Treatment of Hypothyrodism

* موضوع علاج Hypothyroidism تقريباً كلّه بتعلقه في الـ Thyroid hormone (TH)، لأنه يعتبر replacement therapy
مثلاً مريضة عندها deficient thyroid function علاجها راح يكون replacement by TH

* They simulate and stimulate predominant hormonal functions.
⇐ يعني لكل هرمون هون واحد فقط وكل الـ actions إلي بعملها بتكون لتحقيق هذا الهدف.
* any hormone has one strategy and has various actions.

⇐ طيب شو هدف الـ Thyroid hormone (TH) ؟!
TH بشوف كل الهرمونات الأخرى وبشوف أهم واحد فيهم عنده predominant function حتا يزوده ويقلده، طيب كيف ؟
يقلده يعني يعمل الـ action تبعه يعني لو كانه الهرمون بعمل anabolic الـ TH بعمل مثله، ولو كانه عالج catabolic الـ TH راح يعمل زيه وهكذا..
⇐ احنا عندنا ANS إما sympathetic أو parasympathetic، واحنا بدنا adults sympathetic هو إلي بيشتغل، فالـ TH بروح يزود sympathetic activity يعني يزود β receptors ويعمل نفس الـ action تبعها بطريقة direct، مثلاً:-
↳ TH stimulate cardiac properties → بالزبط مثل β receptors.
كل إي هرمون شرح أول بحلة بالسلايدز

Mechanism :-

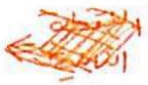
⇐ النقطة الأولى
T4 بطلع من Thyroid gland فلازم نعمل الـ activation في الـ peripheral tissue
إي راح يشتغل عليها، عشان يصير الـ activation بتحول إي T4 بواسطة انزيم اسمه (deiodinase) هاد الانزيم بشيل الـ I2 من الـ outer ring في ترتيب T4 فيصير T3
(لح حكي هيك وشرحها)

① T3 active forme ⟹ ② it is lipophilic it will pass to cytoplasm ⟹ ③ then nuclear membrane ⟹ ④ enter to nucleus to bind to protein receptor (α, β) receptor for TH في بروتين ⟹ ⑤ modulation for mRNA يعمل ⟹ ⑥ to form specific enzymes for various actions required to these hormones.

Scanned with CamScanner

* Receptors are ↑ in hormone - responsive tissue.

هذه الـ receptors مش موجودة في كل الـ cells ، طب على أي أساس وجودها ؟؟



more effective by hormone ← site of action for the hormone ← responsive tissue إذا هو كل ما كانت

← بكون عنده عدد هذه المستقبلات أكبر .

* But if there are tissues not responding or respond less to hormone

← رح يكون عدد المستقبلات عندها أقل .

النقطة الثانية ← رح نحكي منها أكثر في الـ actions .

النقطة الثالثة ←

- TH increase the activity of GH ⇒ بزيده في الطولة فكانه بكبر. anabolic action وهنا بكون
- TH increase the activity of cortisol (hormone of stress) ⇒ لأننا محتاجين metabolism

(TH → is the major metabolic hormone) ~~TH is considered major hormone~~ ← هو

- TH increase the activity of Parathyroid hormone ⇒ أهم هرمون بحافظ على مستوى الكالسيوم في الدم (رح نحكي عنه بعدين) .

Thyroid hormones

Mechanism

يقلد عمل الهرمونات الأخرى ← يزيد ←

They simulate & stimulate predominant hormonal functions.

1. T4 is converted peripherally into T3 (by deiodinase) which passes into cytoplasm & nuclear membrane, then binds to protein receptors (α & β) in the nucleus to modulate actions of mRNA causing protein synthesis forming e.g. enzymes responsible for various actions.

Biological lag, hours or days.

~~Receptors are ↑ in hormone - responsive tissue.~~

Affinity of T3:T4 = 10:1 قوة ارتباط T3 بالمستقبل أكبر بعشرة أضعاف من T4 لأنه T3 هو الـ active form

2. ↑ number & sensitivity of β adrenoceptors → ↑sympathetic activity.
3. ↑ activity of growth hormone, cortisol & PTH.

1st mechanism is direct, others are indirect via affecting other hormones. ← 2,3

Scanned with CamScanner

أو بتشتغل على طول على الجين والـ mRNA ← via stimulation of predominant hormones.

Actions

أول شي رح نعتبر TH زيه زي الدوا عشان احنا بنتعالج منه .
يعني رح نحكي عنه الـ actions و Adverse effects و هكذا ...

TH has 4 main actions :-

+ ① metabolic action ⇒ باقي الـ ②③④
- Anabolic in young → TH increase ① mental ② physical ③ sexual Growth .

