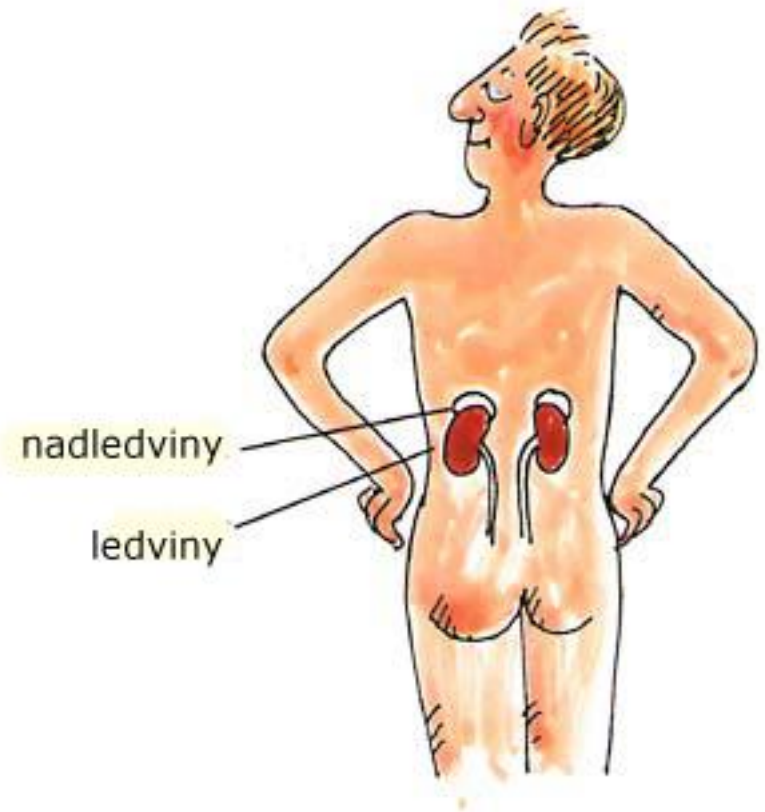
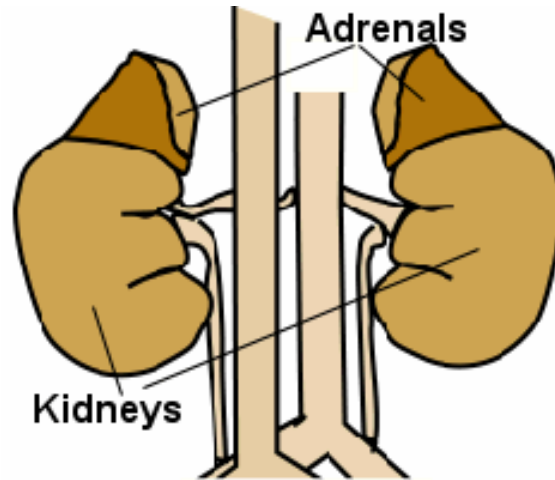


Patofyziologie endokrinního systému III

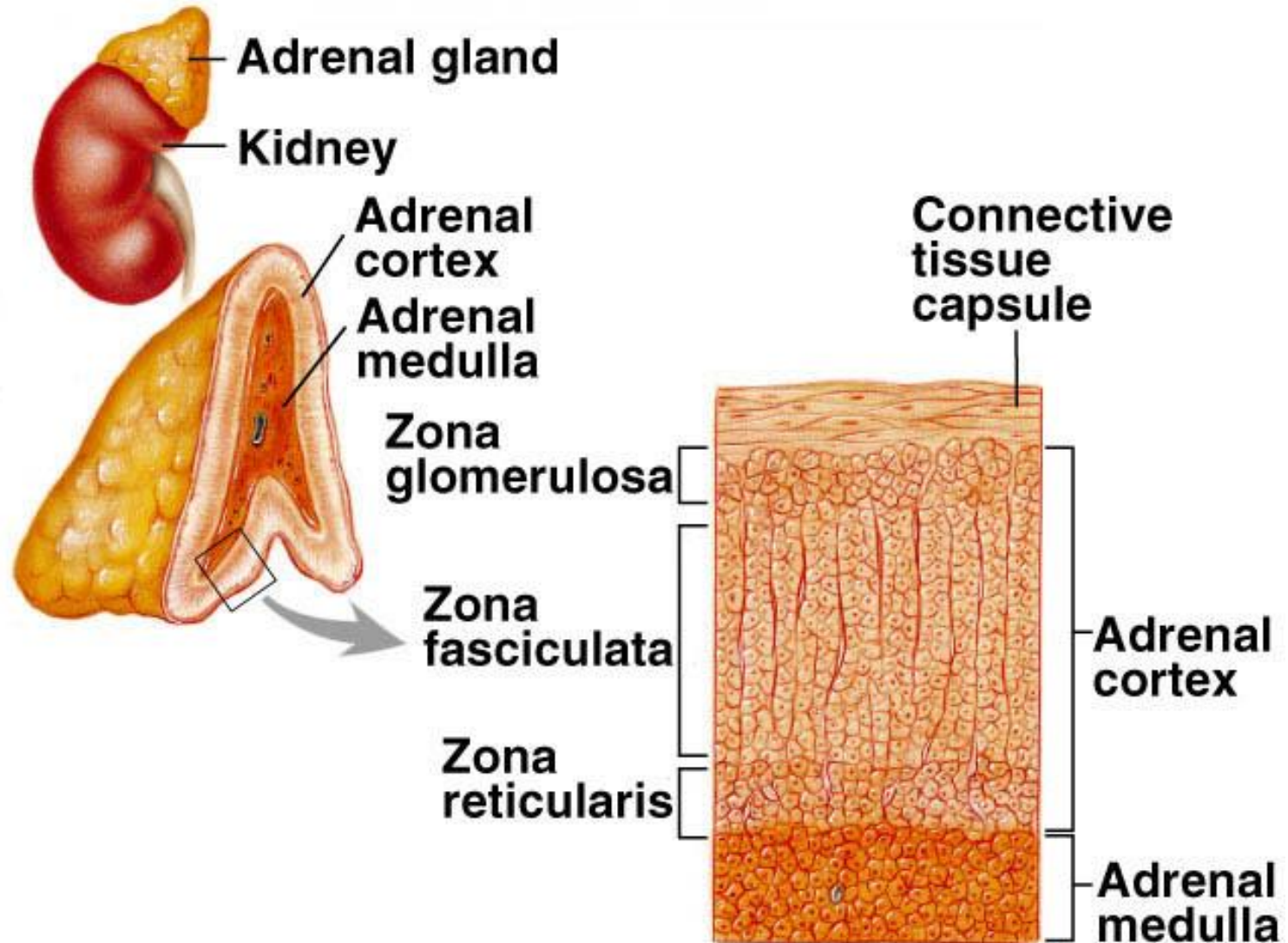
Nadledviny, štítná žláza a endokrinní
pankreas (mimo diabetes)



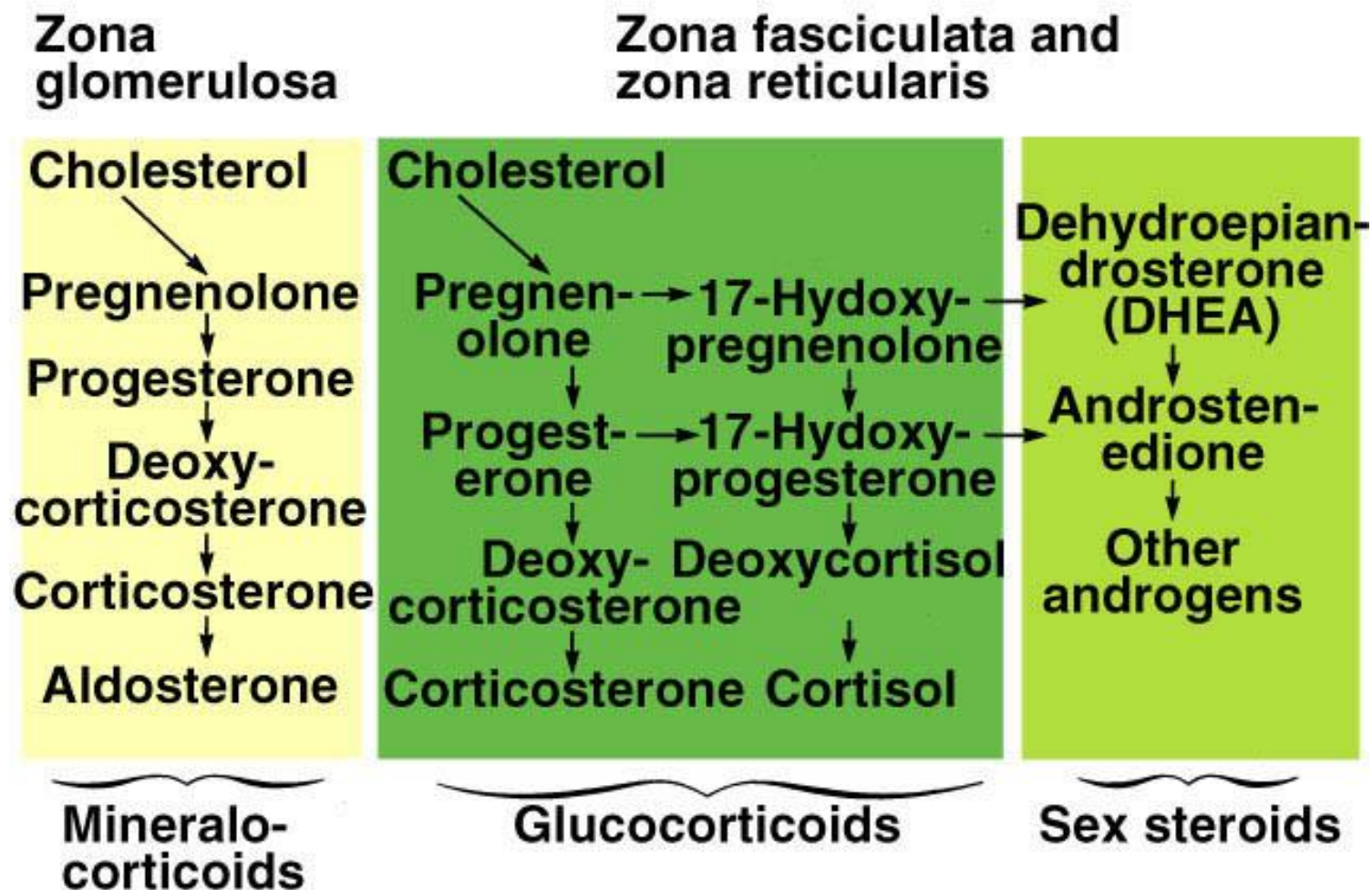
Nadledviny



Anatomie, histologie, fyziologie



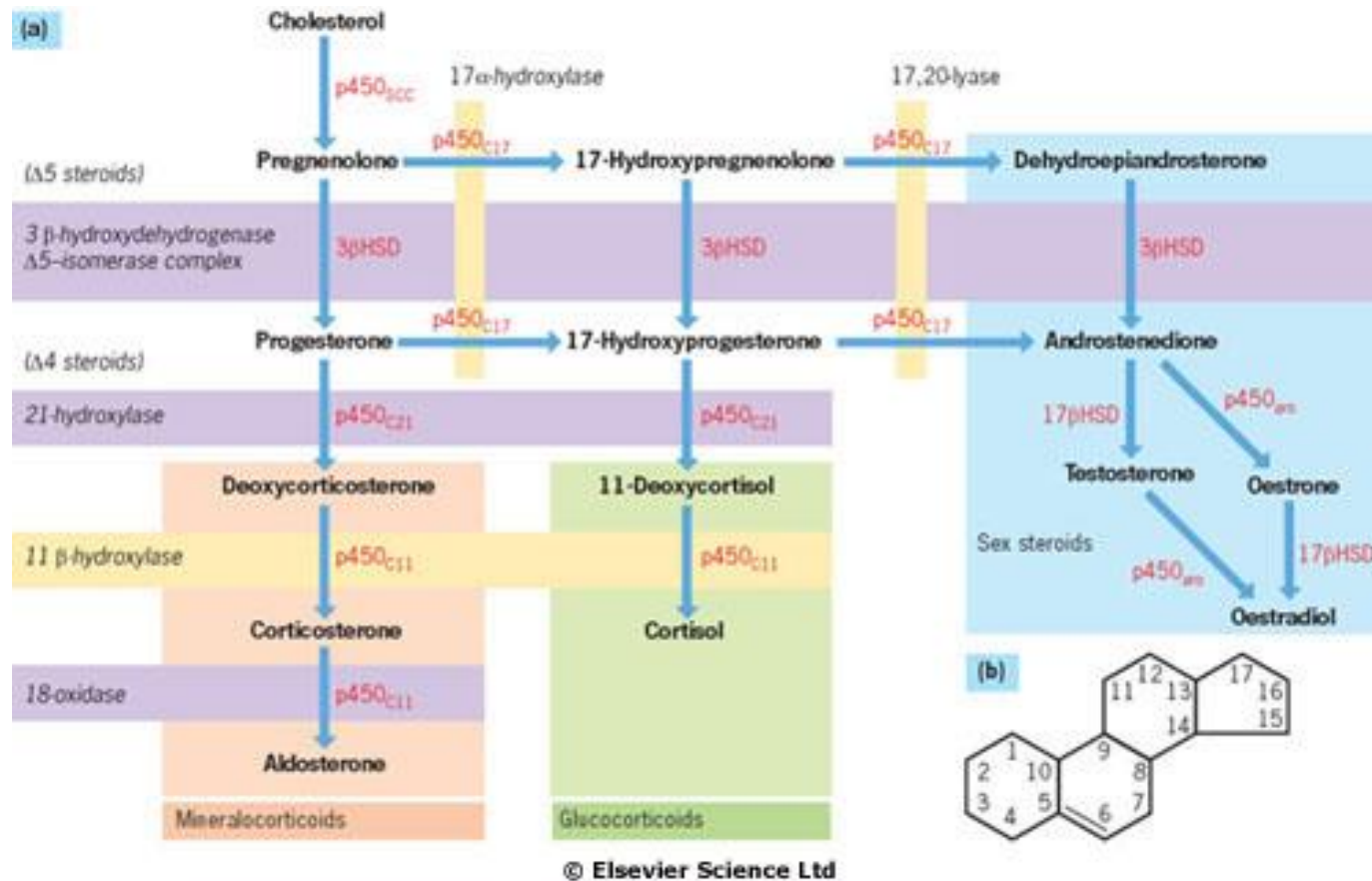
Hormony kůry nadledvin



Hormony kůry nadledvin

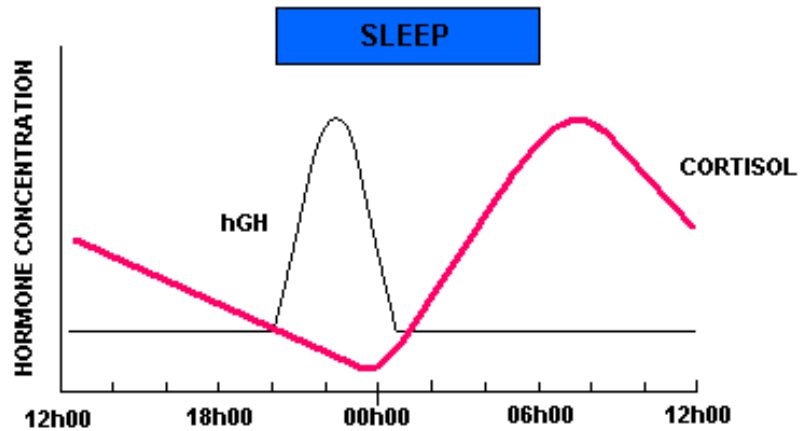
- regulace bazálního metabolismu, kr. tlaku a zákl. součást adaptace na stres (GC)
 - udržení objemu a rovnováhy Na^+ a K^+ (MC)
 - acidobazická rovnováha – exkrece H^+ a NH_4^+ (MC)
-
- biologické efekty se do značné míry překrývají
 - efekt na gen. expresi prostřednictvím HRE
 - sekvenční homologie

