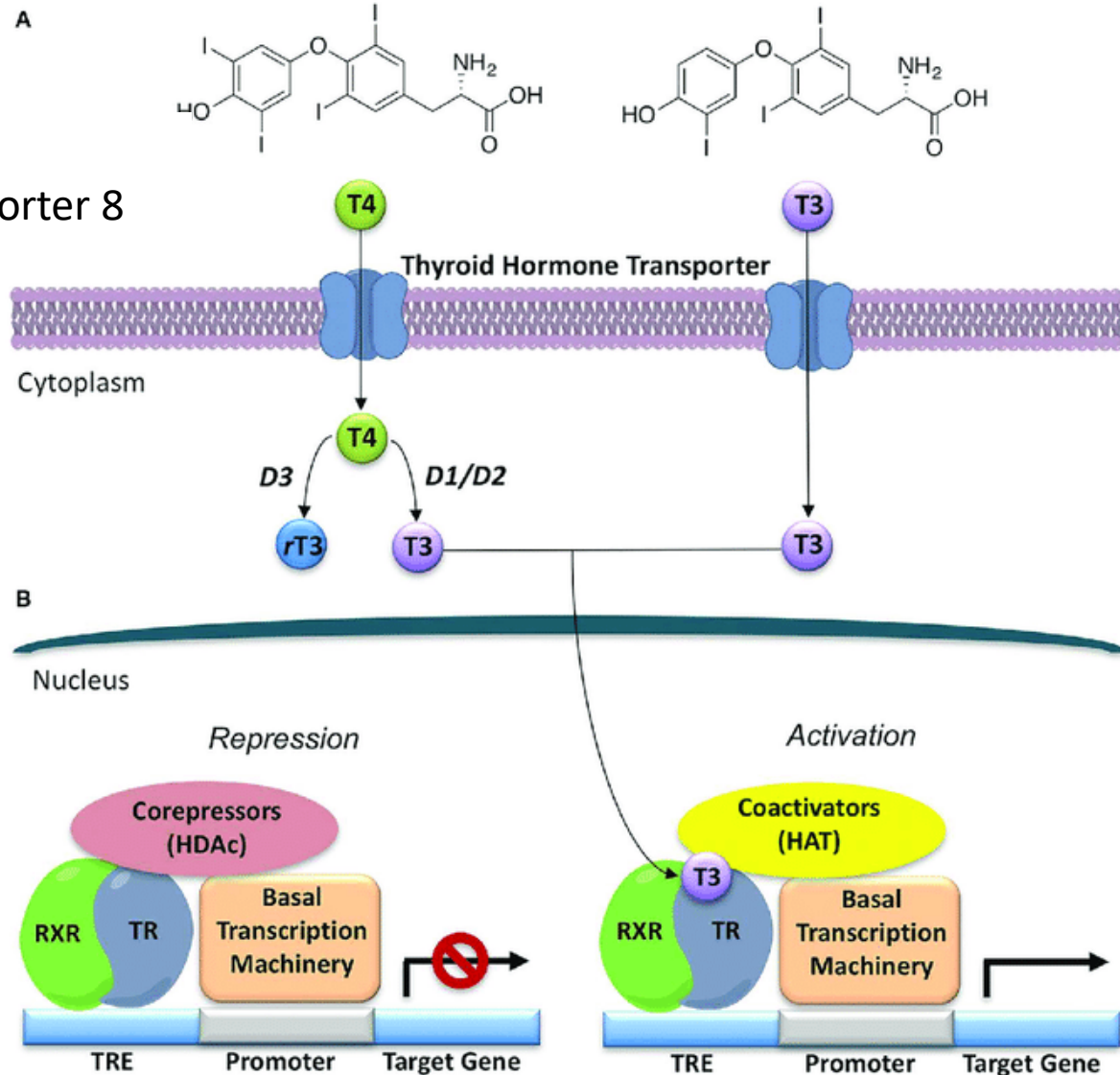
T-receptorn

Som fettlösligt hormon verkar T3 inne i cellen

- **Nukleär receptor**
- Två olika gener kodar för α -respektive β -formen av T-receptorn
- Flera splicevarianter finns
- Domäner:
 - DNA-bindande
 - Ligand-bindande
 - Aktivatorbindande
- Ökar oftast transkription (t.ex. β 1- och β 3-adrenerga receptorer)



