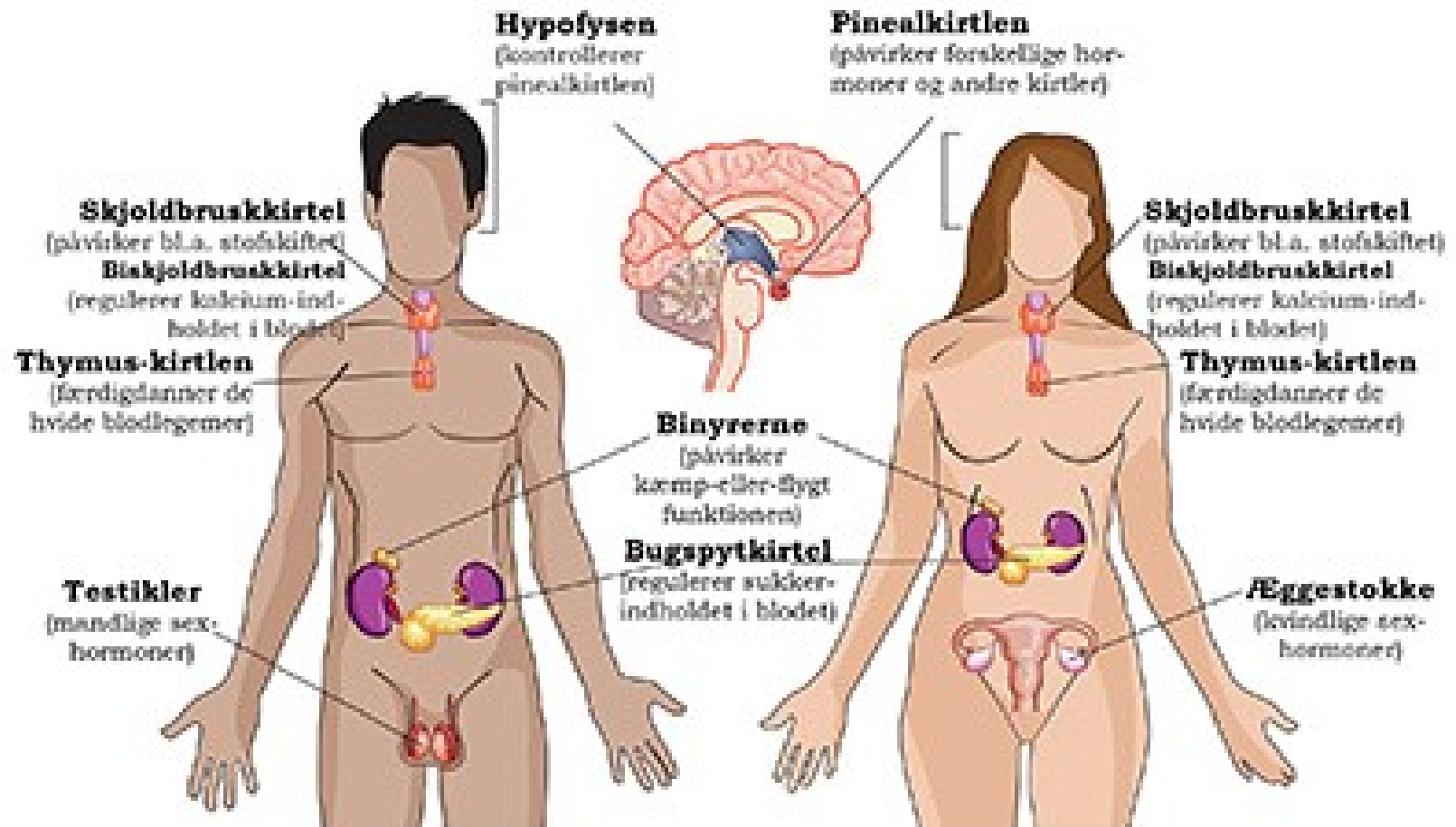


Effekter af Hormonforstyrrende Stoffer på Stofskiftehormoner – Thyroideahormonaksen