Biosyntéza steroidů

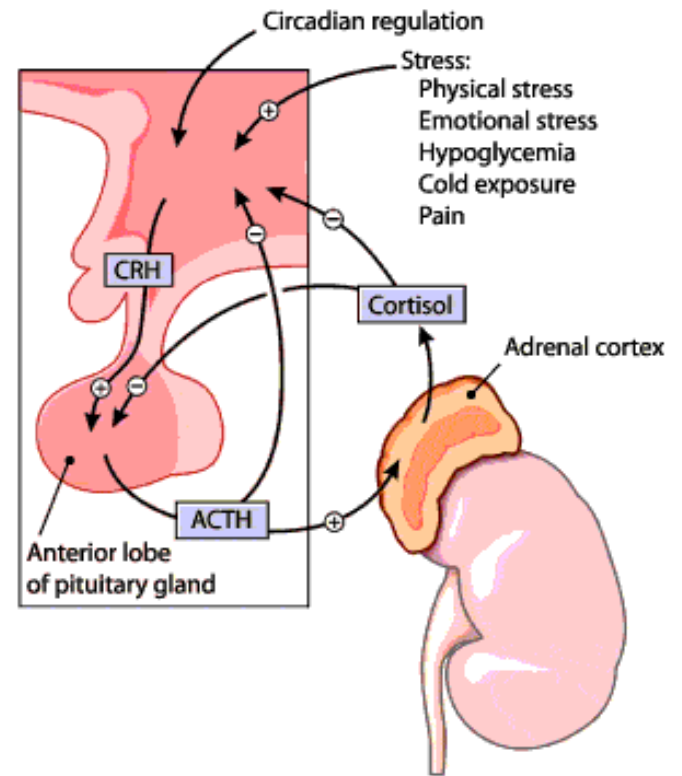
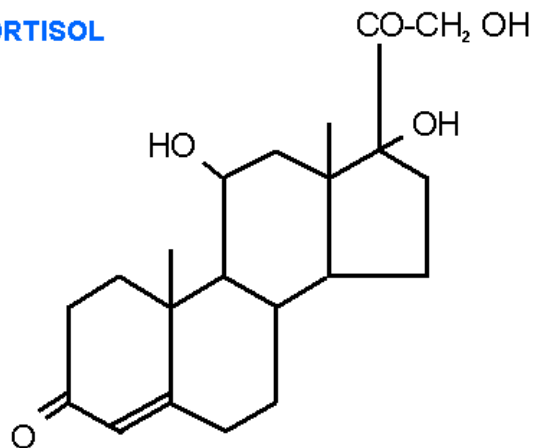


- $p450$ enzymy jsou lokalizovány v mitochondriích, každá katalyzuje několik kroků
- 3β HSD (hydroxysteroid dehydrogenáza) je lokalizována v cytoplasmě ve vazbě na endoplasmatické retikulum
- 17β HSD a $p450_{aro}$ jsou exprimovány zejm. v gonádách

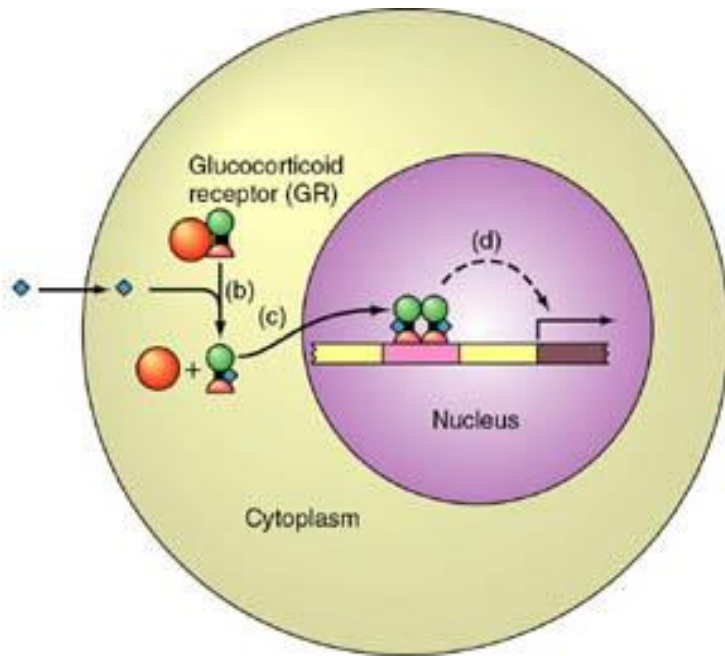
Kortizol - profil & regulace



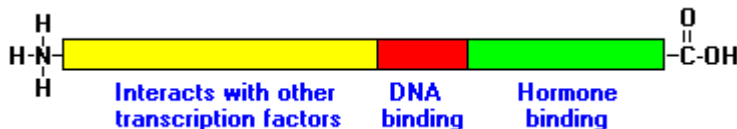
CORTISOL



Steroidní receptor

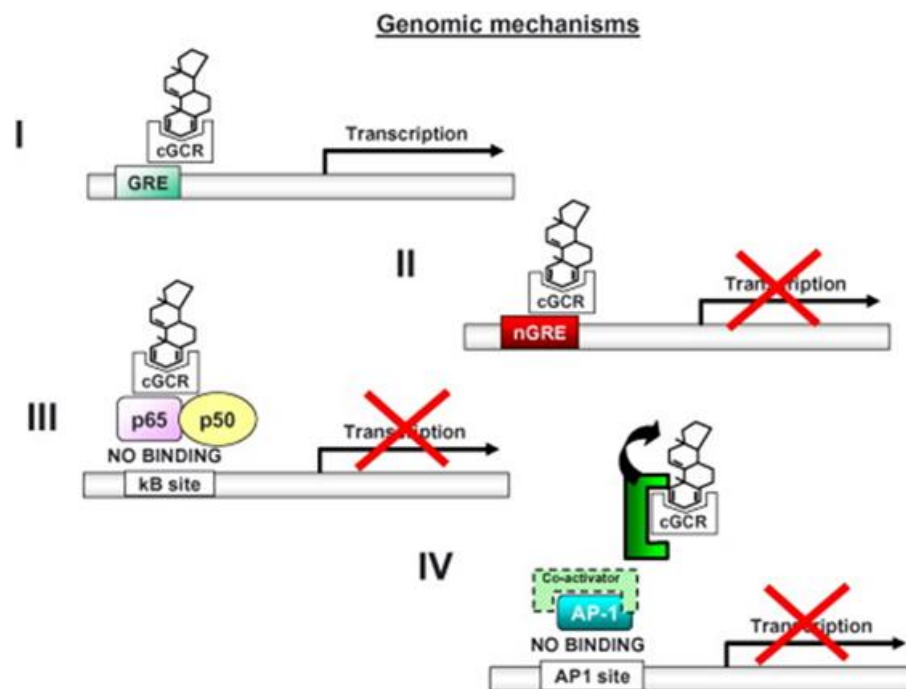


- aktivace receptoru
 - konformační změny a uvolnění z inhibičního komplexu s Hsp90, 56, 70
 - homodimerizace
- vazba na hormon-responsivní elementy (HREs)
 - krátké specifické sekvence DNA v promotorech
 - fosforylace
- indukce transkripce
 - vazba na HRE usnadňuje vazbu TF na TATA box
 - komplex hormon-receptor-HRE tedy funguje jako **enhancer**



Účinek GK – genomické efekty

- většina metabolických účinků GK je realizována genomicky
 - aktivace receptoru
 - po vazbě GK v cytoplasmě nastává konformační změna a uvolnění z inhibičního komplexu s Hsp → translokace do jádra a homodimerisace
 - efekty:
 - (1) **transaktivace** = vazba na GRE
 - krátké specifické sekvence DNA (promotery genů) → transkripce [I]
 - (2) **transreprese** = vazba na negativní GRE (nGRE) [II], interakce s jinými TF [III] nebo jejich koaktivátory [IV]
 - represe transkripce nebo blokáda působení TF (např. AP-1, NFκB, ...)
- sled událostí po vazbě GK an receptory trvá min. 20-30min – pozdní efekty ve srovnání s peptidovými hormony nebo non-genomickými účinky GK
- afinita steroidních receptorů (pro GK, aldosteron, estradiol) není specifická!!
 - např. GK se pohotově váží MR v mozku, v ledvině ale ne (degradace)



Metabolické efekty GK – zvýšený obrat volných a skladovaných substrátů

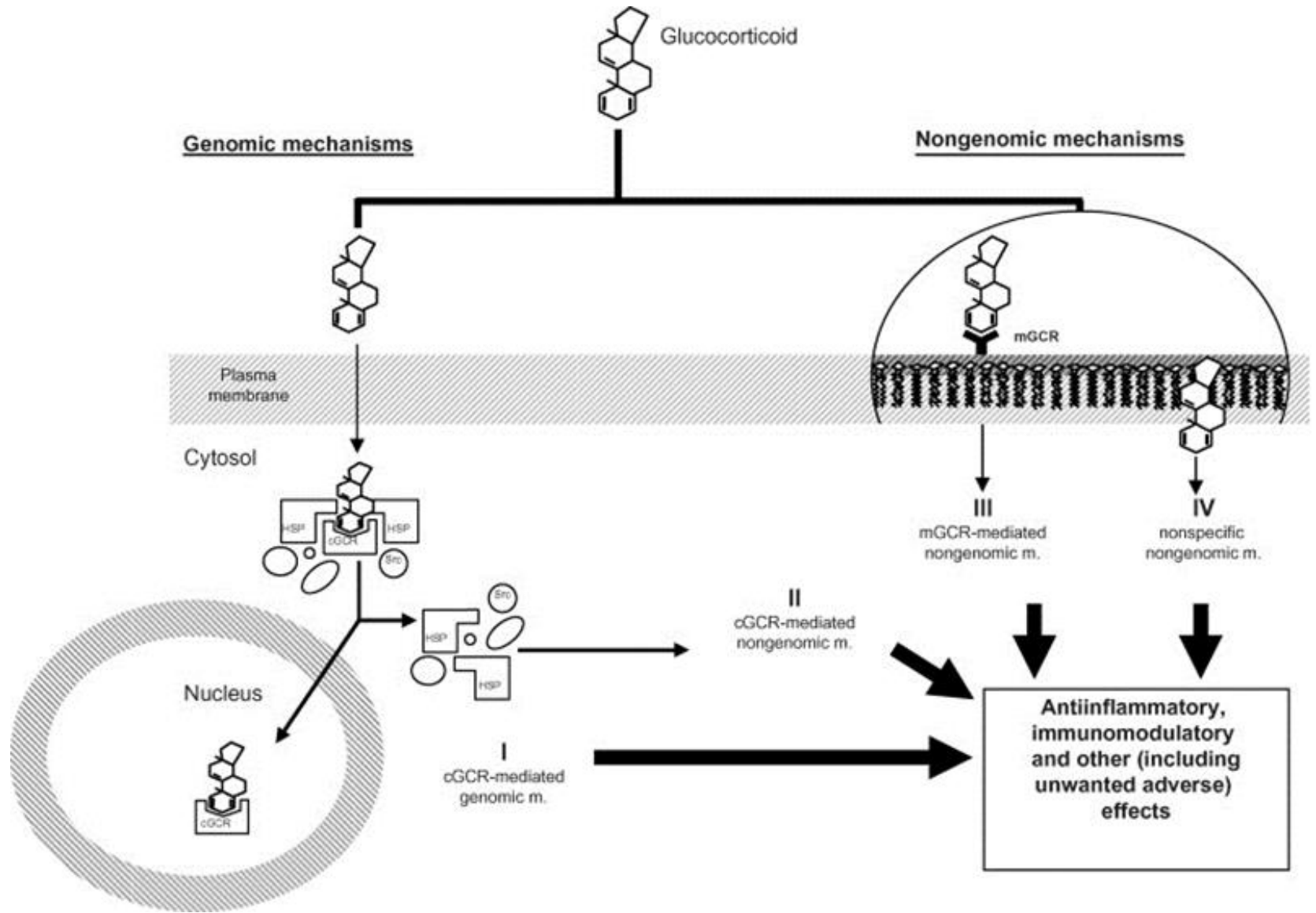
Tkáň/orgán	Fyziologické efekty	Důsledky nadprodukce
Játra	↑ Jaterní glukoneogeneze (↑ Glc) (stimulace klíč. enzymů – pyruvátkarboxyláza, PEPCK, G6Páza)	porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus
	jaterní lipogeneze (↑ MK a VLDL) (stimulace klíč. enzymů acetyl-CoA-karboxyláza a syntetáza MK)	steatóza/steatohepatitida
Tuková tkáň	↑ lipolýza v subkutánní tuk. tkáni (↑ VMK) (aktivace HSL a inhibice LPL)	insulinová rezistence ve svalu (kompetice VMK s Glc o oxidaci)
	↓ vychytávání Glc (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokce aj.)	insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu
	↑ diferenciace adipocytů viscerální tuk. tkáně (exprese GR a 11βHSD1 je rozdílná v podkožní a viscerální tuk. tkáni)	trunkální (abdominální) obezita, metabolický syndrom
Kosterní sval	↓ vychytávání Glc (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokce aj.)	insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu
	↑ proteolýza, ↓ proteosyntéza (↑ AK) (protisměrný efekt k IGF, aktivace ubiquitin/proteasom degradace, ↑ myostatin a glutamin syntetáza)	svalová atrofie, slabost, steroidní myopatie (totéž kost – osteoporóza)
Pankreas (β bb.)	↓ sekrece insulinu (suprese GLUT2 a K ⁺ kanálů, apoptóza)	porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus

Další fyziologické efekty GC

- Gastrointestinální trakt
 - ↓ vstřebávání kalcia, ↓ tvorba žaludečního hlenu (↓ prostaglandiny)
 - osteoporóza, žaludeční vřed
- Imunitní systém (protizánětlivé účinky)
 - ↓ cytokiny a lymfokiny, prostaglandiny, histamin; ↓ počtu lymfocytů a ↑ granulocytů
 - imunosuprese
- Oběhový systém
 - ↑ srd. výdeje a perif. rezistence
 - hypertenze
- Ledviny
 - ↑ glom. filtrace, ↑ retence Na
- Chování
 - nejasný mechanismus
 - deprese, psychózy
- Embryonální a neonatální vývoj
 - surfaktant a dozrávání plíseň fétu; indukce jaterních a gastrointestinálních enzymů
 - nezralost plíseň novorozenců

Mechanismus působení GK na imunitní systém

- viz obrázky dále
- (A) genomické efekty [I]
 - transaktivace a transreprese celé řady proteinů zúčastněných v imunitních reakcích
- (B) non-genomické efekty – celá řada efektů je tak rychlých, že se nedá vysvětlit genomickými efekty
 - sekvestrace proteinů cGR [II]
 - např. kináz (MAPK) → blokáda jejich působení
 - mGR [III] - multi-proteinové komplexy s jinými membránovými receptory → blokáda působení
 - např. růstové faktory
 - alternativně, indukce apoptózy
 - přímá interakce GK s buněčnými membránami [IV] → interkalace do membrány → stabilizace
 - inhibice Na/Ca výměníku
 - "proton leak" v mitochondriích → pokles ATP
 - ↓ATP-dependentních procesů v imunitním systému (cytokineze, migrace, fagocytóza, prezentace antigenu, syntéza protilátek, cytotoxicita, ...)