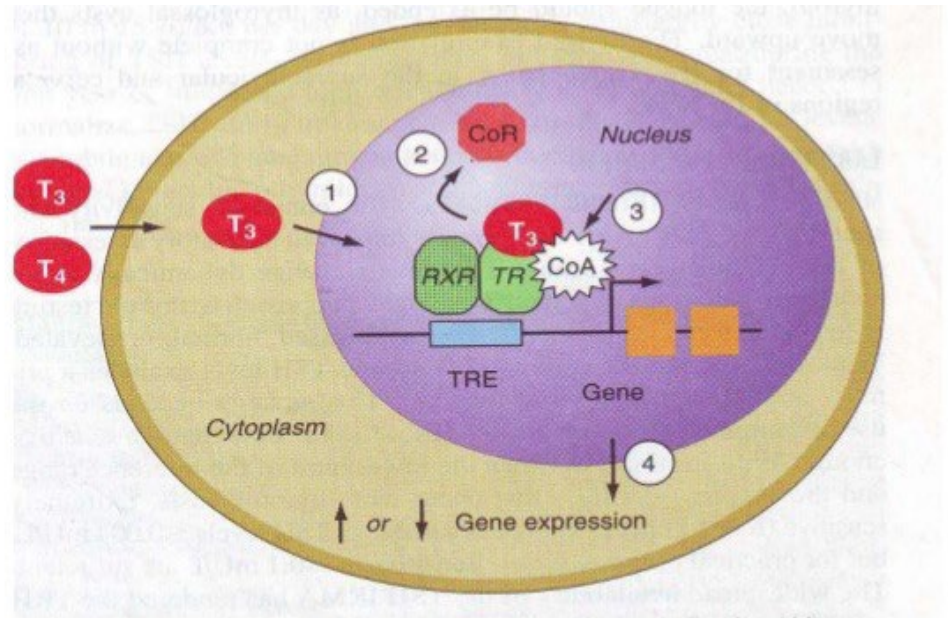
Verkningsmekanism: T-receptorn



MCT8 =
Monocarboxylate transporter 8

Verkningsmekanism: T-receptorn

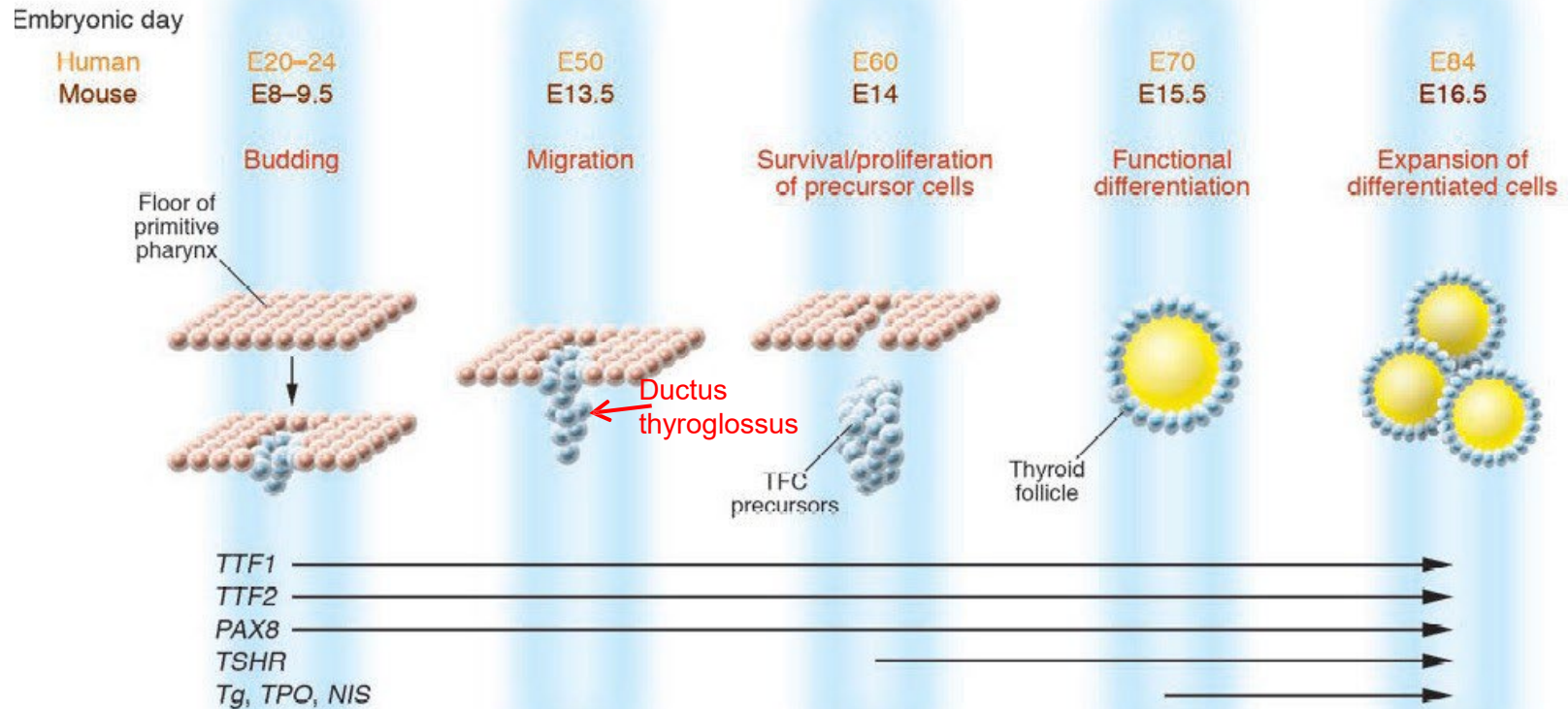
1. T₃/T₄ transporteras över plasmamembranet och går in i cellkärnan
2. Thyroidhormon-receptorn (TR) är en nukleär receptor associerad med thyroid response element (TRE). Co-repressor släpper när T₃ binder in. TR är homodimer eller heterodimer med RXR.
3. Co-aktivator binder in när repressorn släpper. Rekruterar RNA-polymeras.
4. Effekten är på transkriptionell nivå – påverkar transkriptionen av en mängd målgener.



OBS! α - och β -former av TR finns, även splicevarianter av dessa

T3 – fysiologiska effekter hos barn

Anläggning av thyreoidea



Nästan alla utvecklingsgener ovan kan vara defekta vilket ger kongenital hypothyreos
TTF = thyroid transcription factor. TSHR, Tg, TPO och NIS, uttrycks redan embryonalt.

Barn: tillväxt och mental utveckling

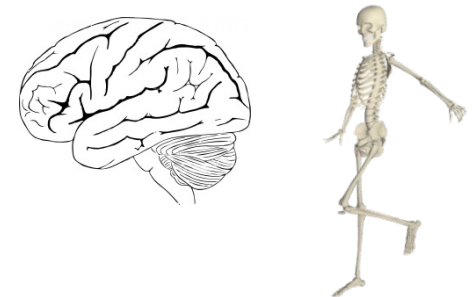
T3/T4 viktigt för normal tillväxt och mental utveckling (myelinisering av axoner)
Brist vid födsel: Kongenital hypothyreos

Bristorsaker:

- Avsaknad av eller en liten tyreoidea
- Brist på enzym som styr tyreoideahormonsyntesen
- Kraftig jodbrist redan vid födseln

Resultat:

- **Intellectuell funktionsnedsättning**
- **Hämmad längdtillväxt och benmognad**



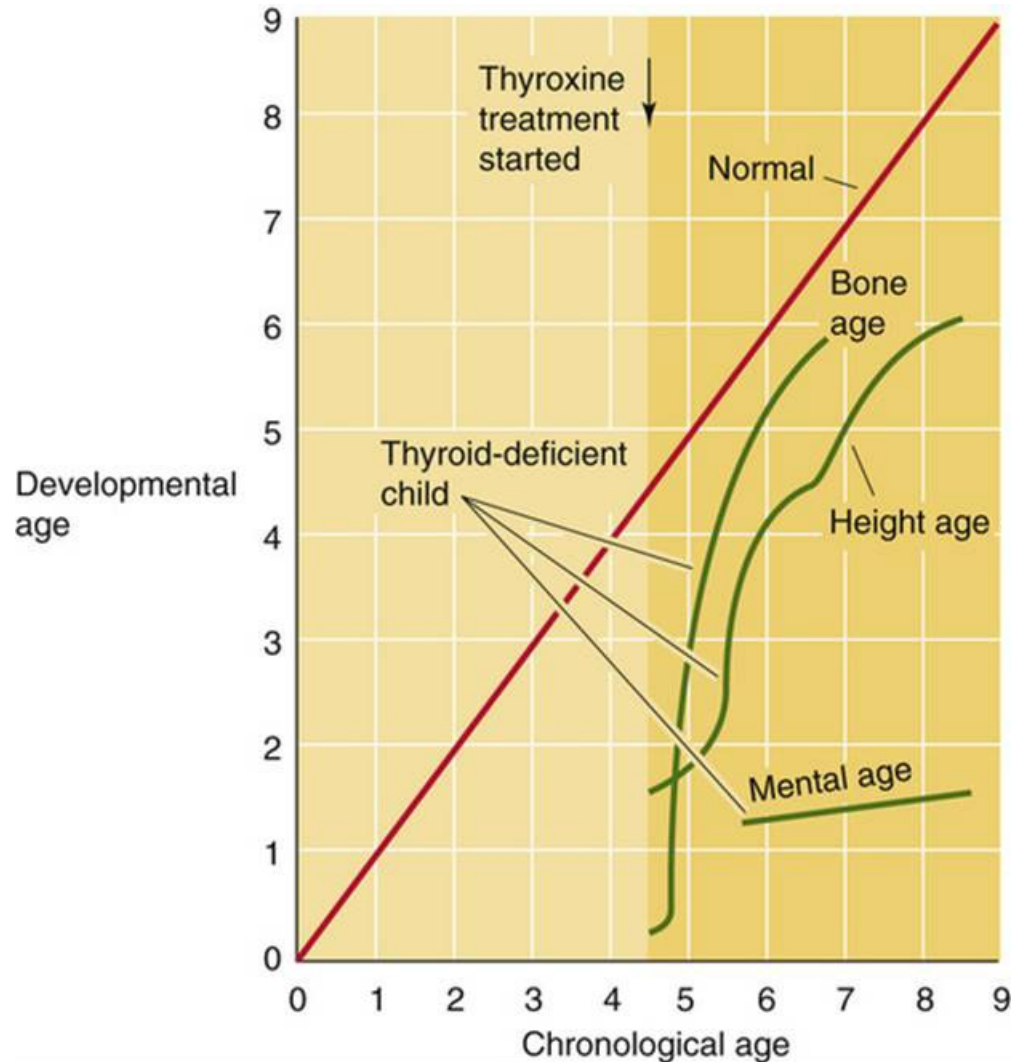
Diagnostik:

Diskreta kliniska symptom vilket gör diagnostiken svår → neonatalscreening (TSH)

Behandling:

Tyroxin (T4) omedelbart efter födseln

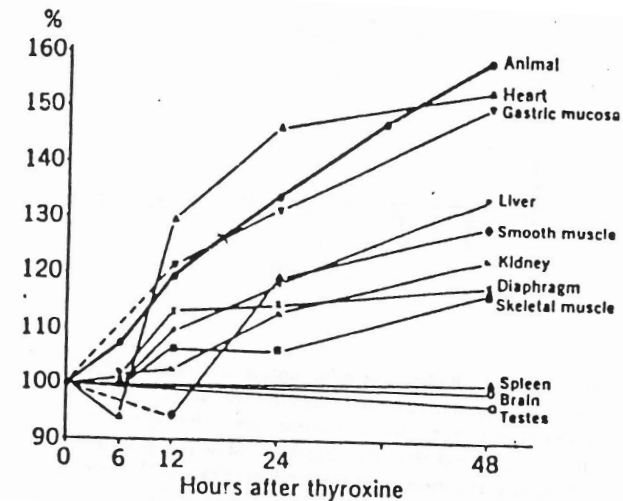
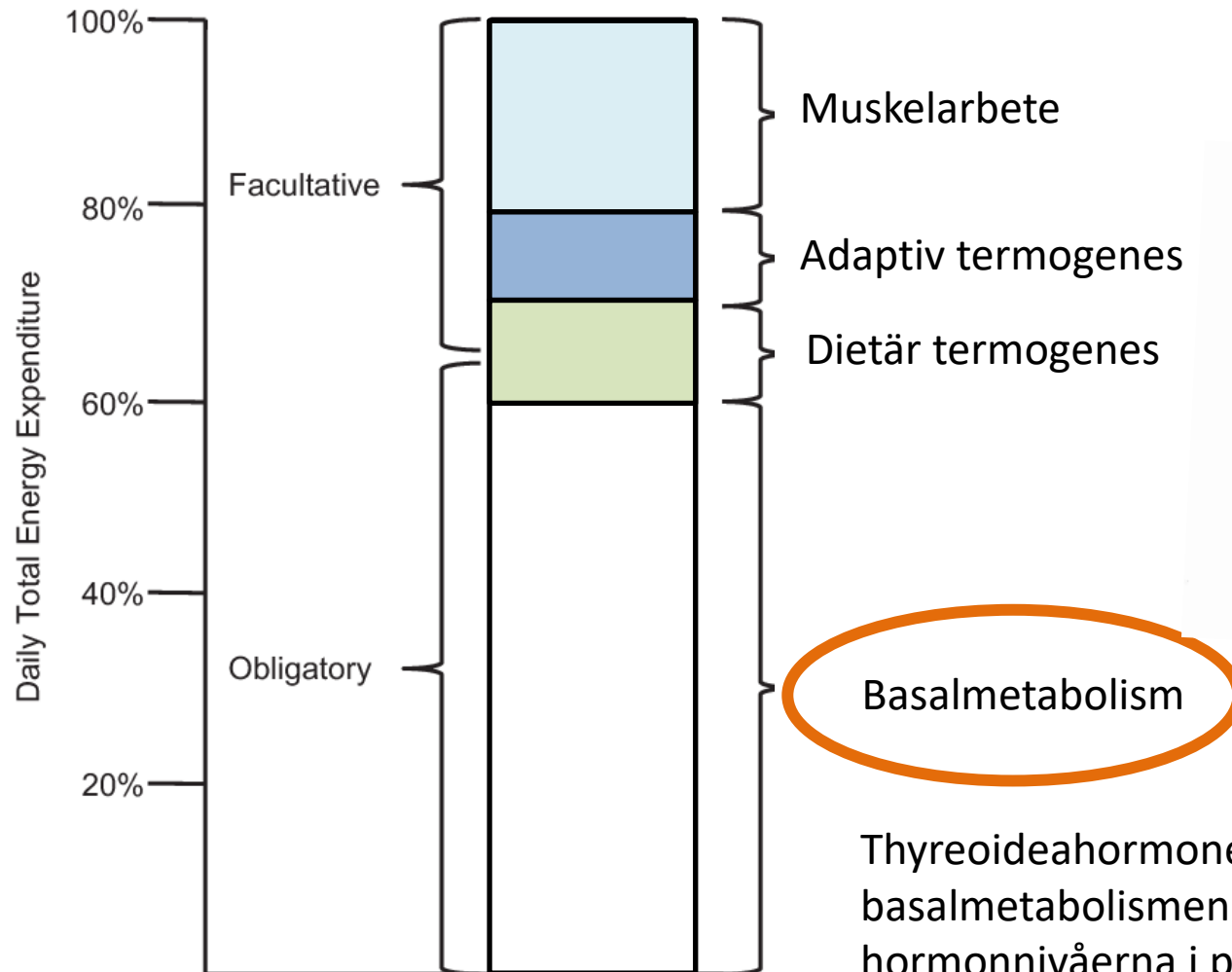
Brist på T3/T4: Kongenital hypotyreos



T3 – fysiologiska effekter hos vuxna

Basalmetabolism

Ökar syrgaskonsumtionen i alla vävnader!



Thyreoideahormoner är essentiella för basalmetabolismen – korrelerar starkt till hormonnivåerna i plasma.

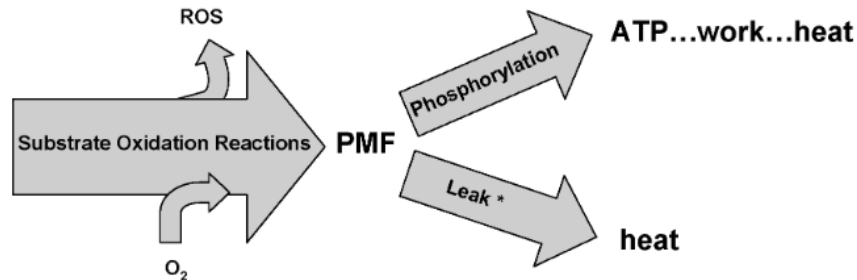
Hur påverkar T3 basalmetabolismen?

OBS! Trots så tydligt samband mellan thyreoideafunktion och basalmetabolism, så är de underliggande mekanismerna inte helt kända! Här är dock några exempel:

Mitokondrien essentiell för cellens ATP-produktion (oxidativ fosforylering)

1. T3 ökar **nybildningen av mitokondrier**
2. T3 **ökar protonläckage** över mitokondriens inre membran, vilket leder till minskad effektivitet i ATP-bildningen ("uncoupling"), ger istället värme (sker ffa i skelettmuskel)
3. **Cellen svarar genom ökad oxidativ fosforylering** för att bibehålla (eller öka) ATP-produktionen och **ökar även uttrycket och funktionen av ANT** (Adenine Nucleotide Translocator, ett ADP/ATP-translokas), vilket leder till **effektivare ATP-export ut ur mitokondrien och bidrar till högre cellmetabolism**

Hur påverkar T3 basalmetabolismen?