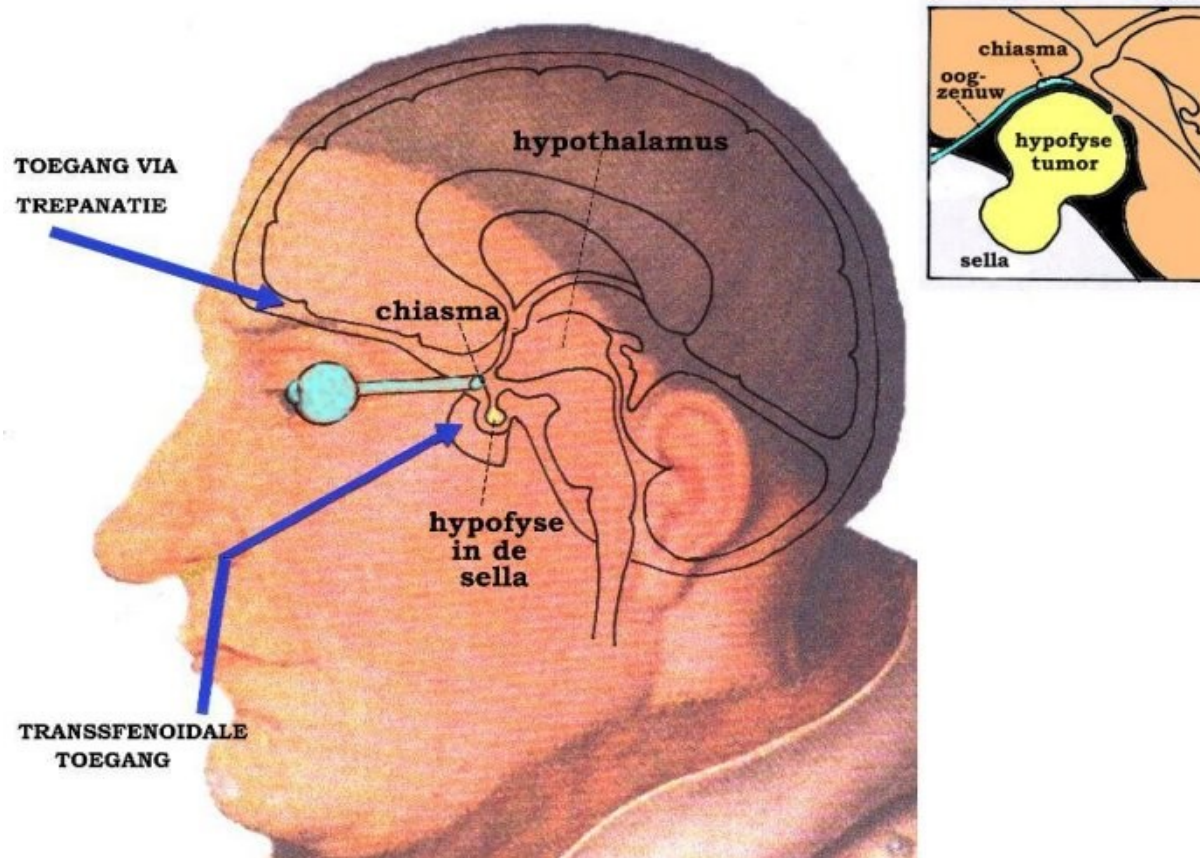
Thyroideahormon-aksen og betydningen af thyroidhormon for barnets udvikling

Professor Emerita Dr. Med. Ulla Feldt-Rasmussen,
Afdeling for Nyre- og Hormonsygdomme
Molekylær Nefro-Endokrinologisk Forskningslaboratorium Bygn 93
Rigshospitalet, København