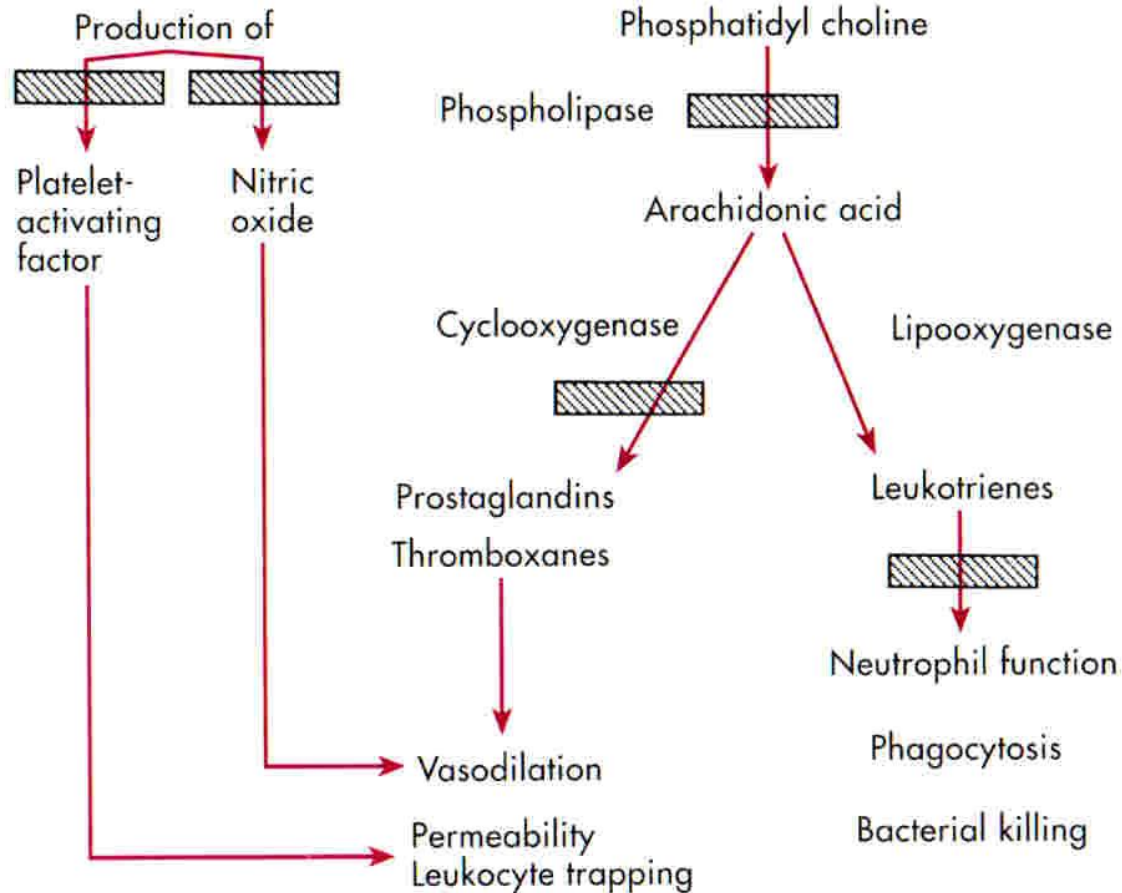


Shrnutí GK a imunitní systém

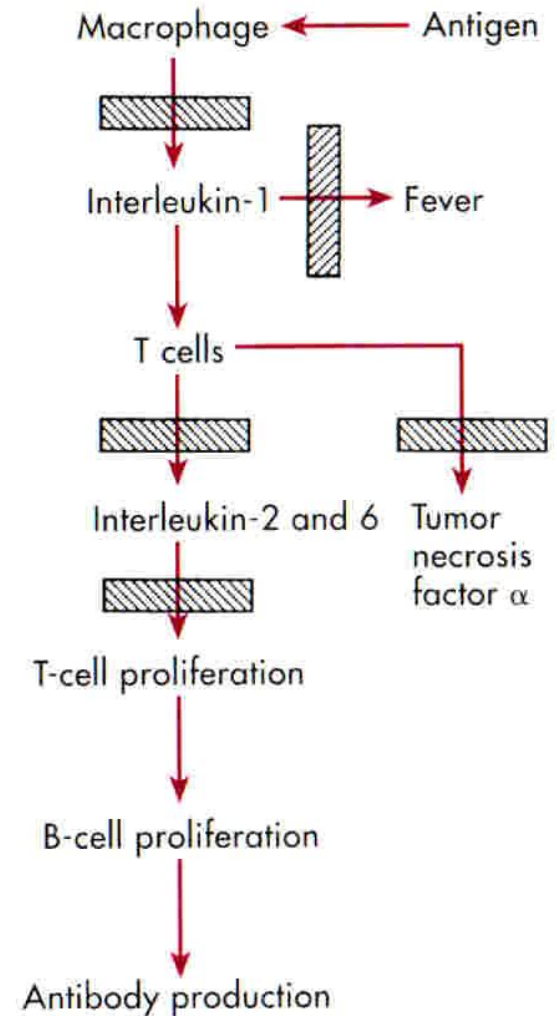
Efekt GK na buňky imunitního systému	
Monocyty / makrofágy	↓ počet cirkulujících bb. (↓ myelopoéza, ↓ uvolňování)
	↓ exprese MHC-II molekul a Fc receptorů
	↓ syntéza pro-zánětlivých cytokinů (např. IL-1, -2, -6, TNFα) a prostaglandinů
T lymfocyty	↓ počet cirkulujících bb. (apoptóza, redistribuce)
	↓ produkce a účinek IL-2
Granulocyty	↑ počet cirkulujících neutrofilů
	↓ počet cirkulujících bazofilů a eosinofilů
Endotelové bb.	↓ cévní permeabilita
	↓ exprese of adhesivních molekul
	↓ produkce IL-1 a prostaglandinů
Fibroblasty	↓ proliferace
	↓ produkce fibronektinu a prostaglandinů

Shrnutí – efekt GK na imunitu

Inflammatory response



Immune response

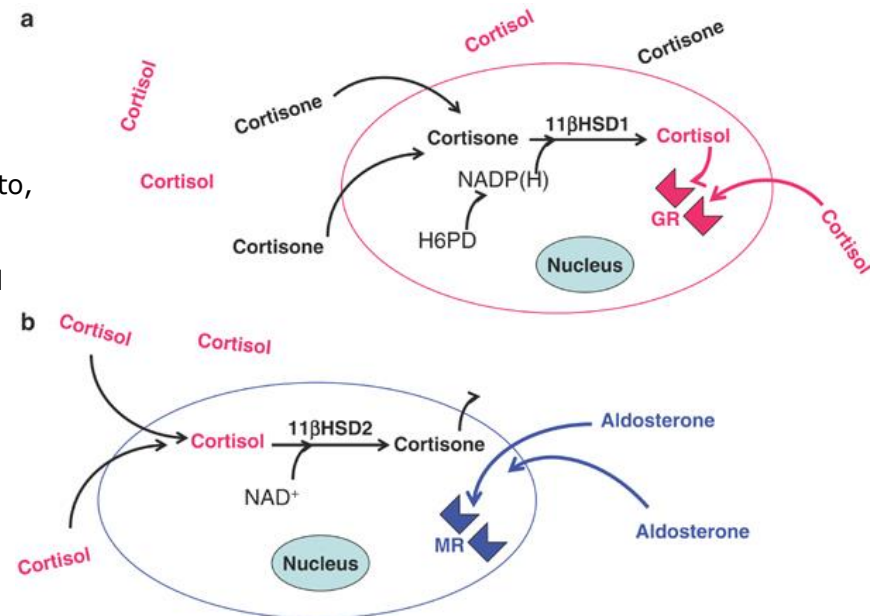


Periferní modulace dodávky GK

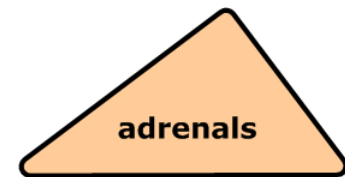
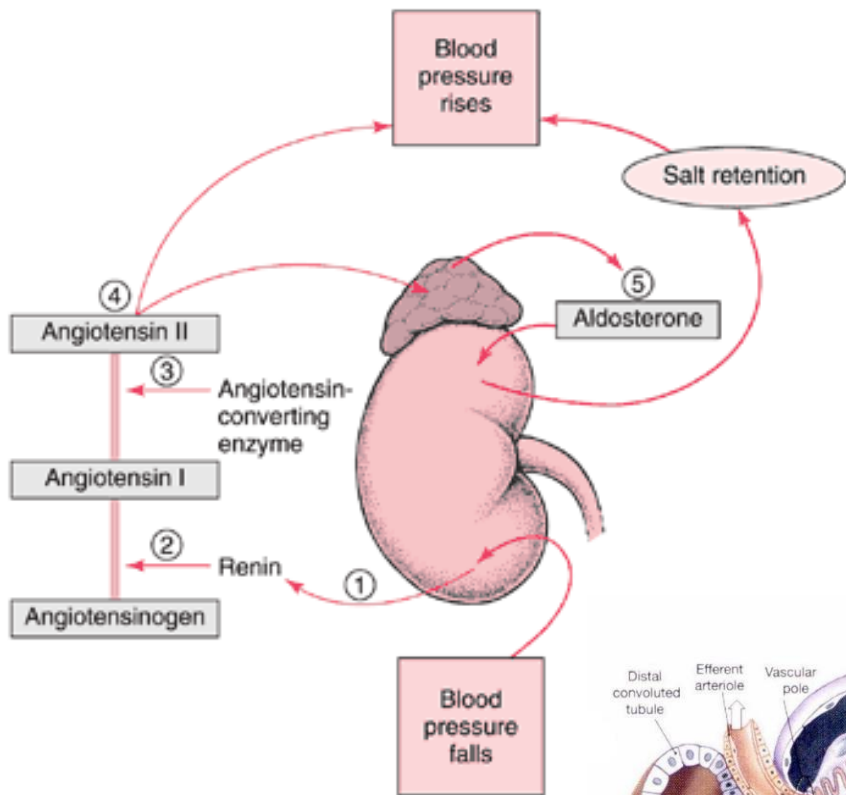
- prostřednictvím enzymů katalyzujících konverzi aktivní a neaktivní formy GK
- **(a) 11 β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11 β HSD1)**
 - působí jako reduktáza, regeneruje kortizol z kortisonu \rightarrow \uparrow intracelulární koncentraci kortizolu
 - zejm. v játrech a tukové tkáni
 - exprese 11 β HSD1 je vyšší v ve viscerálním než podkožním tuku \rightarrow viscerální tuk je tedy flexibilnějším polem energie, ale zase je citlivěji suprimovatelná (což hraje roli v rozvoji abdominální obezity u Cushingova syndromu)
 - ko-lokalizována s GR (v játrech a tuk. tkáni) a tak lokálně amplifikuje efekt kortizolu
 - 11 β HSD1 overexprese u myši vede k obezitě, zatímco 11 β HSD1 knock-out myši jsou rezistentní k obezitě i při přejídání
 - tkáňově-specifické inhibitory 11 β HSD1 by mohly být terapeuticky využitelné u metabolického syndromu a obezity
 - patologie spojené s 11 β HSD1
 - Cushingův syndrom – vyšší exprese 11 β HSD1 ve visc. tuku, ale zároveň vyšší suprese GK vede k převaze lipolýzy v podkožním tuku a jeho kumulaci ve viscerálním
 - kongenitální deficit 11 β HSD1 (apparent cortison reductase deficiency) \rightarrow kompenzatorní aktivace HPA osy \rightarrow nadbytek adrenálních androgenů \rightarrow oligomenorhea, hirsutismus u žen
 - overexprese 11 β HSD1 v subkutánním tuku (kongenitální nebo získaná) vede k lipodystrofii
 - deficit 11 β HSD1 hraje roli v patogenezi syndromu polycystických ovarií (PCOS) \rightarrow kompenzatorní aktivace HPA osy \rightarrow hyperandrogenismus \rightarrow oligomenorhea, hirsutismus, cystická ovaria
 - regulace: hladovění, kortizol, další hormony

- **(b) 11 β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 (11 β HSD2)**

- působí jako dehydrogenáza, degraduje kortizol na kortisonu \rightarrow \downarrow intracel. koncentraci kortizolu
 - zejm. v ledvině = degraďací kortizolu umožňuje tkáňově specificky preferenční působení aldosteronu na MR i přesto, že konc. plazm. kortizolu \gg aldosteronu
- patologie spojené s 11 β HSD2
 - kongenitální deficit 11 β HSD2 (apparent mineralocorticoid excess) \rightarrow monogenní forma hypertenze
 - 11 β HSD2 je exprimována v placentě (udržuje nižší hladiny kortizolu ve fetální cirkulaci) – deficit napomáhá některým těhotenským komplikacím (preeclampsie, IUGR, ...) a možná hraje roli při tzv. "fetálním či metabolickém programování"