لـ طبعًا عا انه في الـ young رح يكون عن طريق GH .

عشانه هيك الطفل أول ما يفوله لازم نوخذ منه blood sample حتى نقلل TH
لأنه باثر بالثلاث نقاط إيفوقة

- Catabolic in adults → TH increase the metabolic rate so it will produce metabolits that will cause VD → then hotness → sweating → wt loss

لعلاقة بعض الأعضاء

⇒ TH increase bone resorption.

- UD ← بفيتامين D بحافظ على مستوى الكالسيوم في العظام
- PTH ← بحافظ على مستوى الكالسيوم في الدم وبنقل الفوسفات .

Bone Ca^{+2} ⇒ Ca^{+2} + ph
لأنه Ca^{+2} موجود في العظم على هيئة كالسيوم فوسفات .

- PTH → ↑ Ca^{+2} + ↓ Phosphate → ↑ Blood Ca
- Vitamin D → ↑ Ca^{+2} + ↑ phosphate → ↑ bone Ca^{+2}

لهيك الهيئة الموجود فيها الكالسيوم في العظم

⇐ لازم نحافظ على مستوى الكالسيوم في الدم لانه لو زاد عن حدود بصير عندي hyper cardiac بوقف ← stimulation
بوقف ← cardiac arrest. ← موت

⇐ عشانه هيك لحالات مريض كالسيوم لازم يكون IV slowly

⇐ عادي لو ما حافظنا على نسبة الكالسيوم في العظم مثلاً لو قل Ca^{+2} بصير عنده هشاشة في العظام

لكن الأهم هو نسبة الكالسيوم في الدم لازم تضل ثابتة .

Scanned with CamScanner

Actions

1. Metabolic:

Anabolic in young & small dose and catabolic in adults & large dose.

a. Mental, physical & sexual growth. Directly & via growth h.

b. ↑ metabolic rate, VD, hotness, sweating & wt. loss.

↳ ↑glucose absorption, uptake, peripheral utilization & ↑glycogenolysis.

↑ lipolysis & ↓cholesterol directly and via β receptors & cortisol.

↑O2 consumption (except in brain) & heat production by stimulation of Na+/ K+ ATPase. It produces uncoupling of oxidative phosphorylation, causing decrease ATP (work).

• N.B.

O2 consumption → (a) ATP. (b) heat.

2. Cardiac : ↑cardiac properties. Directly & via β receptors.

3. Nervous: Tremors, anxiety & insomnia. Directly& via β receptors.

4. ↑bone resorption. Directly & via PTH.

Adverse effects

Dose - dependent.

1. Metabolic: Hotness, sweating, fever, loss of wt. & weakness.
2. Cardiac : Palpitation, tachycardia, arrhythmias & angina.
3. Nervous : Tremors, anxiety & insomnia.
4. Osteoporosis & fractures.

Scanned with CamScanner

يعني الغدة كبرت حجمها فقط بغض النظر عن hyper او hypo او normal إذا كانت function

Goiter is anatomical (enlarged thyroid gland).

Hyperthyroidism is physiological (functional), ↑ T4 &T3 activity. → ↑ metabolic (↑ hormonal function) حكينا عنها في الـ action سابقاً إي قبل.

Thyrotoxicosis is clinical, according to whether TGI (thyroid growth Ig) or TSI (thyroid stimulating Ig) is predominant.

i.e. goiter and hyperthyroidism in different proportions.

Test: TSH - receptor antibodies (TRAbs).

Initial screening of hypo & hyperthyroidism: TSH.

TSH is very sensitive. Twofold change in free T4 → 100- fold change in TSH level.

Free T4 & T3 differentiate between overt & mild or subclinical cases.

severe case — أقل — أقل بكتير

هون بحكينا نفحص TSH test بالتشخيص لأنه مستواه بتغير أضعاف مستوى T4.

* إذا زاد T4 ← يقل TSH (negative feedback) ← لعكس صحيح.

* Thyrotoxicosis : autoimmune disease
Antibodies stimulant → functional / anatomical
antibodies عكس بكون أرضي إي تبعوه autoimmune disease
antibodies clinical (dysfunctional)

Thyrotoxicosis

⇒ 2 types of stimulating hormones for thyroid gland :-

~~TGI → increase → goiter → hyperthyroidism~~

① TGI → (anatomical) goiter لو زاد بعمل

goiter زايد عن الحد الطبيعي بكونوا عندها TGI يعني المريضة إي عندها

② TSI → hyperthyroidism.

goiter مع hyperthyroidism فبكونوا عندها TSI عادي TGI أكثر وال

goiter or hyperthyroidism in different proportions. according to TGI, TSI ← لهيك ممكن يكون عند المريض enlarged gland ال function زادت بس شوية ممكن المريضة يكونوا عندها

Scanned with CamScanner

In adults hypo & hyperthyroidism in 10% & 2% respectively.