Klassiske hormonproducerende kirtler



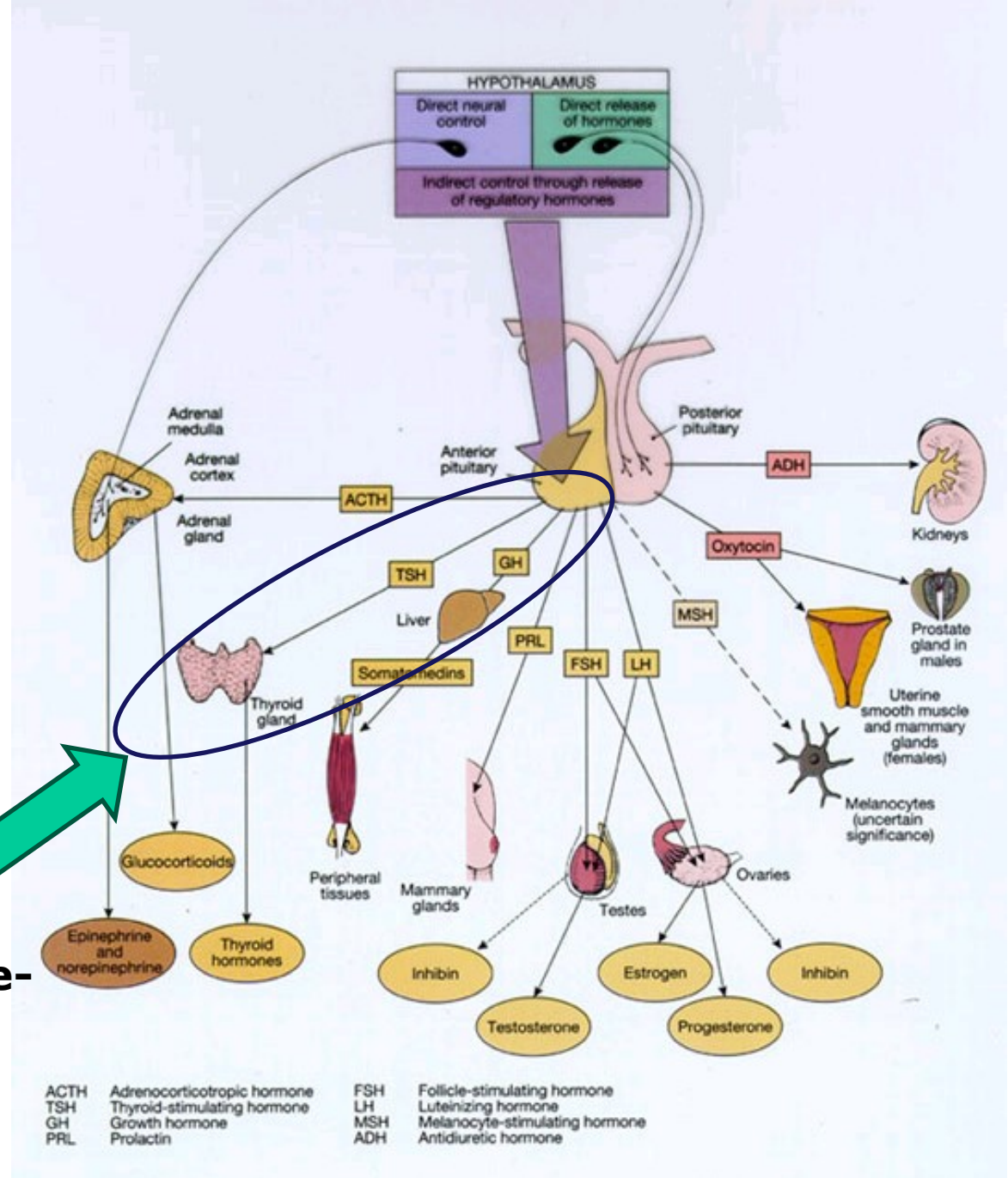
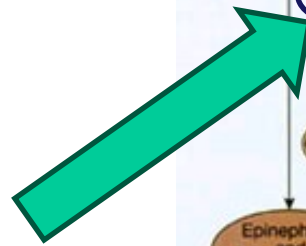
Hvor sidder hypofyse og hypothalamus?