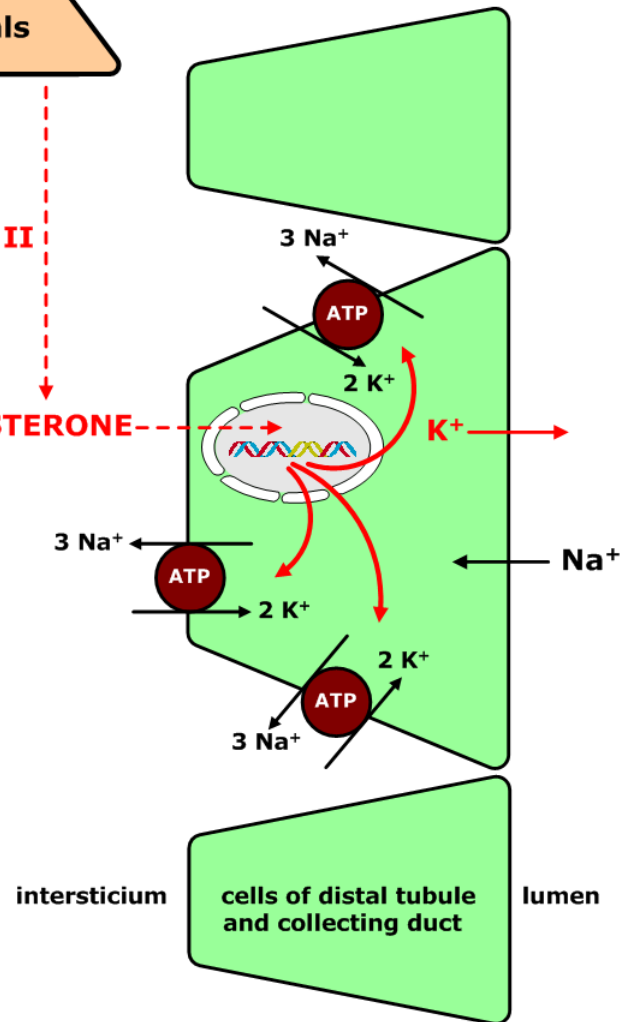
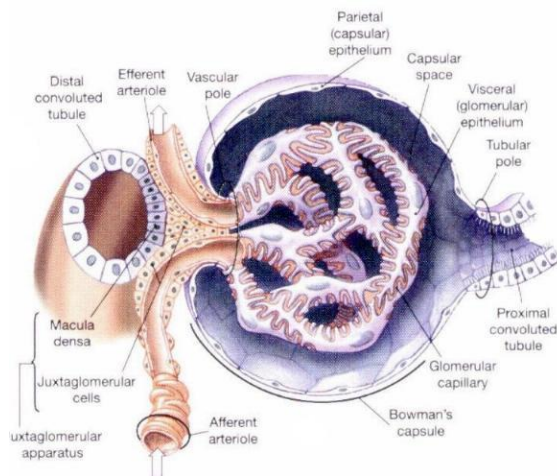


Mineralokortikoidy – efekty a regulace



angiotensin II
K⁺

ALDOSTERONE



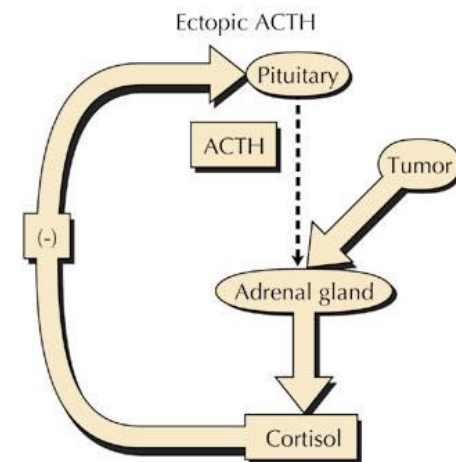
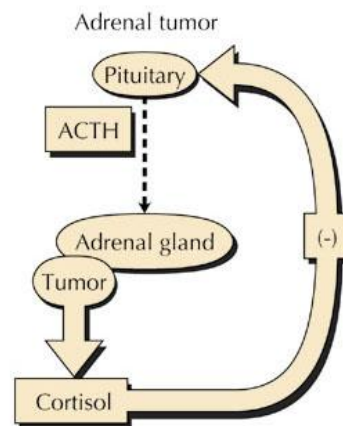
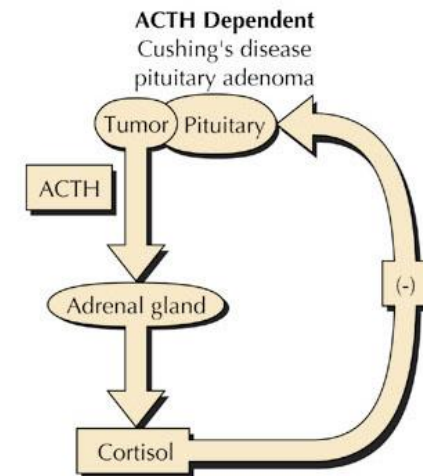
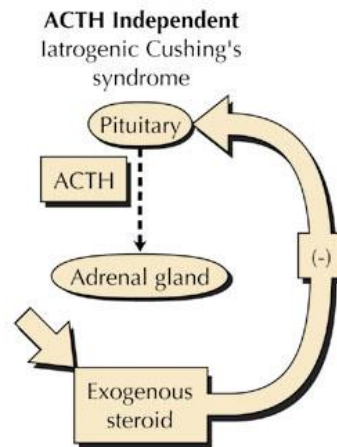
Poruchy funkce kůry nadledvin

- Hyperfunkce (hyperkortikalismus)
 - Cushingův syndrom (ev. nemoc)
 - hyperaldosteronismus (Connův syndrom)
- Hypofunkce (hypokortikalismus)
 - perif. insuficience
 - porucha produkce ACTH
 - hypopituitarismus
 - enzymový defekt syntézy kortizolu

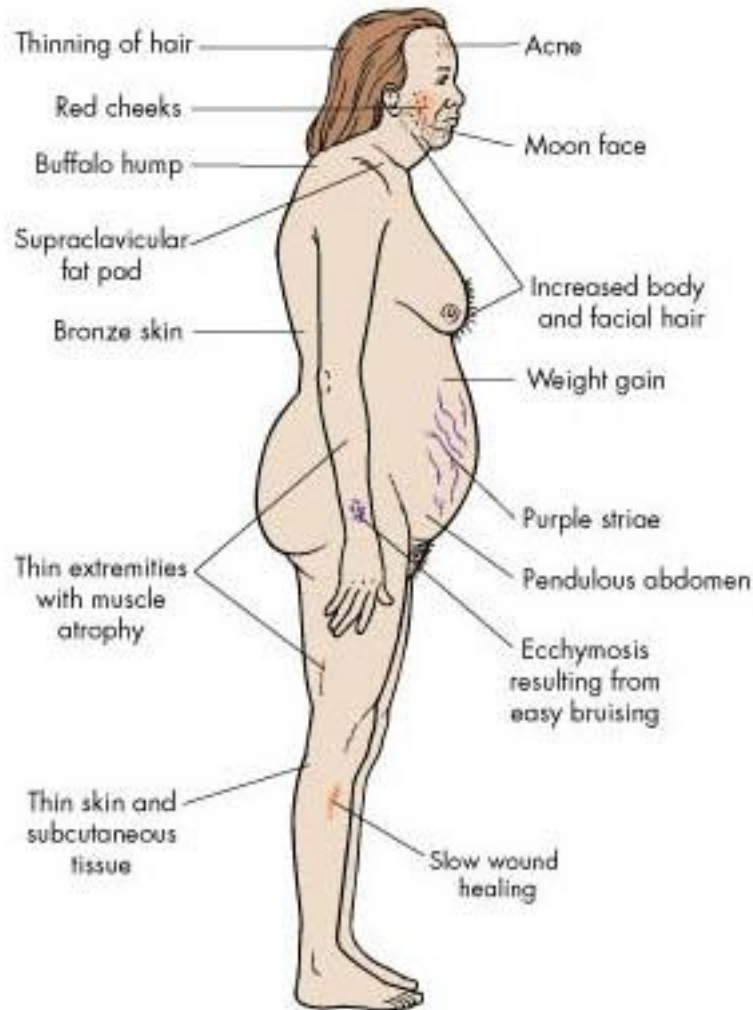
Cushingův syndrom/nemoc

■ Etiologie

- tumor kůry nadledvin
- ACTH-produkující hypofyzární tumor (Cushingova nemoc)
- ektopická produkce ACTH
 - malobuněčný karcinom plic
- nadbytek CRH z tumoru hypotalamu
- ektopická sekrece CRH-produkujícího tumoru



Cushing's syndrome



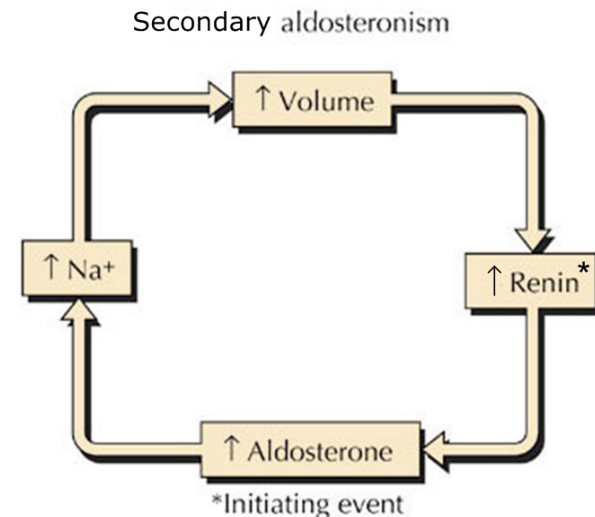
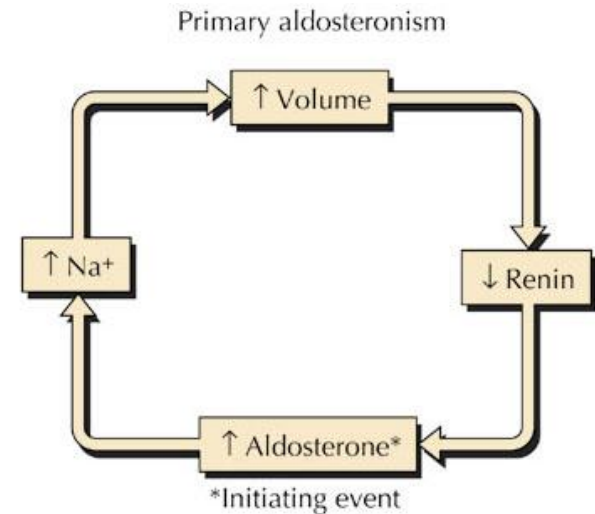
Hyperaldosteronismus

■ Etiologie

- primární hyperaldosteronismus
 - unilaterální adenom (Connův syndrom)
 - ☛ 70%, benigní tumor
 - bilaterální adrenální hyperplazie
- sekundární hyperaldosteronismus
 - ↑ RAAS
 - ↑ ACTH
- terciární hyperaldosteronismus
 - snížené odbourávání aldosteronu – jaterní onemocnění

■ Projevy

- retence Na^+ (hypernatremie)
 - hypertenze
- ztráty K^+ (hypokalemie)
 - únava, malátnost
- metab. alkalóza



Oboustranná insuficience kůry nadledvin

■ Etiologie

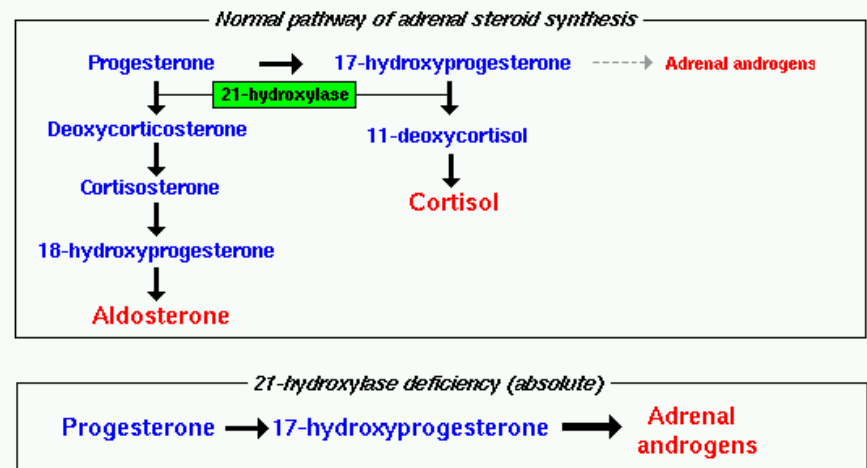
- primární - autoimunní - porucha kůry nadledvin (Addisonova choroba)
- TBC
- ischemie při hypotenzi/šoku
- nekróza při meningokokové sepsi (Waterhouse-Friderichsen)
- vrožený enzymatický defekt
- porucha produkce ACTH

Addisonova choroba

- primární porucha kůry nadledvin (Addisonova choroba)
 - autoimunní (typ II hs) destruktivní proces zpravidla v celém rozsahu kortexu
 - ☛ při postupné destrukci kůry nadledvin zpočátku snížená tolerance stresu
 - ☛ adrenální insuficience se manifestuje až v okamžiku zničeno ~90% žlázy
 - je snížena produkce kortizolu, aldosteronu a adrenálních androgenů
 - může vyústit v těžký život ohrožující stav (tzv. Addisonská krize)
- Symptomy
 - slabost ($\uparrow K$)
 - anorexie, hypotenze ($\downarrow Na$)
 - nausea, průjem nebo konstipace ($\uparrow Ca$)
 - zvracení
 - hypoglykemie
 - bolest břicha (lymfocytóza)
 - ztráta váhy
 - hyperpigmentace
 - u primárních (POMC \rightarrow MSH \rightarrow melanocyty)