> 95% are subclinical.

Subclinical hyperthyroidism or hypothyroidism: normal free T4 & T3 with ↓ & ↑ TSH respectively.

Subclinical hypothyroidism is a risk factor for cardiovascular mortality (↑LDL, ↑diastolic BP, ↓myocardial contraction & cardiac output) and neuropsychiatric manifestations.

insomnia, anxiety

no reaction to any event, sleep, apathy, decrease learning capacity.

* Subclinical hypothyroidism → ↑TSH, normal T_4, T_3.

ischemic heart disease

↑ cardiac properties ← diastolic pressure ← VD ← metabolic H ← T_4, T_3

↑ cardiac output → ↑ systolic

↓ diastolic ↑ systolic

(↑ pulse pressure)

inspection

Uses

A) Replacement therapy:

A. Hypothyroidism:

More common in females, older age (age - correlated), whites & pregnancy. → because the immune changes.

Causes & risk factors: → 4 Causes.

① Autoimmune thyroiditis (Hashimoto disease).
Antithyroperoxidase & antithyroglobulin antibodies.

Family history of thyroid diseases.

May + other endocrine autoimmune diseases.

لـ يعني المريضة إذا عندها Hashimoto disease لازم عندها أمراض مناعية أخرى سواء endocrine أو non endocrine.

⑤ الفرق بين Hypothyroidism و hyperthyroidism إلي حكينا عنها في Thyrotoxicosis

(Autoimmune (كلها أمراض مناعية) more common in female.

1. Hyperthyroidism → . in middle age (أواخر العشرينات أول الثلاثينات)
   - stimulatory antibodies ↗ functional ↘ anatomical.
2. Hypothyroidism → . in older age
   - inhibitory antibodies..

شفنا هي مريضة مثلاً بكون عرضها في العشرينات بكون معها hyper بعدها توصل الأربعينات بتقلب لـ hypo ..

Autoimmune thyroiditis : mean there are inhibitory antibodies against → Antithyroperoxidase (يعني ازيم Thyroid horman.)
→ Antithyroglobulin → Thyroid hormone bound to protien inside the lumen of acni → إي هو globulin.

Scanned with CamScanner

② **2. I2 deficiency** (occurs in 1/3 people). Goiter is ttt by iodized salt.

③ **3. Iatrogenic:** ⇒ drug induced.

a. ttt of hyperthyroidism by ↑dose. ⇒

b. Amiodarone, lithium, tyrosine kinase inhibitors & interferon α.

④ **4. Irradiation & surgery.**

In mild & moderate cases, synthetic T4 (levothyroxine) 25-50ug / day orally for 3 weeks in the morning or at bed time, on empty stomach (interacts with food & drugs) and ↑ dose by 25ug / day every 3-6 weeks till euthyroid state is reached (Css of T4 = 6-8 weeks).

Normal TSH values are attained after months due to delayed re-adaptation of hypothalamic - pituitary axis. Then maintenance dose is used.

Brand - name drug or a constant generic substitution is used due to different bioavailability.

آخر نقطة ج * بعطي المريضة T4 وليس T3 لأنه T3 more active rapid onset ← adverse effects واحنا بنخاف يصير عندها adverse effects.

dose * orally ← morning / bedtime ← on empty stomach ← 25ug (صغير)

* T4 (levothyroxine) ← long action طويل لأنه بشتغل على mRNA

حتى نعرف حالة المريضة بعد أسبوع و ماكانت متحسنة هل نزود الها الجرعة ؟

طبعاً لا ، لأنه ممكن يصير عندها accumulation ← close

Tachycardia, arrhythmia ← ويصير عندها

وتكون المريضة .

طيب متى أزود dose ؟ بعد ثلاث أسابيع تقريباً بدأ أزود الجرعة تدريجياً .

Scanned with CamScanner

Brand name drug ∈ هو اسم الدوا الأصلي للشركة .

الاسم التجاري نهتم فيه أكثر من الاسم العلمي لأنه شركات مختلفة للدوا (الهرمونات)
different bioavailability لها

Brand name drug ← عشانه هيك لو حدا بدل يغير الدوا لازم يوخذ

trade name أو drugs.

لكنه هو نه لازم يعمل adjusment- يعني كأنه يوخذ الدوا لأول مرة

low or high bioavailability.

Scanned with CamScanner

(3)

Factors affecting dosage choice:

1. Severity, age, wt., lean mass.
2. In pregnancy, dose is ↑.

No ttt. in pregnancy → diastolic hypertension & severe fetal effects (miscarriage, preterm, death &neonatal cognitive delays).