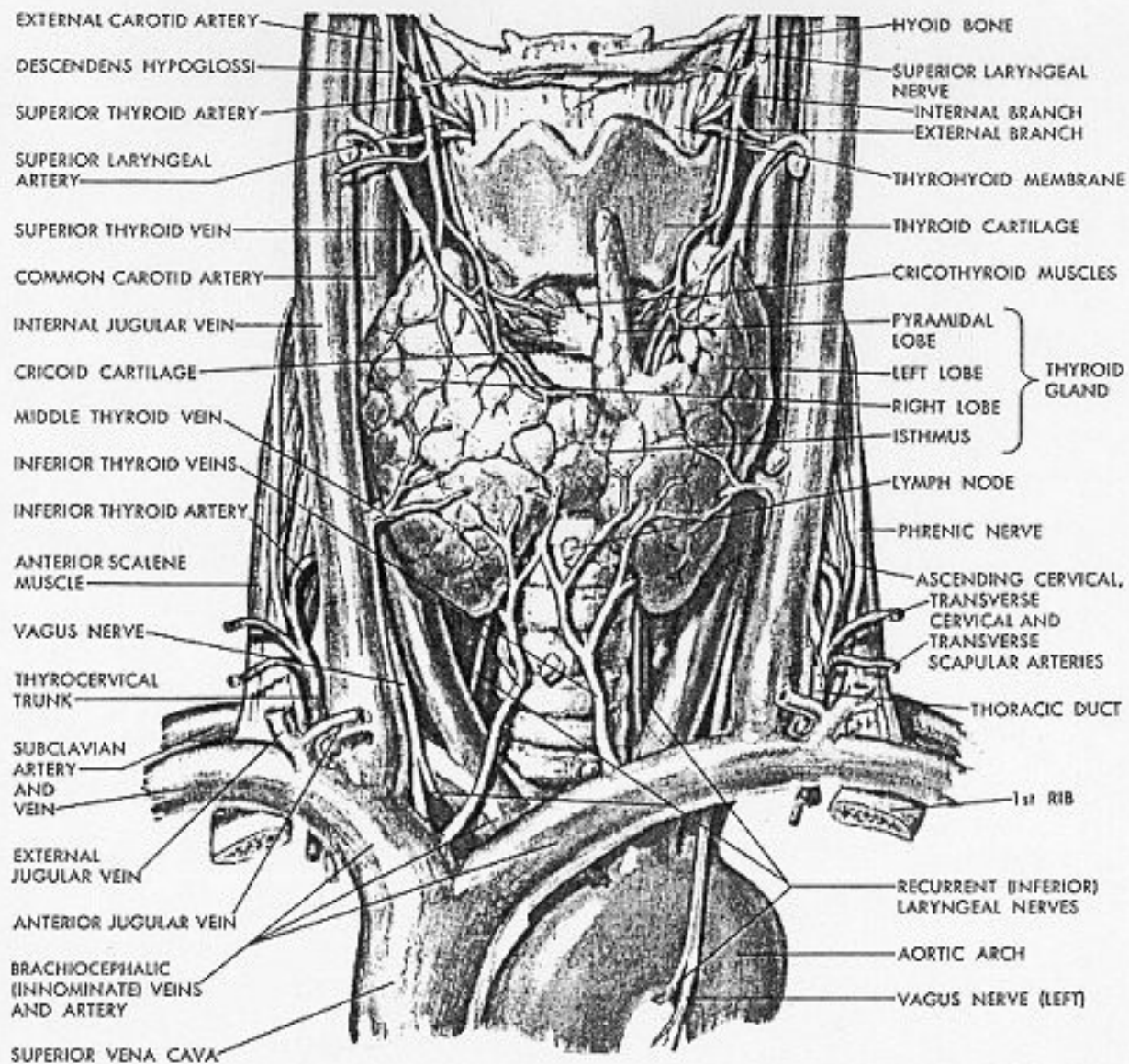


Hypofysen og hypothalamus udskiller de overordnede hormoner

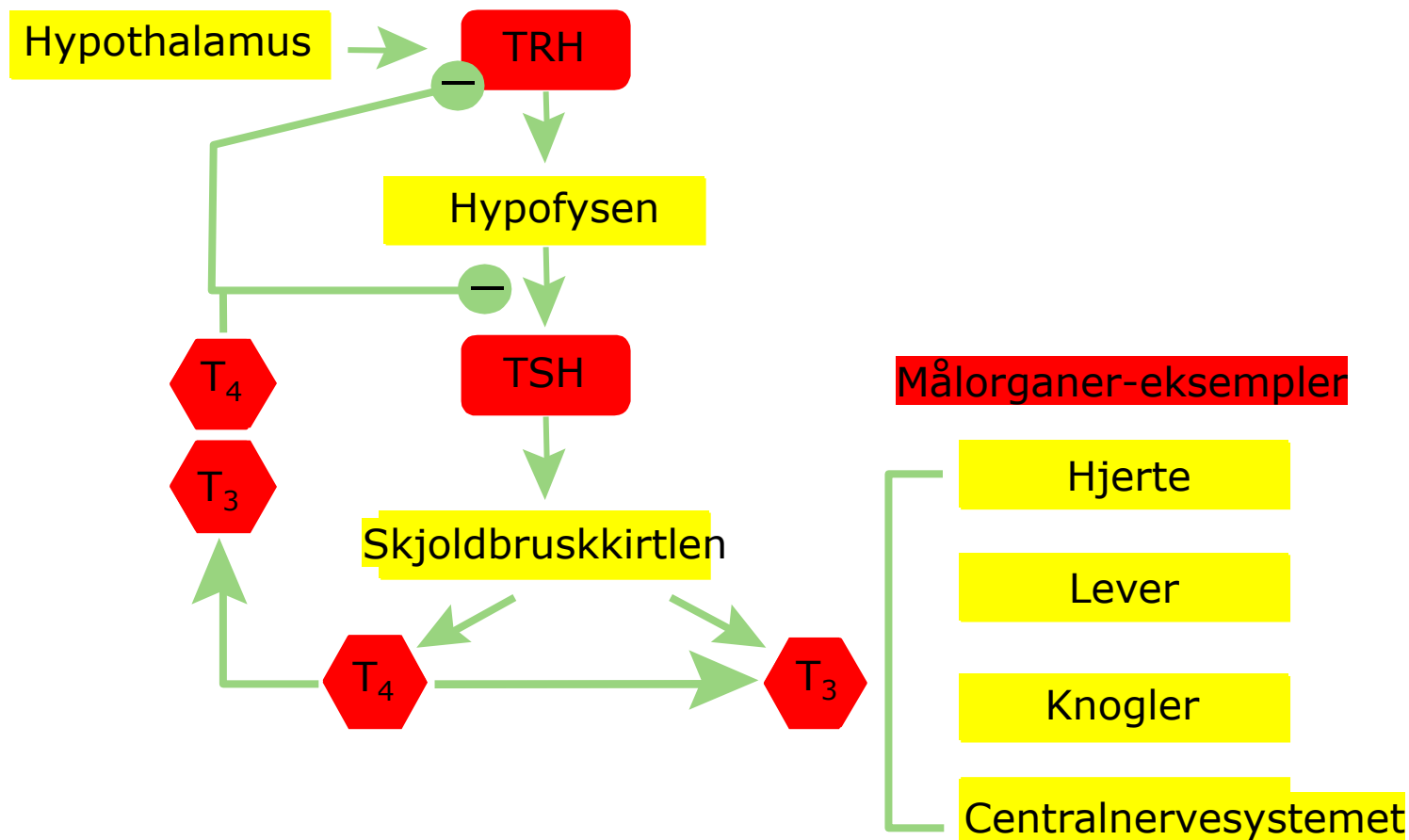
Som styrer alle de andre hormoner i kroppen