Adrenogenitální syndrom

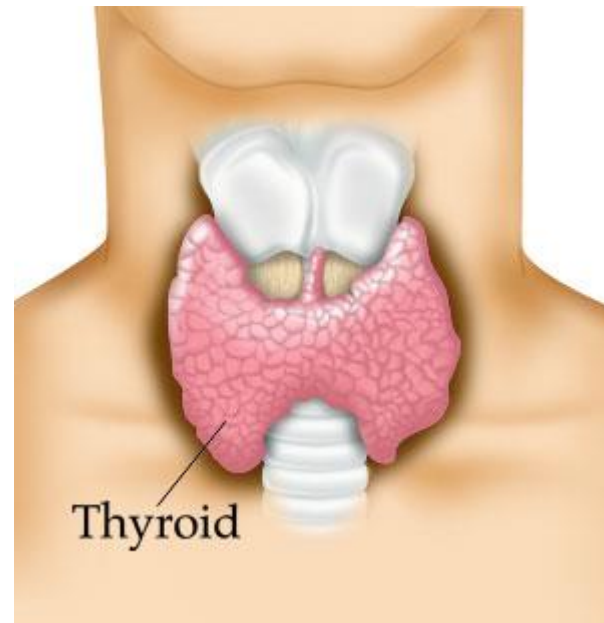
- synonymum: kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)
- vrožený (AR) defekt enzymů metabolismu glukokortikoidů
 - v 95% případů deficit 21-hydroxylázy
 - v 5% deficit 11-hydroxylázy a dalších enzymů
- kompenzatorní \uparrow ACTH vede k hyperplazii kůry a stimuluje produkci androgenů (DHEA a androstendionu), které jsou v periférii konvertovány na testosteron
 - virilizace u dívek
 - nadměrná maskulinizace a infertilita u chlapců



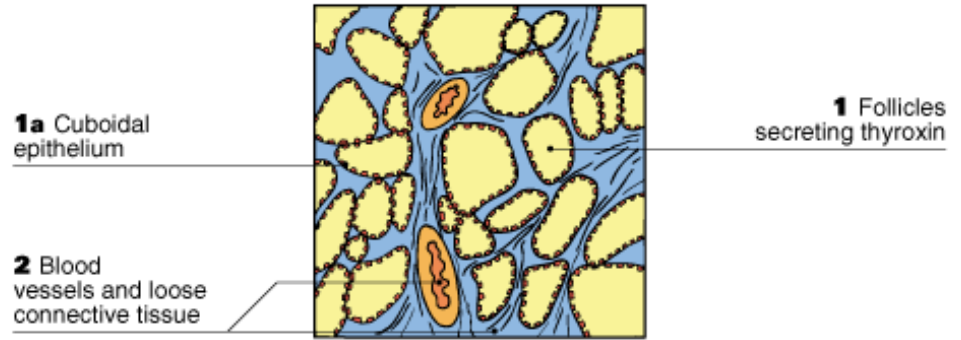
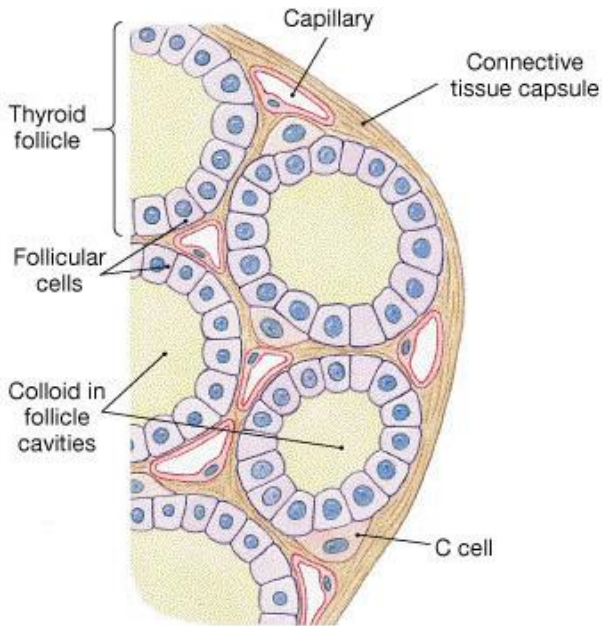
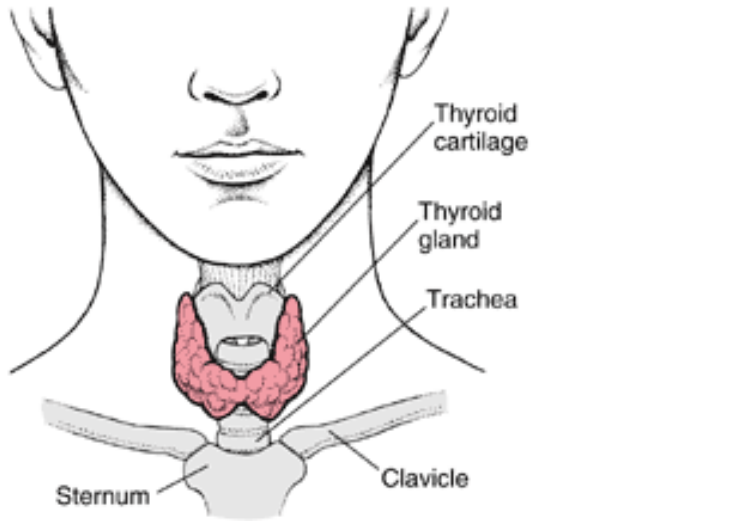
Poruchy dřeně nadledvin

- produkce katecholaminů
 - adrenalin (90%)
 - noradrenalin (10%)
 - dopamin
- Hyperfunkce – v důsledku hormon produkujícího nádoru (feochromocytom)
 - projevy:
 - hypertenze
 - tachykardie (typicky záchvatovitá)
 - bolesti hlavy
 - hyperglykemie