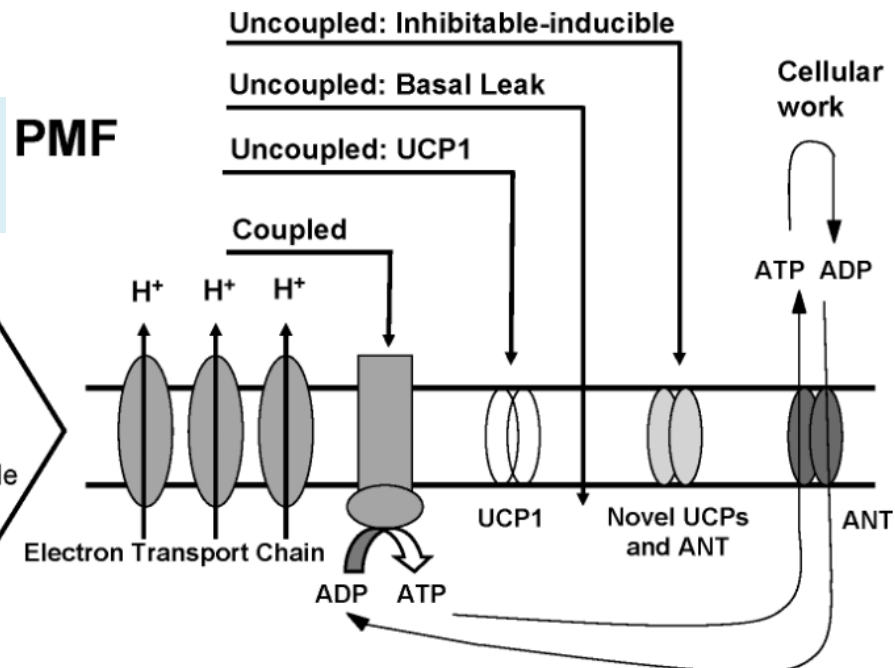


T3 driver på oxidativ fosforylering genom att **öka läckage av protoner** in i mitokondrien och stimulering av ANT-proteinet. Ger värme.

Proton Motive Force driver ATP-bildningen

Substrate Oxidation

- cytosolic glycolysis and other oxidative reactions
- mitochondrial citric acid cycle
FA oxidation, and other oxidative reactions

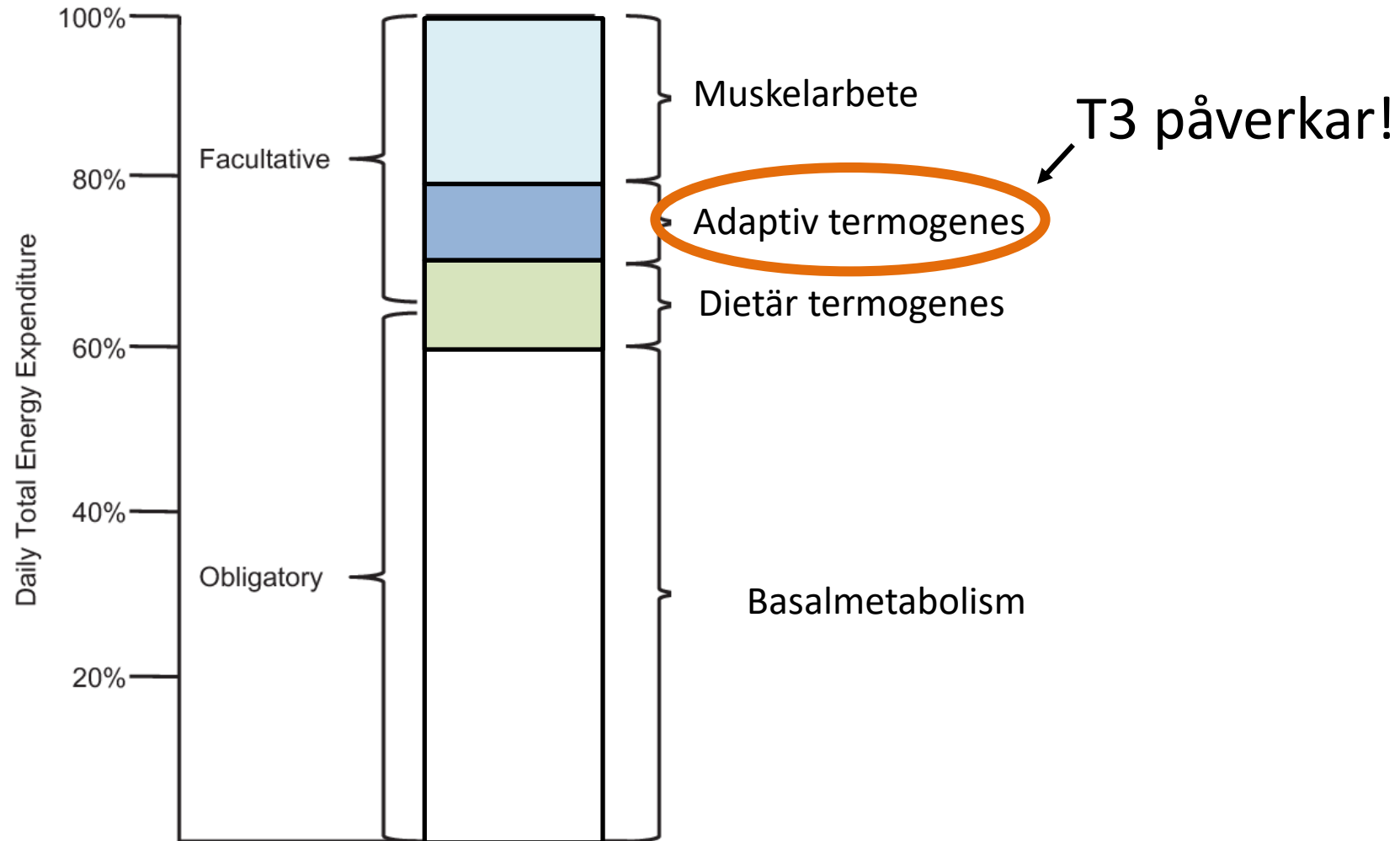


Hur påverkar T3 basalmetabolismen?