3. In old & IHD, dose is ↓⇒
4. T4 has slow onset, long duration, stable plasma concentration and less potency compared to T3.
5. T3 may be used if inadequate response to T4 as in impaired T4 - T3 conversion, genetic polymorphism, fatigue, obesity & mental impairment.
6. In severe myxedema T4 & T3 absorption is ↓, so IV.

Scanned with CamScanner

hypothyroidism ترجمة كانت * → chronich → because level of conscious is very low الدرجة نازلة الوعي

2. Myxedema coma: → acute.

In ICU. All drugs are IV (↓absorption in other sites).

الطريقة خذها فلوكوز داخلي وتكون very cold لزنه ماخذها

Severe acute hypothyroidism.T4, 100-500 ug IV, till consciousness.

metabolism

T3 (liothyronine sodium) IV (l0ug/6 hours) can be given.

حتى هين تحتاج عناية مركزة ICU.

Also artificial respiration ①, glucose ②, corticosteroids ③ &warming pt. ④

On recovery change IV to oral therapy.

B) Suppressive therapy:

3.1.202

Large dose of T4 is used to produce -ve feed back suppression of TSH release in:

1. Simple goiter. * يعني enlarged gland يكون normal function. (hormone in normal levels).

2. Papillary carcinoma of thyroid (hormone - dependent tumor).

It ↓tumor growth & ↑survival.

Thyroid tumor يعتمد على TSH قل ما يزيد كل ما يزيد الورم وعشان هيك بنعطي الدرقية T4 حتى يعير negative feedback وبتقلل من مستوى TSH بالتالي بقلل Tumor growth و survival يزيد.

Scanned with CamScanner

bioavailability.

Myxedema coma ⇐ هي hypothiroidism بكونها acute case

• بنبدأ بـ large dose لانها severe case واحنا مستعجلين بدنا نخالجها

• ممكن نعطي T3 شفويًا

لانها acute case بتحتاج symptomatic additional therapy

• لا يعطى recovery (تحسن المريض)

• بنعطي IV إي oral therapy

antificial respirahion

glucose ← تزيد metabolism داخلي

corticosteroids ← تساند stress

warming patient ← تزيد metabolism low

Simple gaiter

• يعني المريضة عندها hypo already يعني الـ functions قلت لذي سبب متلاً ما بتوكل I2 diet

وبالتالي تزيد TH قل الـ TSH زاد (negative feedback)

لا زاد رح يزيد synthesis hormons

يعني functionly كويس

لكن ايضاً رح يزيد الـ anatomy

ورح يزيد حجم gland ورح يعمل goiter

• مع انه المريضة عندها normal hormone function إلا انو بنعطيها large dose T4 حتى يعمل negtive ferbiback

ويقلل مستوى TSH ويقل حجم gland وصار بتكون عندنا simple goiter.

Scanned with CamScanner

* هي الصفحة مهمة للمحاضرة الجاية .

I2 cycle

(I⁻) minus يعني

1. Trapping of iodide into thyroid gland (Iodide pump).
2. Oxidation of I- into I2 by thyroperoxidase in presence of Cu.
3. Iodination of tyrosine forming mono & di-iodo tyrosine (T1 &T2) (organification of iodine within thyroglobulin molecule). → hormon binding protien.
4. Coupling between T1 & T2 → T4 & T3 (5:1).
5. Release by protease enzyme → release of T4 (80%) and T3 (20%) into blood.

↓ by iodides, glucocorticoids & lithium.

In periphery, outer monodeiodination of T4→T3 .

L- carnitine ↓T3 & T4 into cell nucleus.

هودن إسطرين
الدكتور أجلهم
للمحاضرة الجاي .

Functions of TSH:

يزود كل شيء ← anatomy ← function (physiologicaly).

1. Hypertrophy, hyperplasia &↑vascularity of thyroid gland. ⇒ Anatomical
2. Stimulation of the five steps of I2 cycle. ⇒ physiologicaly

① يعني الأكل إيه ؟ iodide ، iodide الـ thyroid gland جوا ، وهو الـ Trapping بواسطة iodide pump

② $I^- \xrightarrow[\text{by Thyroperoxidase}]{\text{oxidation + Cu}} I_2$

Thyriod amino acid لما هرمون جاهز ندخله في

③ بدنا نخلي I_2 organic ← يزوج بنزح عليه organification بعملية Tyrosine

④ $T_1 + T_2 \rightarrow T_3$ or T_4

peripheral tissue. بتكون في T_3 لأنه ، 5:1 بنسبة الأكثر

by outer monodeiodination.

خطوة ٢، ٣، ٤ بعملوا بواسطة Thyroperoxidase لأنه في drugs بتشتغل عليهم .

enzyme.

Scanned with CamScanner