Hypothalamus-hypofyse-thyroidea-aksen





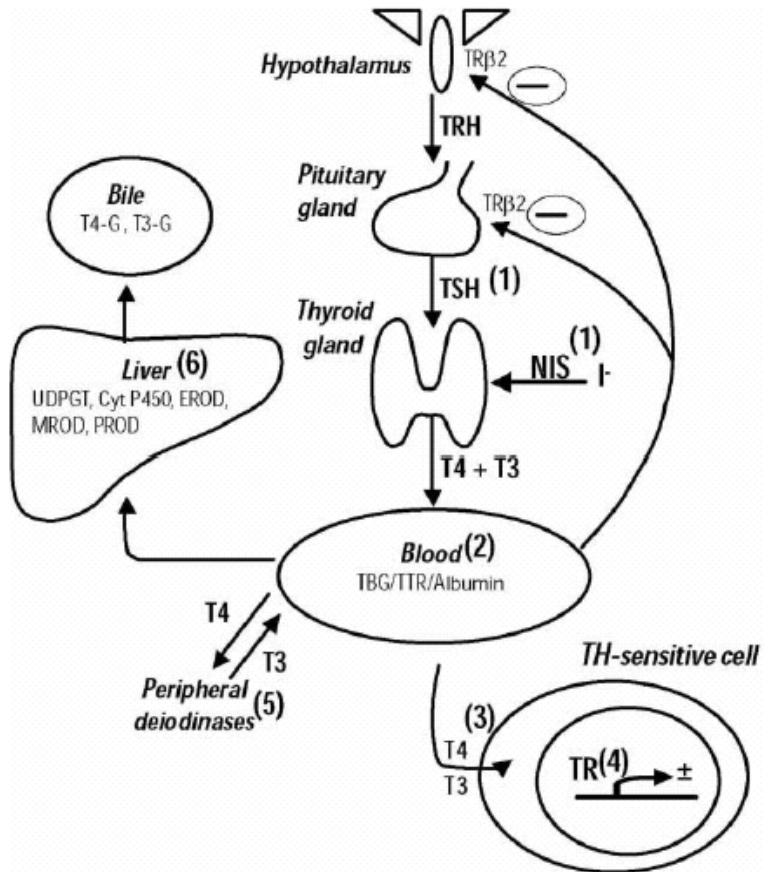
Udskillelsen af thyroideahormon= Stofskiftehormon= Skjoldbruskkirtelhormon



Farwell A, Braverman L. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. 1996;1383-1410.