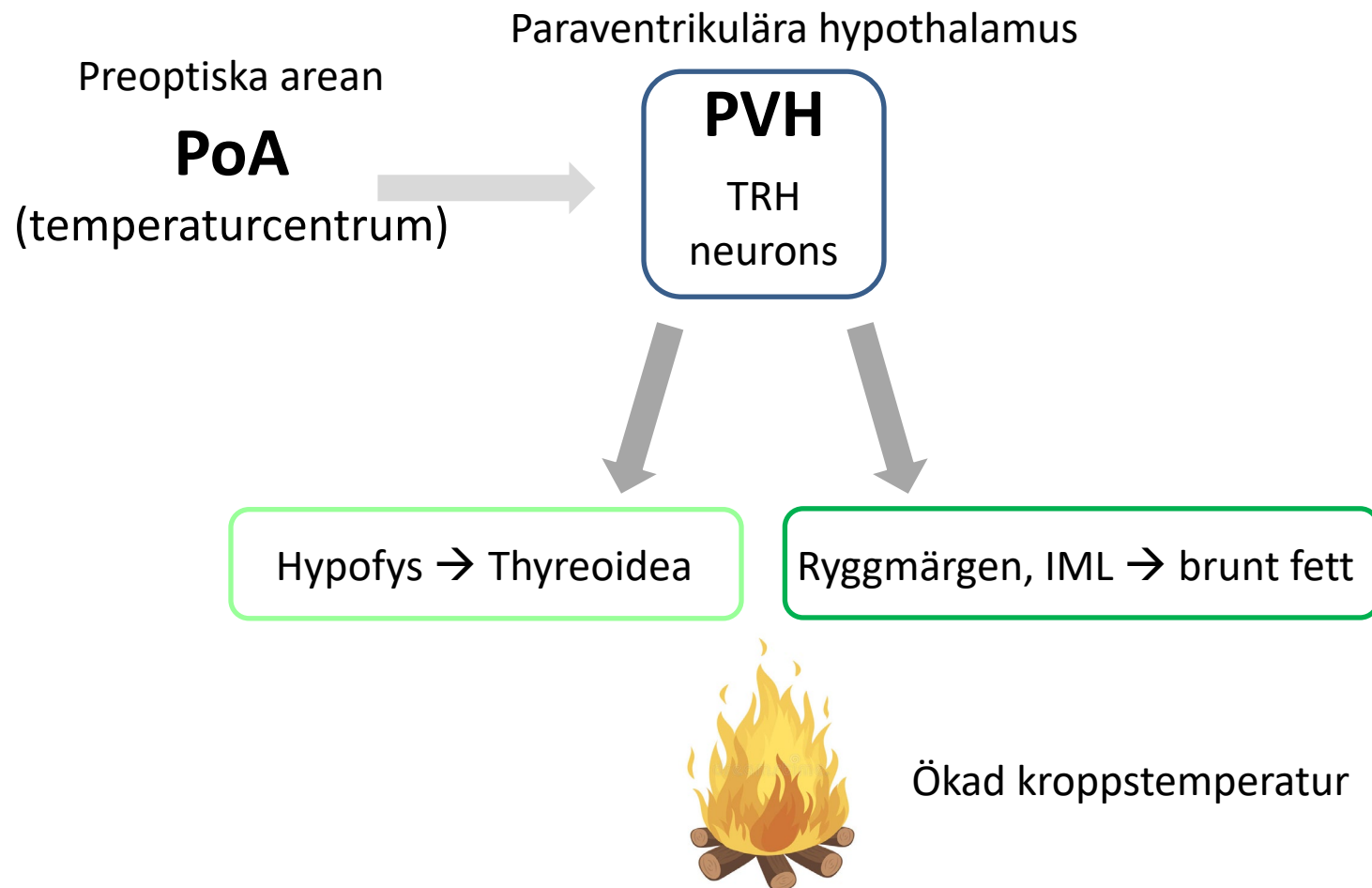
Några ytterligare exempel som leder till ökad basalmetabolism:

1. T3 påverkar även jongradienter via t.ex. Na/K-ATas och SERCA-pumpar
 2. De ökar uttrycket av ryanodin-receptorer i skelett- och hjärtmuskelceller
- Sammantaget leder detta till att jonbalansen måste återställas via ATP-beroende pumpar → energiförbrukning och värmeavgivning

Adaptiv termogenes



Thyreoideahormoner och adaptiv termogenes – centrala effekter

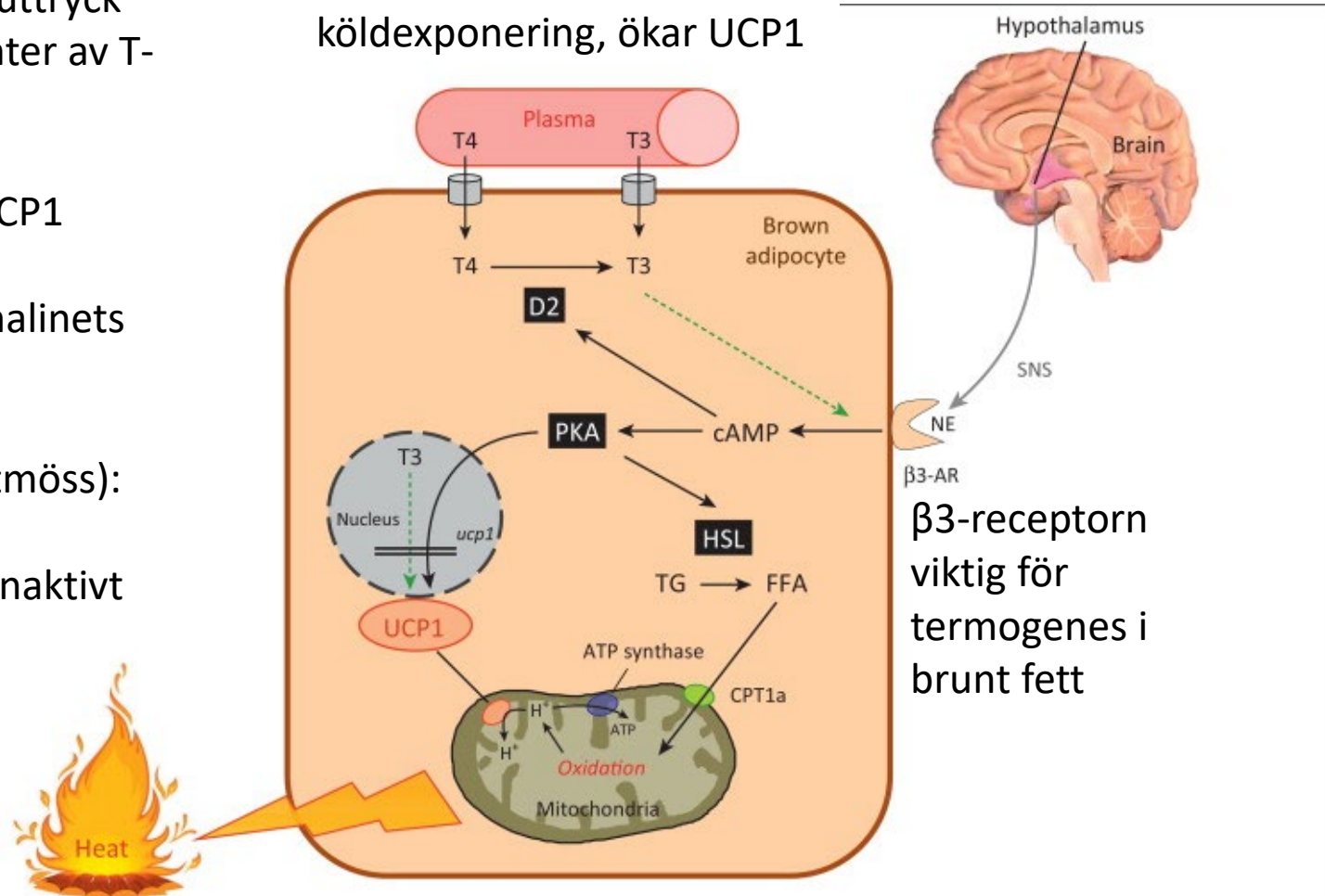


Thyreoideahormoner och adaptiv termogenes – perifera effekter

Perifer mekanism i brunt fett:

- Brunt fett har högt uttryck av olika splicevarianter av T-receptorn
- Ökar uttrycket av UCP1
- Förstärker noradrenalinets effekt
- TR α -brist (knockoutmöss): hypotermi och köldintolerans pga inaktivt brunt fett