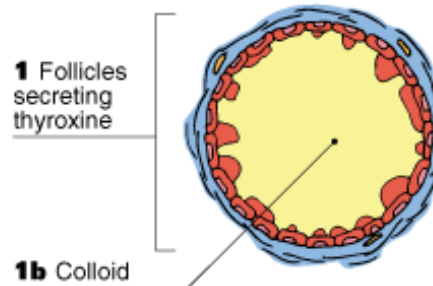
Štítná žláza



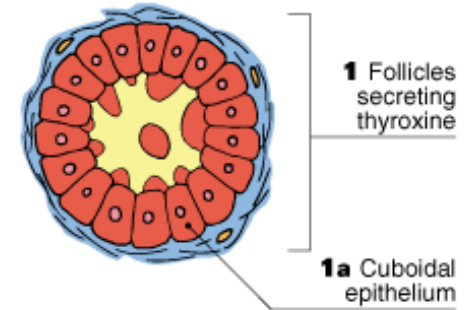
Anatomie, histologie, fyziologie



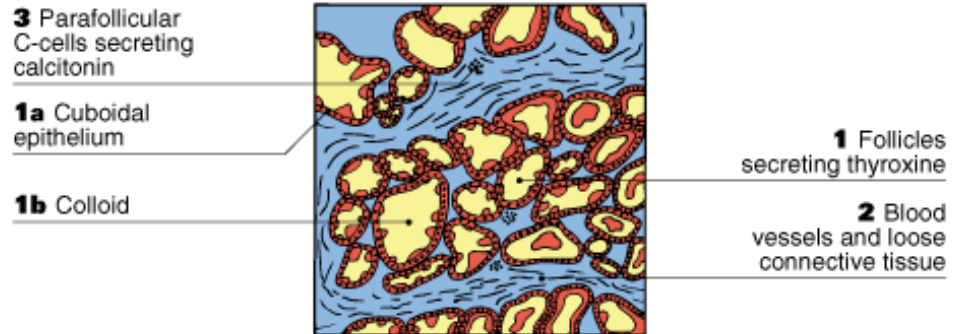
Full thyroid follicle



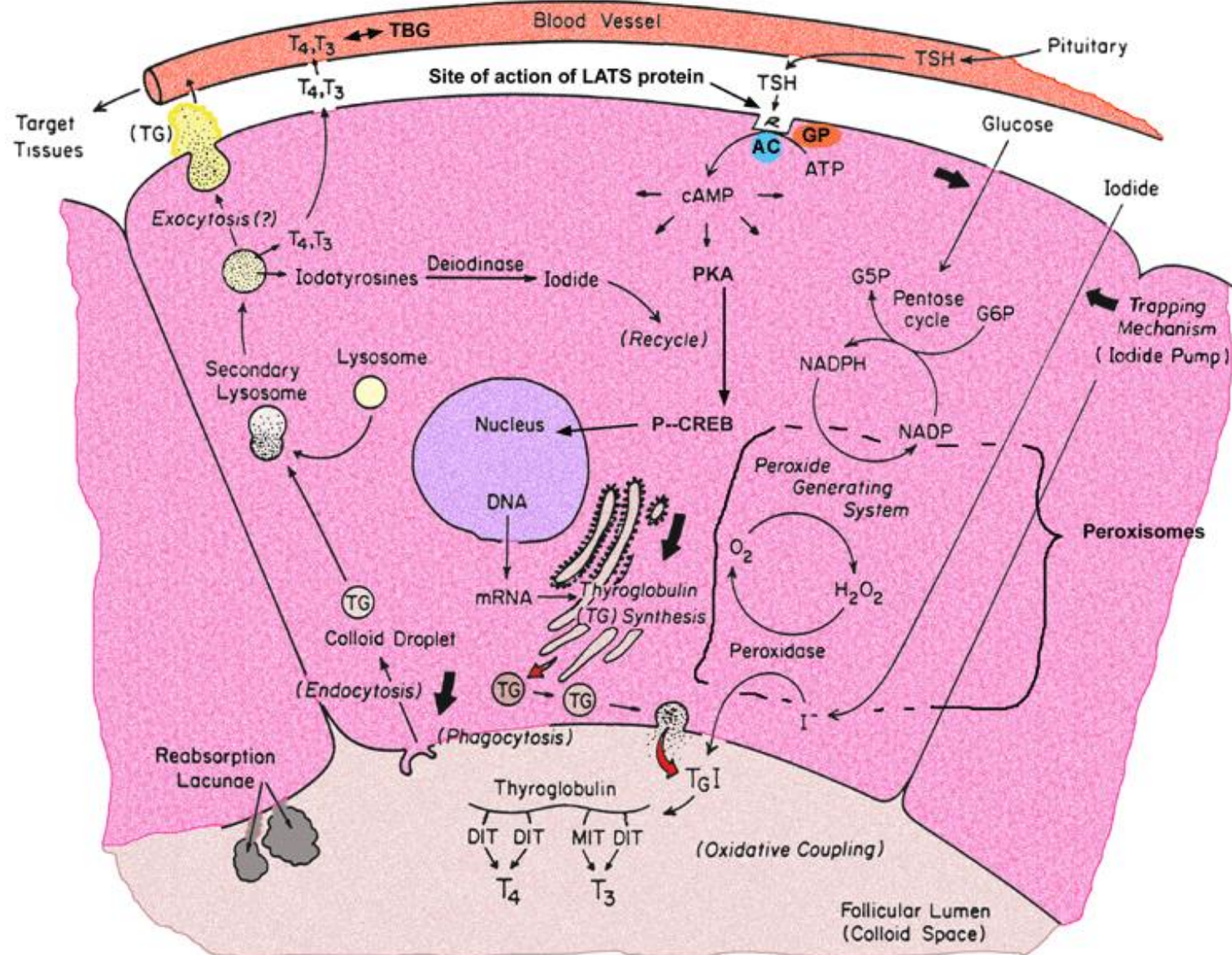
Empty thyroid follicle



Microscopic section through thyroid gland

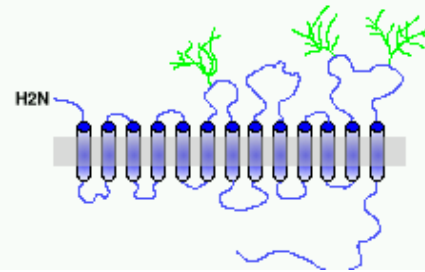


Syntéza hormonů folikulární buňkou

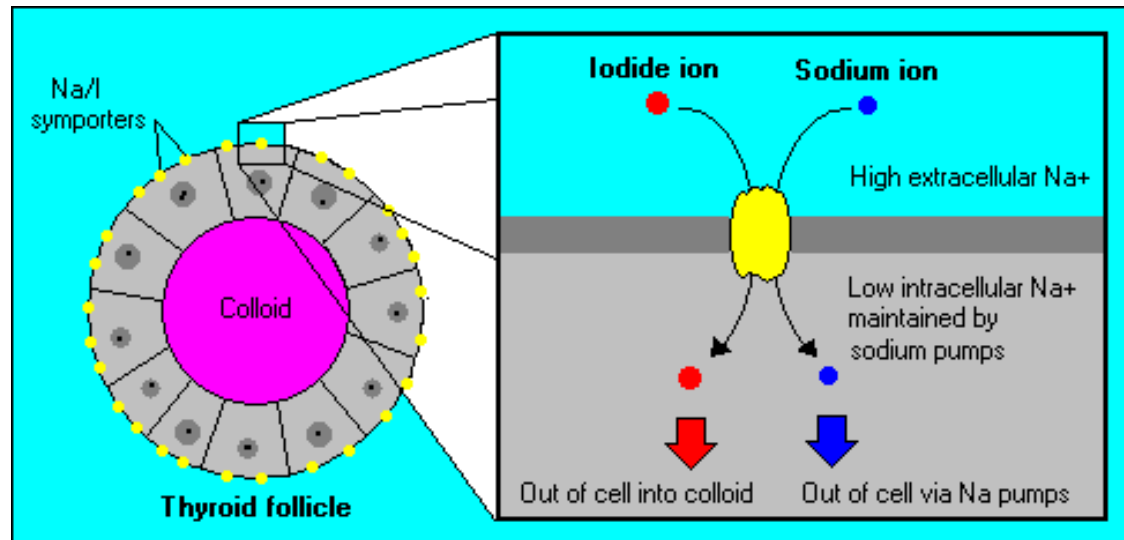


Natrium-iodid symportér

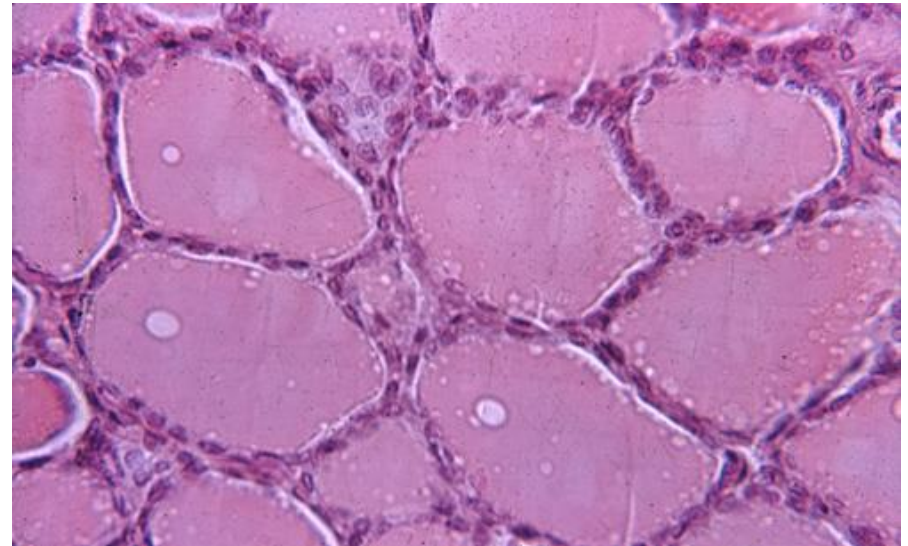
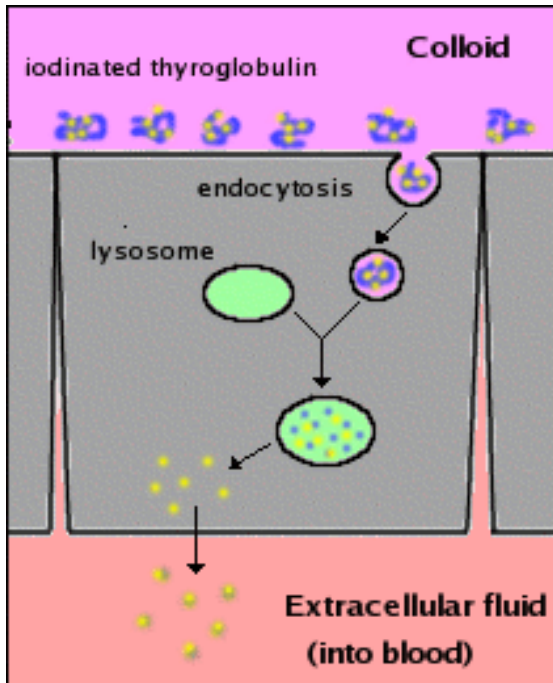
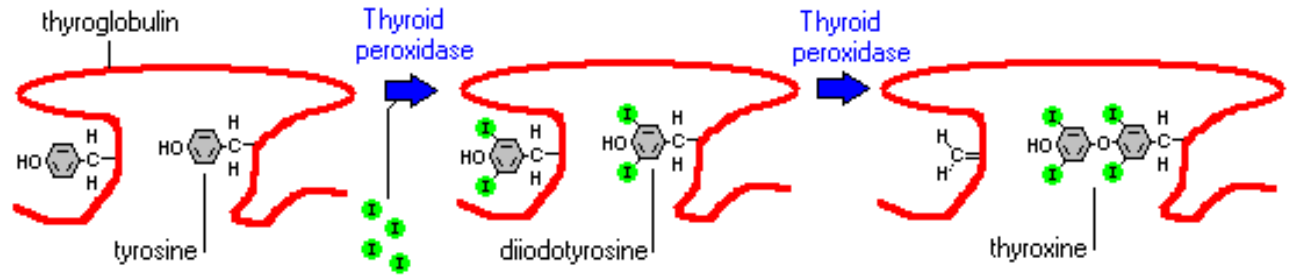
- symport s Na^+ proti velkému konc. gradientu iodidu vyžaduje rovněž velký gradient Na^+
 - aktivní transport !!!
(Na^+/K^+ ATP-áza)



Proposed structure of the Na/I symporter showing 13 membrane spanning domains and 3 extracellular glycosylation sites.

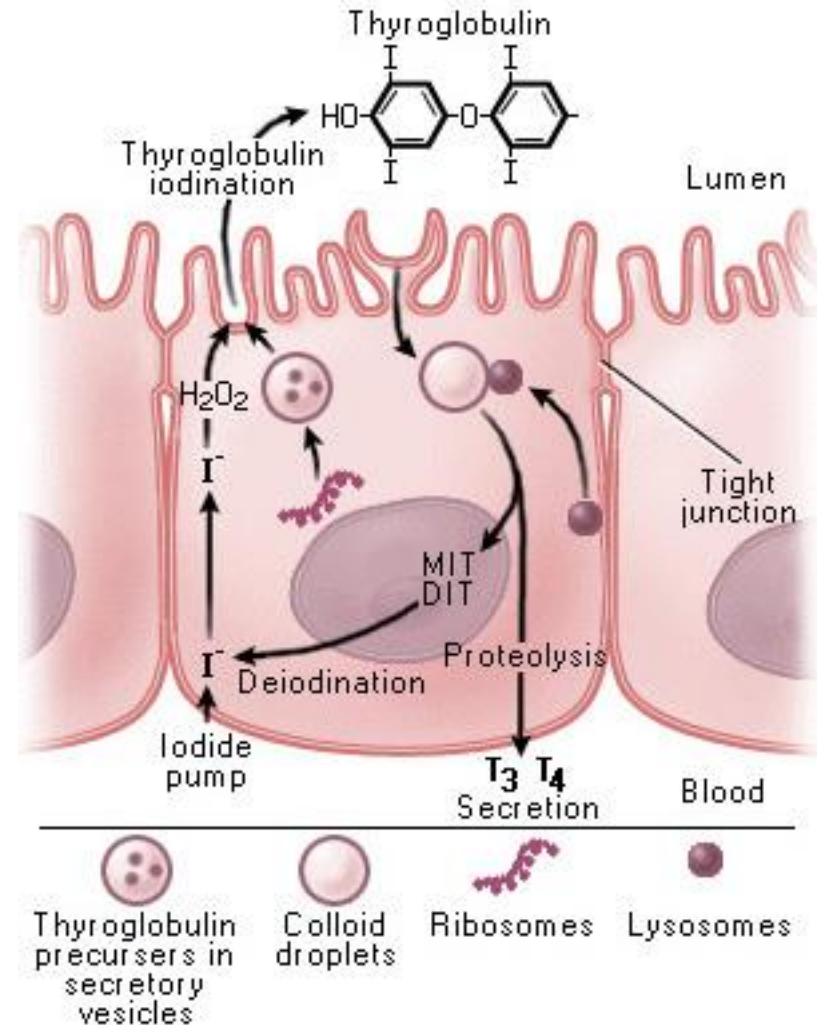


“Organifikace” TG & “coupling” tyrosinů, uvolnění T3/T4



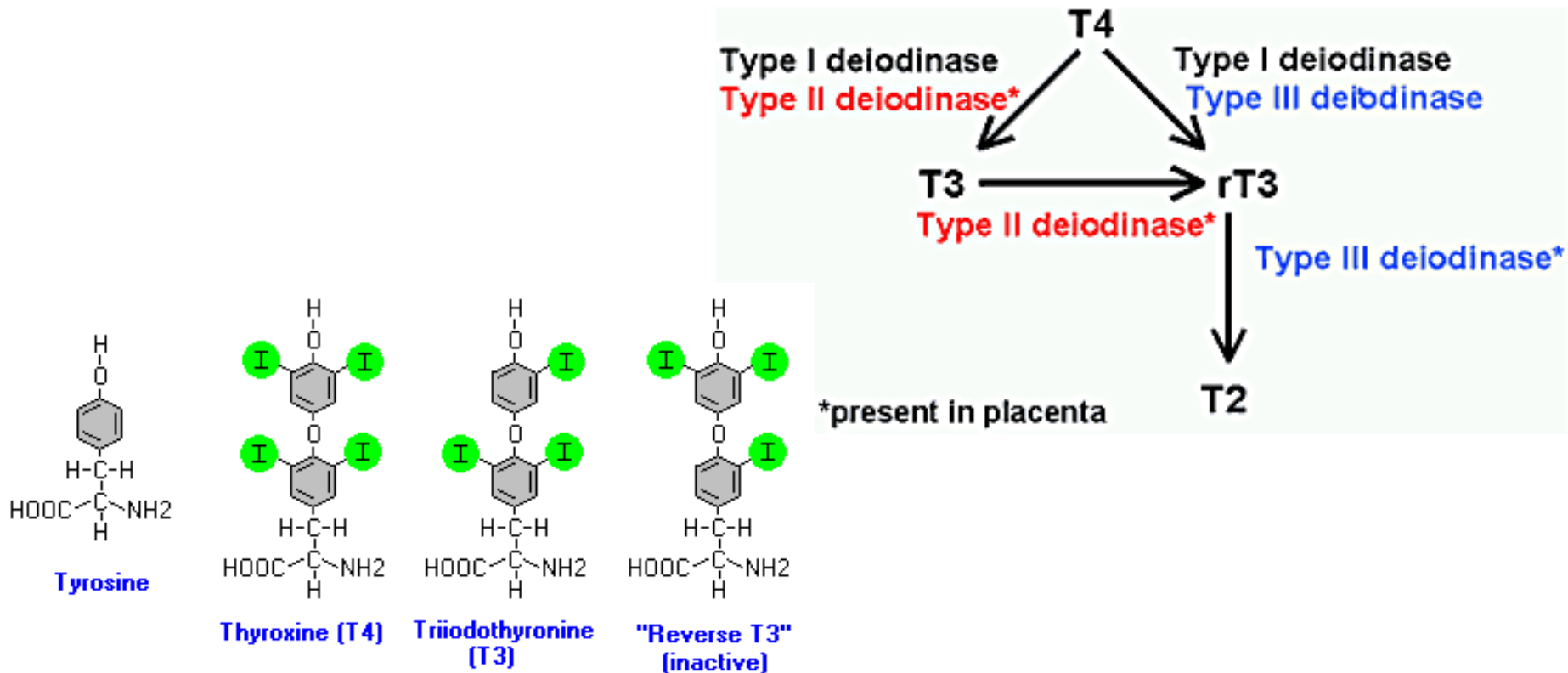
Sekrece tyroidálních hormonů

- po stimulaci TSH se částice jodinovaného thyroglobulinu vrací do folikulárních bb. **endocytózou**
- endocytické váčky fúzí s lysozomy za vzniku endozomu
- proteázy lysozomu štěpí peptidové vazby mezi jodinovanými rezidui a thyroglobulinem za vzniku T3, T4, MIT a DIT
- volný T3 a T4 přestupuje membrán a je uvolněn do kapilární mikrocurkulace
 - T4 částečně dejodován
 - vazba na TBG (75%), transthyretin (15%) a albumin (10%)
- MIT a DIT uvolněny do cytoplazmy, jod uvolněn deiodinázi a znovu použit
- periferní deiodinace
 - játra, ledviny, ostatní

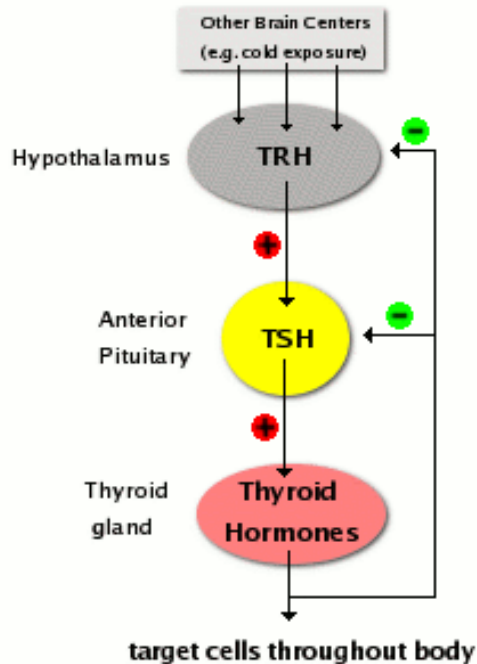


Periferní konverze T4 na T3

- biologický efekt: $T3 \ 10\times \gg T4 > rT3$
- enzymatická konverze dejodázami
 - tkáňová a orgánová specifita



Kontrola T3/T4 produkce



- hypothalamus:

- TRH
- somatostatin

- hypofýza:

- TSH

- vazba TSH na TSH-R stimuluje:

- ☛ syntézu iodidového transportéru
- ☛ thyroidální peroxidázy
 - » přeměna iodidu na atom iodu
- ☛ syntézu thyroglobulinu
- ☛ rychlost endocytózy koloidu

- autoregulace

- vychytávání a transport jodu



Thyroid-stimulating hormone



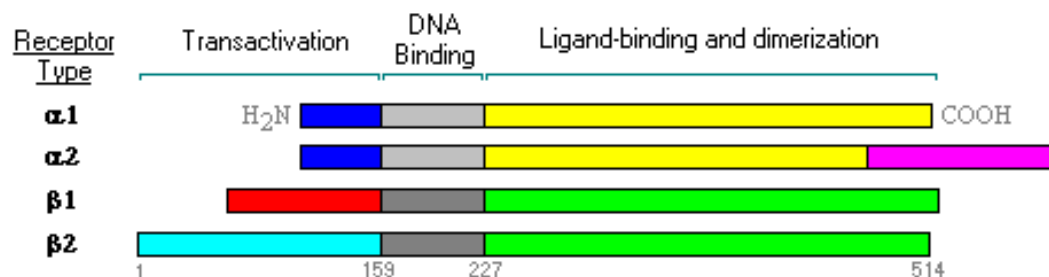
Luteinizing hormone



Follicle-stimulating hormone

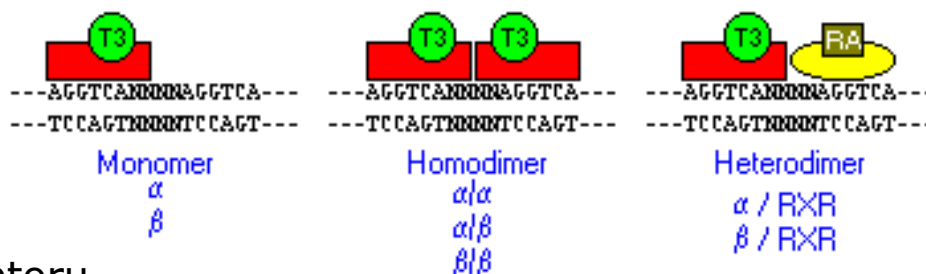
Receptory tyroidálních hormonů

- fungují jako hormon-aktivované transkripční faktory
 - ovlivnění genové exprese
 - na rozdíl od steroidů váží receptory tyroid. hormonů DNA i v nepřítomnosti hormonu a v tomto stavu fungují jako represory transkripce
- kódovány 2 geny, ozn. alfa a beta
 - primární transkripty obou genů jsou navíc alternativně sestřihovány do 4 isoform: α -1, α -2, β -1 a β -2
 - tkáňově a časově (stadia vývoje) specifická exprese isoform



- THR se váže na repetitivní sekvenci DNA - thyroid (T3) response elements (TREs)