Trin i udskillelse og virkningsmekanismer af thyroideahormon

1. Synthesis of Thyroideahormoner T4 og T3 via stimulation af jodpumpen (NIS), enzymet thyroidea peroxidase og thyrotropin (TSH) receptoren
2. Transport proteiner
3. Cellulære optagelses mekanismer
4. Thyroideahormon (TH) receptorer på kernen
5. Enzymer: Iodothyronine deiodinaser
6. Metabolism af THs i leveren



Thyroideahormoner virker i og er nødvendige for alle celler og organer i kroppen

- Thyroideahormoner regulerer stofskiftet, og kaldes derfor også stofskiftehormoner. Hormonerne øger vores stofskifte og dermed vores forbrænding.
- Skjoldbruskkirtlen producerer to thyroidea-hormoner kaldet triiodthyronin (T3) og thyroxin (T4), fordi de indeholder henholdsvis tre og fire jod-atomer.
- Jod er et grundstof, der findes i flere fødevarer. For at thyroideahormonerne kan produceres, skal man have jod tilført gennem maden. Siden år 2000 beriges saltet obligatorisk med jod i DK

Formation and secretion of thyroid hormone - Iodine

- Formation of thyroid hormone requires exogenous iodide (I^-).
- Daily intake: 50 to 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ (Europe) and in USA 500 $\mu\text{g}/\text{day}$. Japan also high intake
- 2 billion people worldwide still live in iodide deficient areas causing goitre and cretinism.
- WHO recommendations 150 $\mu\text{g}/\text{day}$ – higher intake required in pregnant women
- Denmark borderline iodine deficient – iodized salt programme started year 2000 monitored by DANthyr

Tilstande med jodmangel og lavt stofskifte i forskellige aldersgrupper

Age	Iodine Deficiency Disorders
Foetus	Abortions, stillbirths, congenital anomalies Increased perinatal mortality, Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation
Neonate	Neonatal hypothyroidism, endemic cretinism Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation
Child and adolescent	Goitre, hypothyroidism or hyperthyroidism Impaired mental function, delayed growth and puberty Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation
Adult	Goitre with its complications, hypothyroidism Infertility, Impaired mental function Spontaneous hyperthyroidism in the elderly Iodine-induced hyperthyroidism Higher ration of follicular to papillary thyroid cancers Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation

*Zimmermann, M.B. Iodine Deficiency. Endocr. Rev. **2009**, 30, 376–408.*

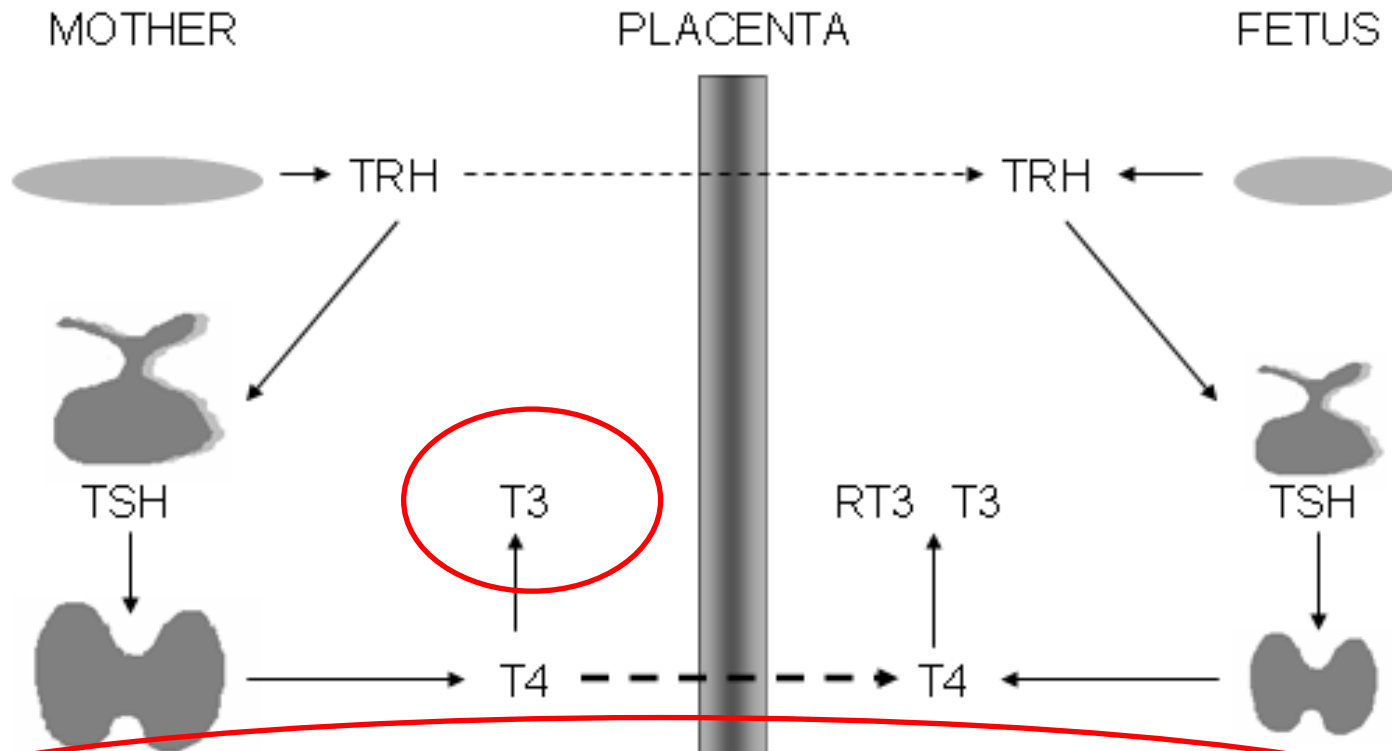
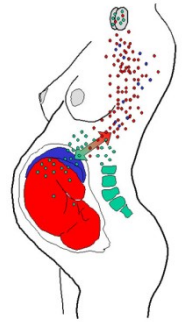
Ekstreme strumaer ved jodmangel