Deiodinas-2 (5'-deiodinase) = omvandlar T4 vid akut köldexponering, ökar UCP1



Basalmetabolism och adaptive termogenes: bra att ha koll på

1. T3/T4 stimulerar mitokondriebildning och oxidativ fosforylering
2. De påverkar protonläckage över mitokondriens inre membran, vilket leder till värmebildning
3. De påverkar även jongradienter via t.ex. Na/K-ATas och SERCA-pumpar
4. De ökar uttrycket av och aktivitet hos ryanodin-receptorer
5. De verkar synergistiskt med sympatikus på brunt fett genom att öka uttrycket av β 3-receptorn och UCP-1 → ökad värmeproduktion

Perifer reglering av thyreoideahormon

Variation mellan produktion av T3 och rT3 i vävnader → reglering av thyreoideas effekter perifert

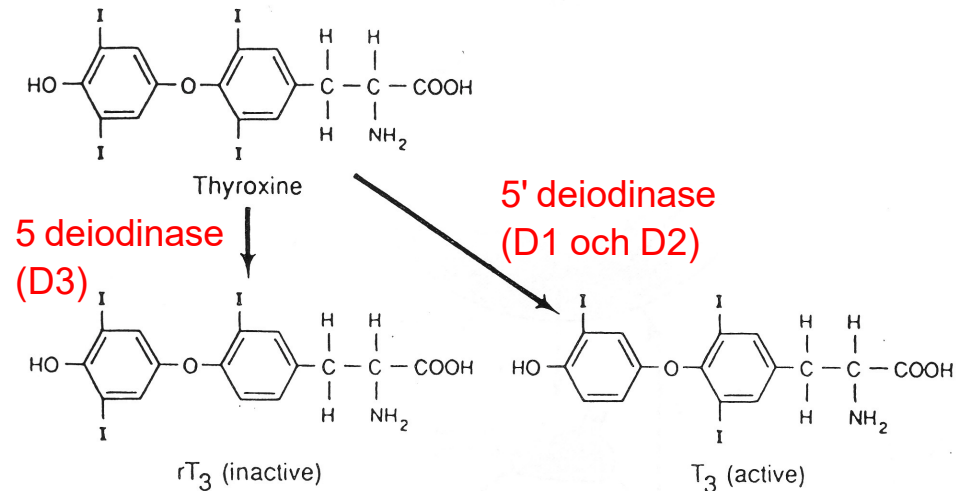
5'deiodinase:

Typ 1 (D1): Levern. T3 ut i blodet.

Typ 2 (D2): Lokal produktion.

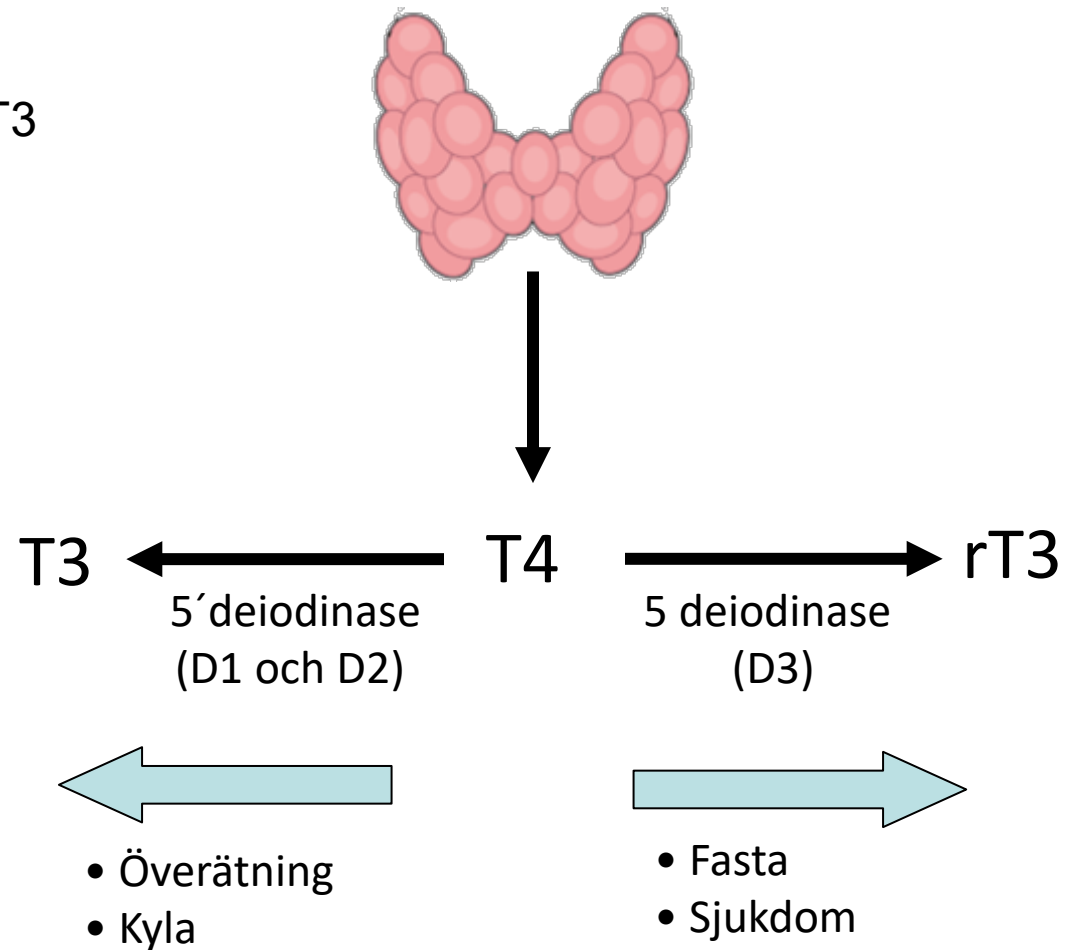
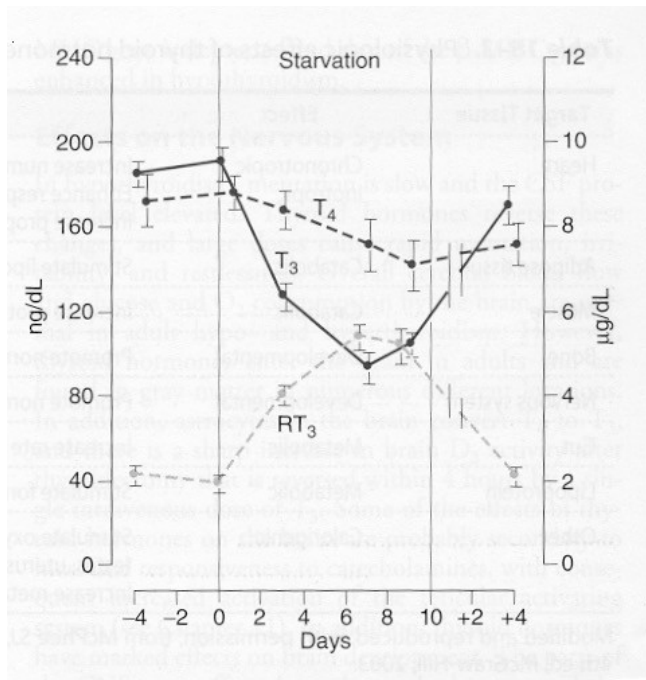
- I hypofys och hypothalamus – betydelse för feedback
- I BAT i möss och nyfödda barn, även hos vuxna. Värmeproduktion.

Reglering utanför thyreoidea



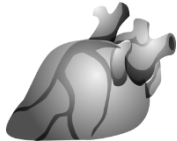
Perifer reglering: mat, temperatur och sjukdom

Effekt av fasta på s-T4, s-T3 och s-rT3



Kardiovaskulära effekter av T3

Hjärta-kärl



→ Ökad känslighet för katekolaminer

→ Ökad cardiac output:

Ökad puls

Ökad kontraktilitet

Minskad perifer resistens

Viktigt!!