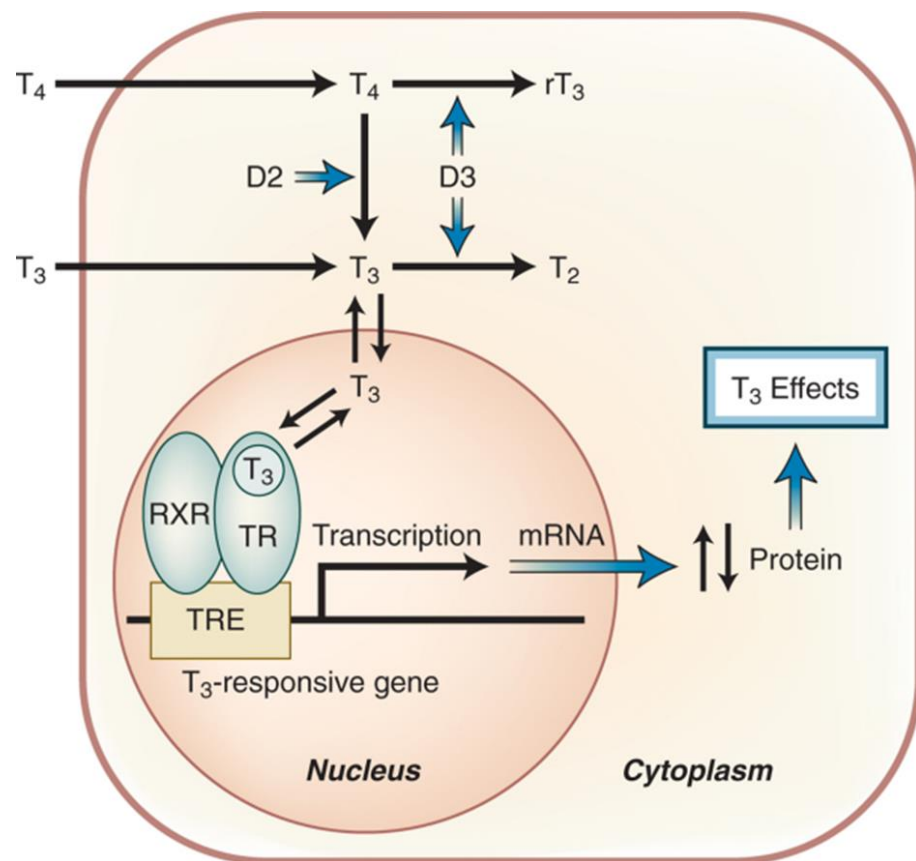
- THR se váže na TRE jako mono-, homo- nebo heterodimer s retinoid X receptorem (RXR)



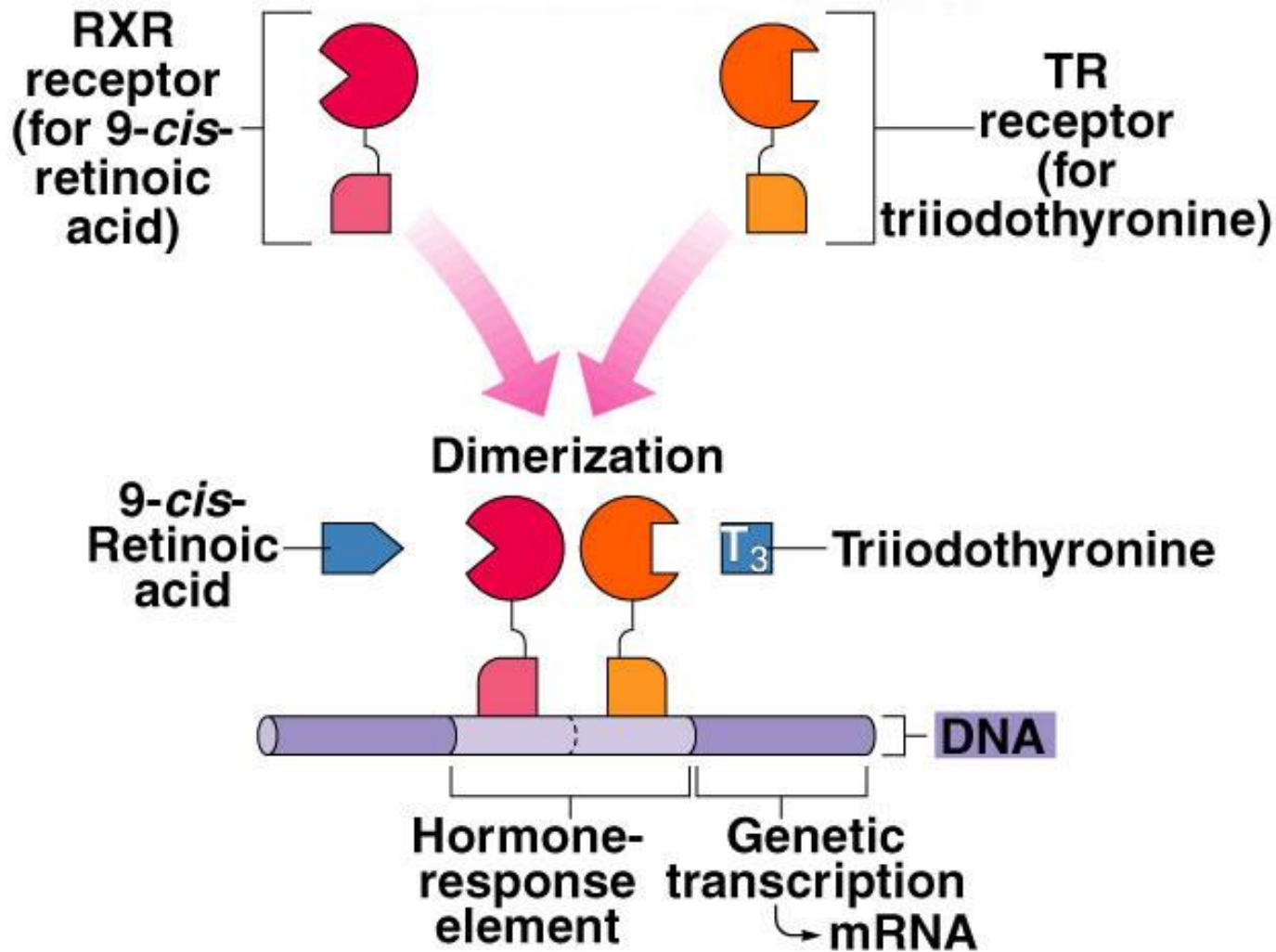
- heterodimer má nejvyšší afinitu k vazbě – hl. funkční forma receptoru

Receptory tyroidálních hormonů

- po vazbě T3 změna represorového komplexu (bez T3) na aktivátorový komplex (s T3)
 - exprese genů (enzymů) s velmi širokým spektrem účinků
- kromě pozdních (genomových) efektů se předpokládají i akutní (negenomické) účinky vazbou na
 - mitochondrie
 - membránové proteiny



T3 účinek na transkripci genů



Fyziologické efekty T3/T4

■ vývoj

- zásadní efekt na terminální stadium diferenciaci mozku, tvorbu synapsí, růst dendritů a axonů a myelinizaci
- v těhotenství jsou zvýšeny nároky na št. žlázu
 - u žen se subklinickým hypotyreoidismem může těhotenství manifestovat poruchu

■ růst

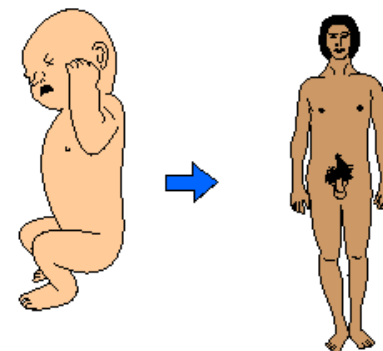
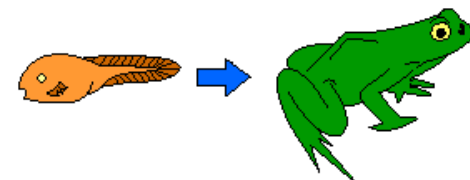
- růstová retardace
- účinek hormonů št. žlázy na růst je nerozlučně propojen s růstovým hormonem

■ metabolismus

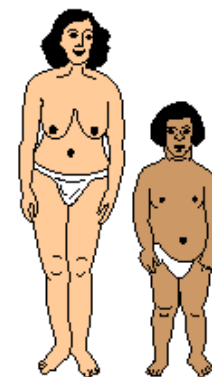
- zvýšení bazálního metabolismu
 - produkce tepla při zvýš. spotřebě O_2 a snížené tvorbě ATP ("rozpojení" oxidativní fosforylace)
 - tukový metabolismus
 - ☛ mobilizace tuků → zvýš. konc. FFA v plazmě
 - ☛ oxidace FFA
 - ☛ cholesterol a triglyceridy v plazmě inverzně korelují s hladinami thyroideálních hormonů
 - sacharidový metabolismus
 - ☛ stimulace mnoha kroků v sacharidovém metabolismu vč. insulin-dependentního vychytávání glukózy, zvýš. glukoneogeneze a glycogenolýzy
 - proteinový metabolismus

■ ostatní efekty

- kardiovaskulární, CNS, reprodukce



CRETINISM

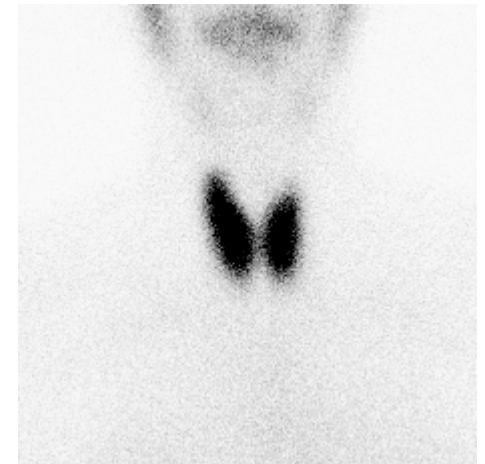
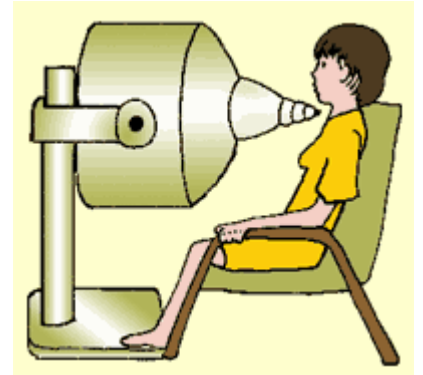


AGES:

CHRONOLOGICAL	48	38
BONE	A	5 YEARS
MENTAL	A	4

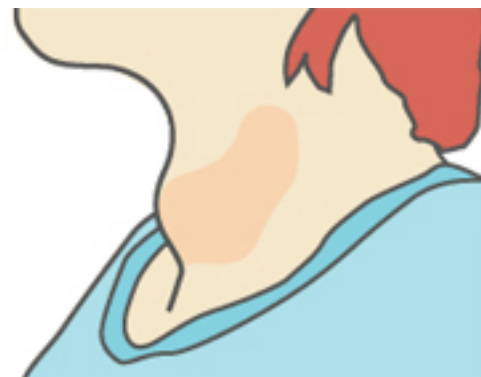
Vyšetření funkce štítné žlázy

- sérové hladiny
 - hormony
 - TSH, T4, T3, fT4, fT3, rT3
 - protilátky
 - anti-thyroglobulin (anti-TG)
 - anti-thyroid peroxidase (anti-TPO)
 - kalkulované indexy
 - fT4/fT3, fT3/rT3
- ultrazvuk
- radionuklidový scan
 - jod (^{123}I) nebo pertechnetát (Tc-99)
 - detekce nodulů a zhodnocení funkce
- biopsie žlázy

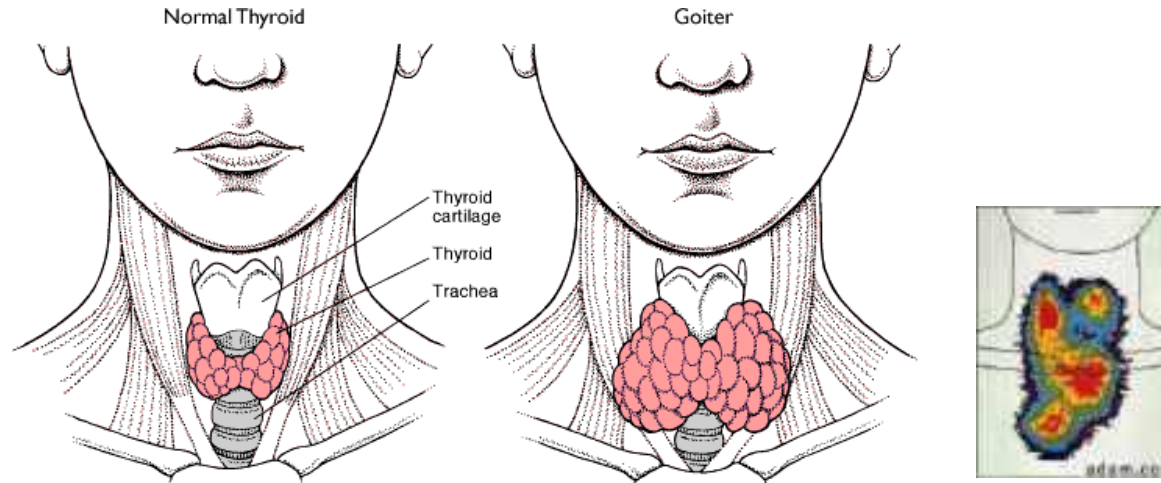


Endokrinopatie štítné žlázy

- poruchy štítné žlázy jsou vůbec nejčastějšími endokrinopatiemi !!!!
- funkční klasifikace
 - hyperthyroidismus
 - toxická difuzní struma (Graves-Basedovova nemoc)
 - autoimunní etiologie
 - toxická nodulární struma (Plummer-Vinsonova nemoc)
 - toxický adenom
 - thyroiditis
 - primární nebo metastatický folikulární karcinom
 - TSH-produkující tumor hypofýzy
 - hypothyroidismus
 - hypotalamický nebo hypofyzární insuficience
 - autoimunní thyroiditis (Hashimotova)
- morfologická klasifikace
 - struma
 - zvětšení št. žlázy, ale různě funkční!!



Zvětšení štítné žlázy: struma



- Jakékoliv zvětšení štítné žlázy v důsledku jiném než zánět nebo tumor
 - (1) netoxická (euthyroidní)
 - příčiny
 - ☛ endemická
 - » v důsledku deficitu jodu v dietě (vnitrozemní oblasti všech kontinentů)
 - ☛ sporadická
 - » "strumigeny" v potravě (např. kapusta, soja, ořechy, špenát, ředkev)
 - forma
 - ☛ zpravidla difuzní
 - (2) toxická (vede k hyperthyroidismu, thyreotoxikóze)

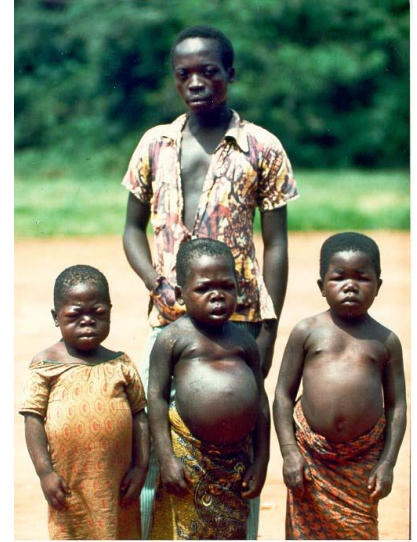
Endemická struma

- typická pro vnitrozemí, hornaté oblasti
 - postihuje ~13% populace
 - dalších ~30% v riziku manifestního deficitu
 - Himaláje (Pákistán, Indie, Nepál, Čína), Thajsko, Vietnam, Indonésie, N. Zéland, centr. Evropa (Alpy a ost. hory), Andy, centr. Afrika
- profylaxe!!!