Kocher



Thyroidea under graviditet



TSH-Receptor Antibodies

Stimulate

Block

TPOAb & TgAb

No effect

Antithyroid Drugs

Block

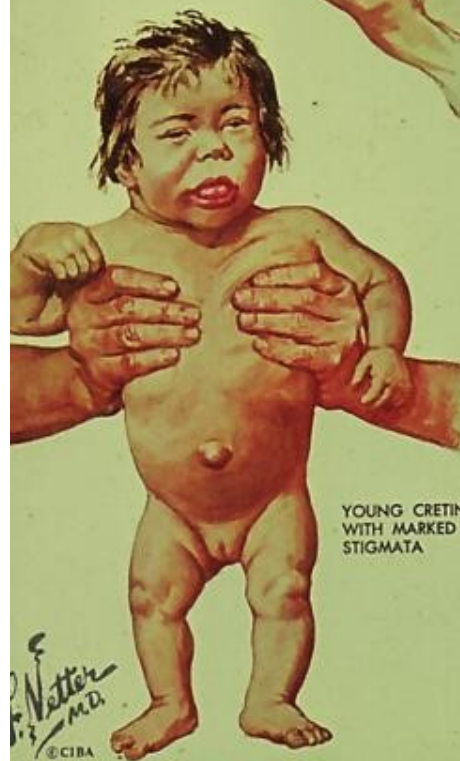
Tilstande med jodmangel og lavt stofskifte i forskellige aldersgrupper

Age	Iodine Deficiency Disorders
Foetus	Abortions, stillbirths, congenital anomalies Increased perinatal mortality, Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation
Neonate	Neonatal hypothyroidism, endemic cretinism Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation
Child and adolescent	Goitre, hypothyroidism or hyperthyroidism Impaired mental function, delayed growth and puberty Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation
Adult	Goitre with its complications, hypothyroidism Infertility, Impaired mental function Spontaneous hyperthyroidism in the elderly Iodine-induced hyperthyroidism Higher ration of follicular to papillary thyroid cancers Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation

*Zimmermann, M.B. Iodine Deficiency. Endocr. Rev. **2009**, 30, 376–408.*



INFANT CRETIN
WITH ONLY
MILD STIGMATA



YOUNG CRETIN
WITH MARKED
STIGMATA



ATHYROTIC CRETINISM
(SPORADIC)



GOITROUS CRETINISM
(ENDEMIC)



ELDERLY
CRETIN

Hormonforstyrrende stoffer

- Hormonforstyrrende stoffer (EDCs) kan defineres som stoffer i miljøet, som ændrer hormoners funktioner og udøve negative virkninger for organismen, afkommet og/eller subpopulationer af organismerne (U.S. EPA 1997).

Thyroidea hormonforstyrrende stoffer: Virkningsmekanismer

1. Synthesis of Thyroideahormoner

T4 og T3 via stimulation af jodpumpen (NIS), enzymet thyroidea peroxidase og thyrotropin (TSH) receptoren