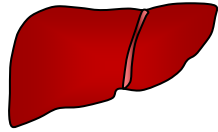
**Tidigt tecken på
hyperthyreos.**

Exempel på T3-känsliga gener som uttrycks i hjärtat:

- β 1-adrenerga receptorer
- SERCA2
- Na/K-ATPas
- ANT (adenin nucleotide translocase)

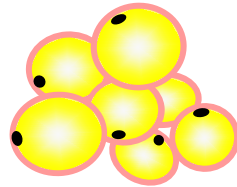
Fler biologiska effekter av T3/T4

Glukosmetabolism
Kolesterolomsättning



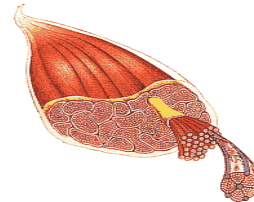
- Ökad glukosanvändning i vitt fett och i muskel
- Ökad glykogenolys och glukoneogenes
- Ökad insulinsekretion
- Ökad kolesterolutsöndring via gallan

Fettmetabolism



- Ökad lipolys

Muskelfunktion/proteinomsättning



- Skelettmuskelfunktion: utveckling, regenerering, metabolism

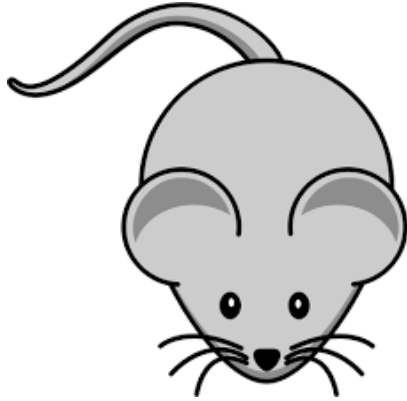
Tarmaktivitet



T3-känsliga gener som uttrycks i skelettmuskel:

- GLUT4 (viktigt för insulin-inducerat glukosupptag)
- SERCA
- Na/K-ATPas
- ANT (adenin nucleotide translocase)

T-receptorbrist: lärdomar från möss



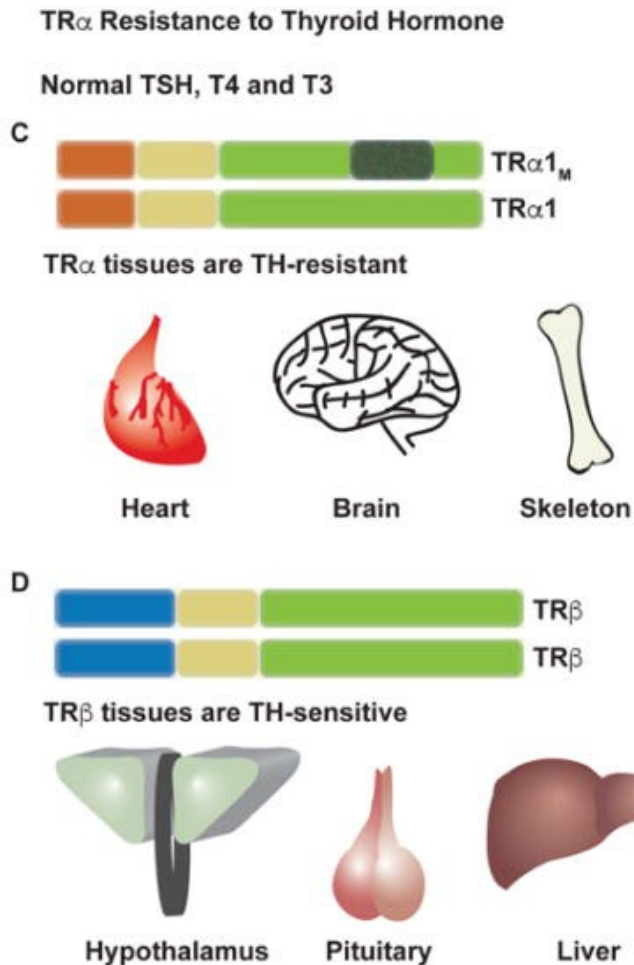
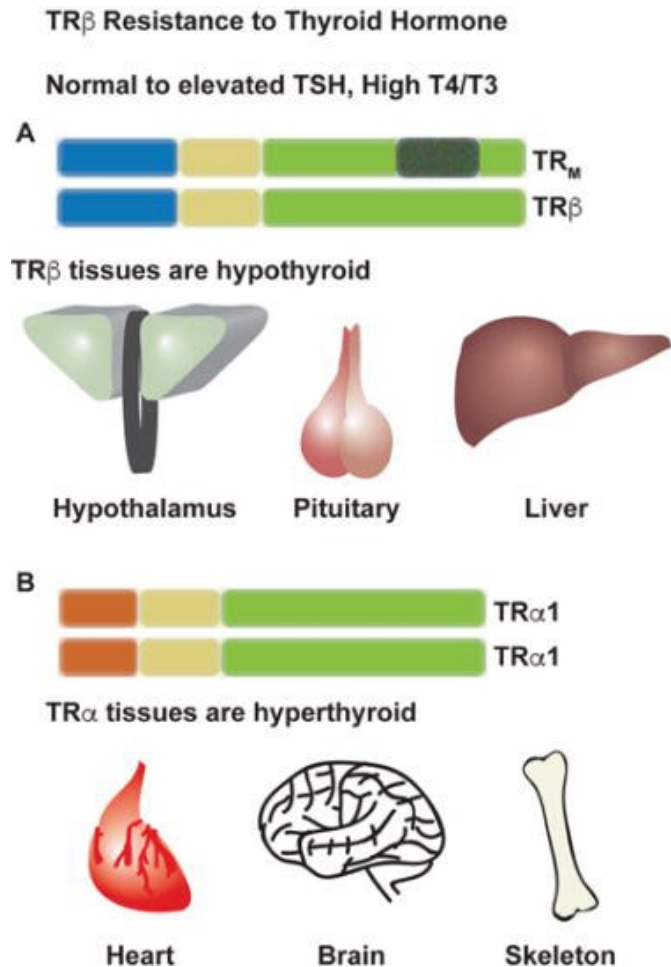
β -rec: hjärna, hypofys (negativ feedback), hörsel

α -rec: tillväxt och överlevnad

TR β knockout: dövhet, defekt i cochlea. Kognitiv försämring. Ökat TSH – dvs TR β viktig för negativ feedback. Normal tillväxt. Stämmer med TR-beta mutationer i människa (har förhöjda TSH och T4/T3-nivåer, tachykardi och struma, endast mild kognitiv försämring och mild tilläxtfenotyp).

TR α knockout: dödligt i möss (neonatalt). I människa? De få fall som finns: allvarlig hypothyroidism, kraftig tillväxthämning, defekt myelinisering, lågt IQ, normala TSH-nivåer (negativ feedback funkar fortfarande via TR β).

T-receptor – mutationer orsakar selektiv resistens



Sjukdomar i thyreoidea: symptom

OBS: Ofta atypiska symptom → blodprov!

• Hypothyreos

- Mental retardation hos barn
- **"slow", mental tröghet**
- **Somnolens**
- **Frusenhet (låg metabolism)**
- Dålig aptit
- Ej fetma
- Långsam puls
- Lågt CO
- Muskelsvaghet
- Tunt hår
- Hyperkolesterolemi
- Obstipation
- **Myxödem**



• Hyperthyreos

- Oro, irritabilitet, sömnsvårigheter
- **Värmekänsla**
- Hyperfagi
- Ej säkert avmagring
- **Ökat CO och puls, arrytmier (β -stim)**
- **Finvågig tremor (β -stim)**
- Hypokolesterolemi
- Muskelsvaghet
- Diarré
- **Exophthalmus.** Pga antikroppar som stim fibroblaster bakom ögonen.



Sjukdomar i thyreoidea: orsaker

- **Hyperthyreos = överfunktion, högt T3**

- Grave's disease eller Mb Basedow eller "giftstruma"
 - Autoimmun (AK mot TSH-receptorn)
 - Exophthalmus
- Konstitutivt aktiv TSH-R eller Gs-alfa
(t.ex. en del av McCune Albright-syndromet, sällsynt)



- **Hypothyreos = underfunktion, lågt T3**

- Autoimmun
 - kronisk lymphocytär thyroidit eller Hashimoto's sjukdom
Antikroppar mot thyroperoxidas och thyroglobulin – successiv långsam destruktion av thyreoidea
- Jodbrist (vanligaste orsaken i ett globalt perspektiv)
- Efter och under behandling av hyperfunktion
- Medfödd



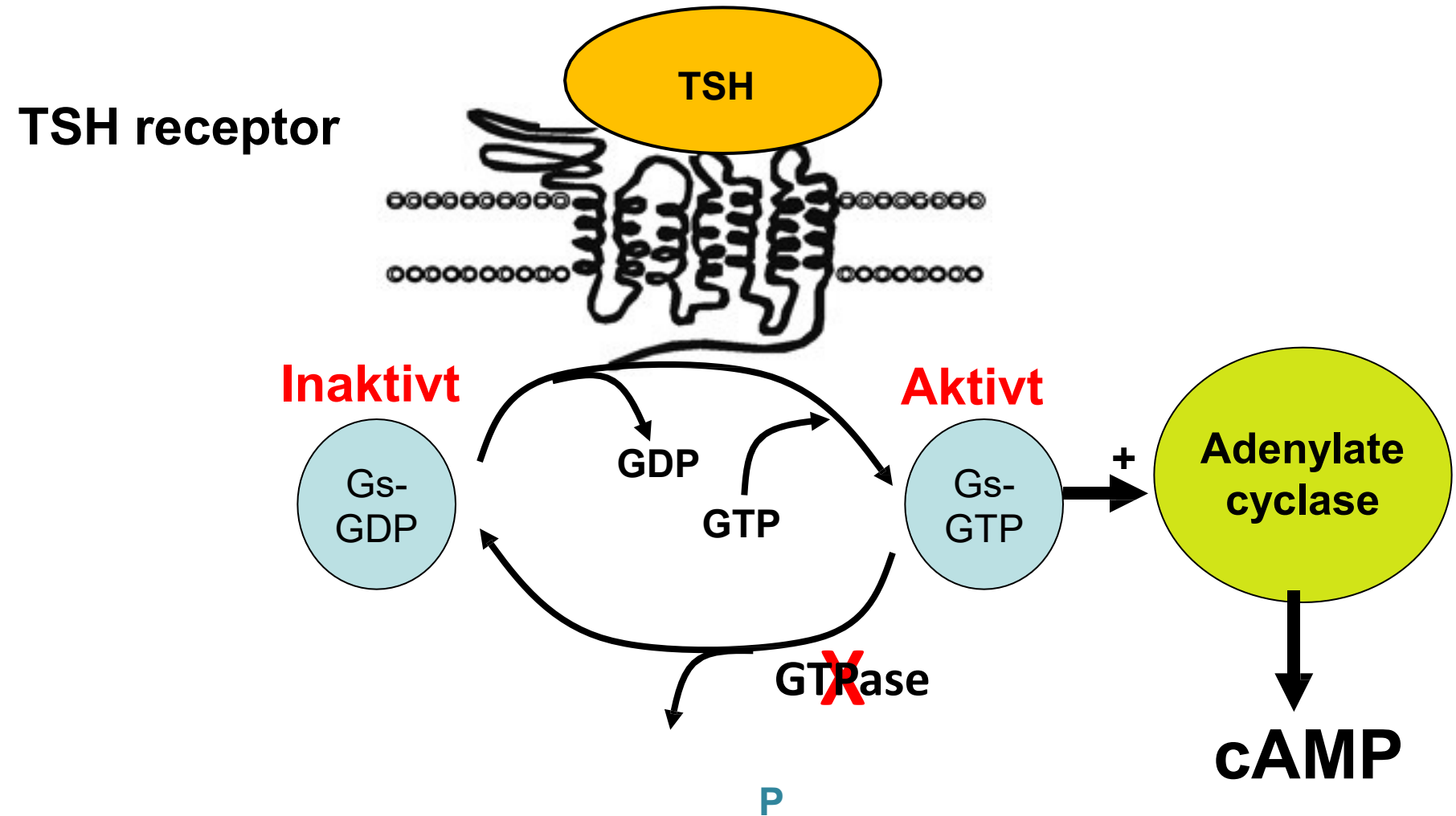
- **Struma = förstorad sköldkörtel**

Kan vara förknippad med lågt, högt eller oförändrat T3!

- Jodbrist
- Adenom/cancer
- Autoimmun "Giftstruma".
- Idiopatisk (multinodös etc.)



McCune-Albright syndrome: inaktivt GTPase i Gs → hyperaktivt Gs → aktivt AC → cAMP



Hyperthyroidism kan vara en del av McCune-Albright syndrome (OBS! Mosaicism: inte alla celler i vävnaden är påverkade).

McCune-Albright syndrome

Härmar effekten hos hormoner med cAMP som 2nd messenger. Ej specifikt för thyreoidea.

- **TSH i thyreoidea → Fokal hyperthyroidism**
- ACTH i binjurebarken → Cushings syndrom
- GHRH in adenohypofysen → Akromegali
- FSH, LH in gonaderna → Prematur pubertet
- Alpha-MSH i huden → cafe-au-lait spots
- Fibrös dysplasi (fibrös bindväv i skelettet)



Sjukdomar i thyreoidea: behandling

Hypothyreos

- Syntetiskt T4
(Levaxin®)



Hyperthyreos

Akut:

- Beta-blockare

Mer kroniskt:

- Thyreostatika
 - * Jodpumpshämmare
 - * Tiamazol (hämmar TPO)
 - * Propyltiouracil (hämmar TPO)
- Radiojod (^{131}I)
- Kirurgi
- Exophtalmus

Sammanfattning

- TSH (thyreoidea-stimulerande hormone) stimulerar bildning av sköldkörtelhormon från tyrosin och jod.
- Bildning av aktivt sköldkörtelhormon T3 från T4 regleras av omgivningstemperatur, födointag och sjukdom
- Sköldkörtelhormon behövs för hjärnans och benens utveckling hos småbarn.
- "Gaspedal" som stimulerar bl a metabolism, värmeproduktion och hjärtats funktion hos vuxna.
- Verkar på ALLA kroppens celler via nukleär receptor → transkriptionella, långverkande effekter.
- Sköldkörtelsjukdomar mycket vanliga, **för lite** eller **för mycket** hormon, eller **för stor** sköldkörtel. Misstänk!

Normalintervall (>19 år)

S-TSH: 0,3 – 4,0 mU/l

S-T4, fritt: 12 - 22 pmol/l

S-T3, fritt: 3,1 - 6,8 pmol/l