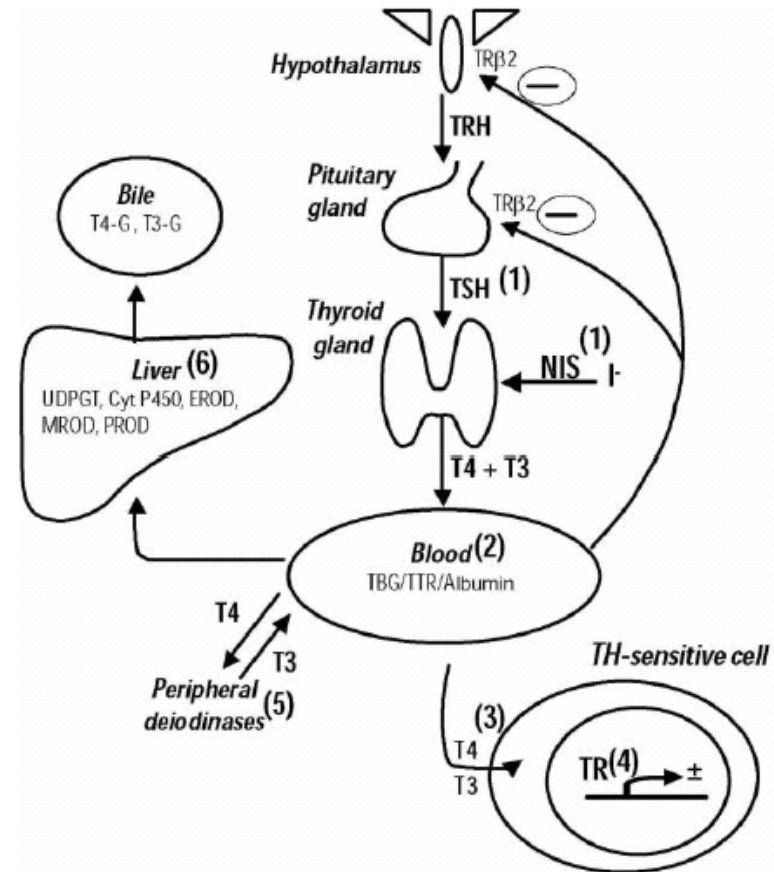
2. Transport proteiner

3. Cellulære optagelses mekanismer

4. Thyroideahormon (TH) receptorer på kernen

5. Enzymer: Iodothyronine deiodinaser

6. Metabolism af THs i leveren



Boas et al., EJE 2006

Hormonforstyrrende Stoffer (EDC) – Thyroideahormon forstyrrende stoffer (TDC)

- Perchlorat er et eksempel på et kemisk stof med en kendt nedsættende effekt på thyroideahormonproduktionen. Det anvendes i mange industrier til produktion af fx raketbrændstof, andre eksplosionsprodukter, LCD-skærme, andre elektronikprodukter. Det er stærkt eksplosivt.
- **Found in drinking water** (*Brechner RJ, et al Ammonium perchlorate contamination of Colorado River drinking water is **associated with abnormal thyroid function in newborns in Arizona**. J Occup Environ Med 2000*)
- 'The health impact of environmental perchlorate may be dependent upon adequate iodine intake and should be interpreted in combination with other environmental exposures that are also potential thyroidal endocrine disruptors'. (*Leung et al Perchlorate, iodine and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010*)

Hvad er udfordringen ved at undersøge og bevise thyroideahomonforstyrrende stoffers negative effekter på mennesker

- Der kan være tale om små ændringer i skjoldbruskkirtlens hormonakse, sågar inden for de normale rammer.
- Sådanne små ændringer i stofskiftehormonerne kan have negative sundheds konsekvenser for individet.
- Dette kan være specielt afgørende i fosterlivet og den tidlige barndom, hvor thyroideahormonerne er afgørende for barnets udvikling, og hvor de producerede hormoner fra hypofysen (TSH) og thyroidea (T4 og T3) omsættes meget hurtigt i den proces.
- Selv et let forringet stofskifte hos moder eller foster kan formentlig resulterer i neonatal neurologiske og kognitive forstyrrelser, som måske først kan registreres og måles i voksenalderen

(Haddow et al N Engl J Med 1999).

Udfordringer ved at undersøge thyroideahormonforstyrrende stoffers eksponering og effekt hos mennesker

- Epidemiologiske kohortestudier kan kun vise sammenhænge ikke årsager.
- Hvert enkelt individ udsættes for mere end et hormonforstyrrende stof i miljøet – ikke blot et kemisk stof (cocktail effekt).
- Andre miljøfaktorer såsom indtagelsen af jod, selen og stoffer i madvarer, som kan hæmme stofskiftehormonerne kan bidrage til skjoldbruskkirtlens sårbarhed.
- Tilstedeværelse af andre sygdomme i skjoldbruskkirtlen kan også bidrage til thyroideas sårbarhed fx ved at ødelægge noget af kirtlen.
- Studier af enkelte celler/organer ser kun på en enkelt del af 'elefanten' og ikke hele organismen
- Dyr er ikke identiske med mennesker, men dyreforsøg kan bidrage med vigtige oplysninger om virkninger

Tak for opmærksomheden!