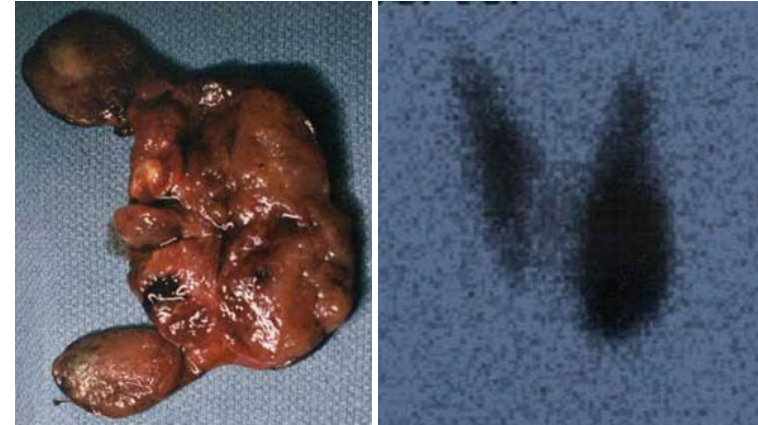
Kretenismus

- vzniká v důsledku vrozeného deficitu hormonů št. žlázy
 - (A) neurologická forma
 - mentální retardace, hluchota, spastická obrna
 - ☛ prenatální deficit T3 (kritický zejm. mezi 12. – 18. týdnem gestace)
 - (B) myxedematózní forma
 - těžká růstová retardace, malformace obličeje, myxedém, hypogonadismus, sterilita
 - ☛ postnatální deficit T3
 - ☛ často atrofie št. žlázy, proto se uvažuje o dalších etiol. faktorech jako jsou toxiny (kasava, technecium atd.)

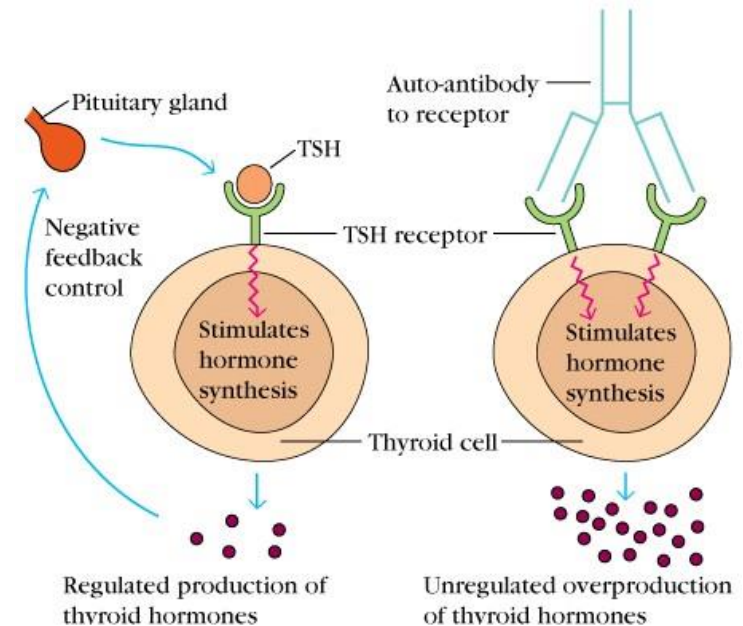


Toxická struma

- příčina hyperthyreózy (thyreotoxikózy)
 - nodulární (Plummer-Vinson)
 - autonomní funkce jednoho nebo více adenomů ve žláze
 - difuzní (Graves-Basedow)
 - stimulace anti-TSH protilátkami (typ V hypersenzitivita) [LATS = long-acting thyroid stimulators]
- převaha žen, střední věk

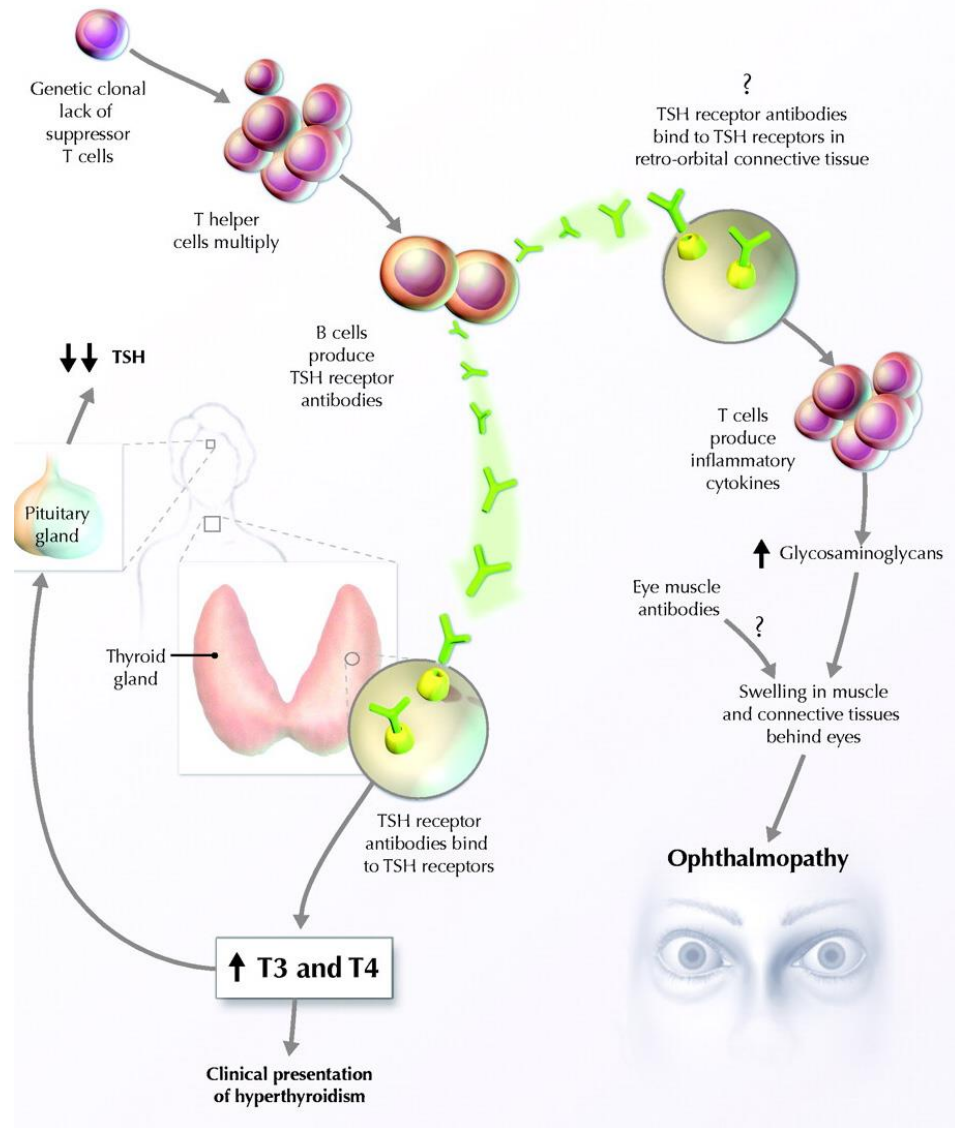


STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)



Graves-Baseidowova nemoc

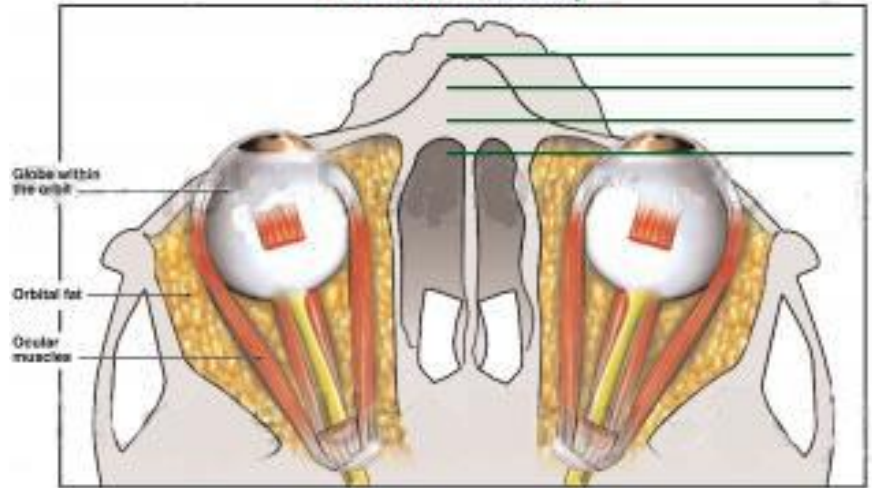
- hyperthyreoidismus
- infiltrativní opftalmopatie
 - ~1/2 případů, nezávislá na T hormonech
 - postihuje periorbitální tkáň, oční svaly a tuk
- infiltrativní dermopatie
 - ~1/5 of případů
 - pretibiální myxedém



Oftalmopatie u G-B



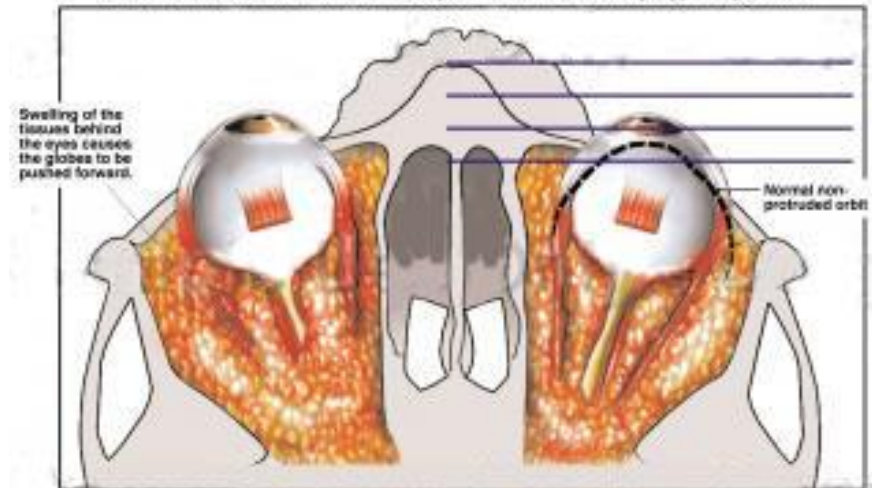
Normal Anatomy



Horizontal section of the skull

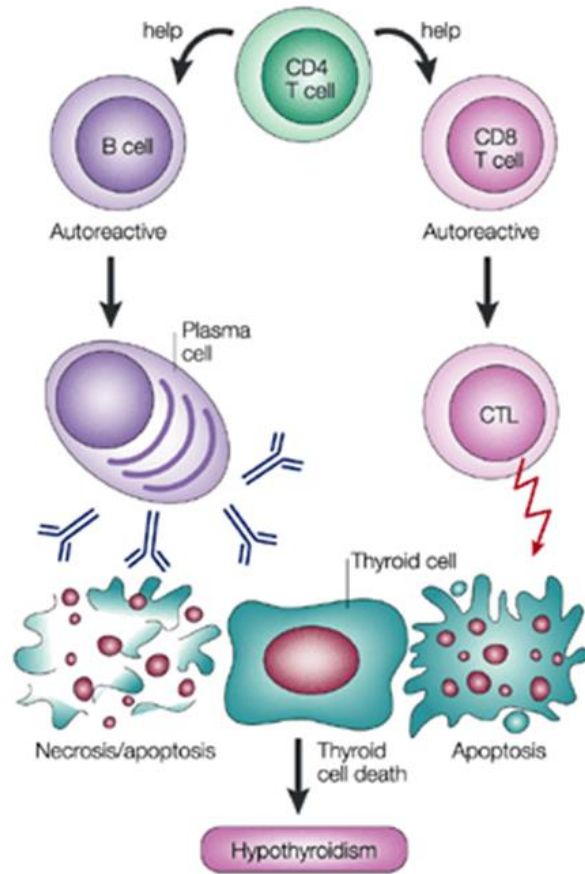
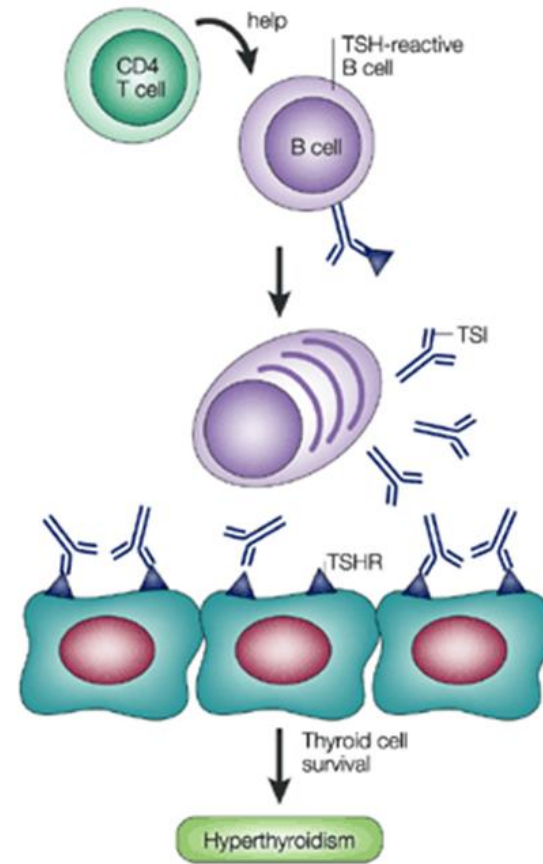
Advanced Graves' Ophthalmopathy

Protrusion of the eyeballs caused by increased water content of retro-ocular orbital tissues; associated with thyroid disease, usually hyperthyroidism



Hypothyreoidismus

- nejčastější endokrinologická porucha
 - cca 2-5% populace, u žen středního věku až 20%
 - volá po populačním screeningu
- zpravidla důsledek (auto)imunní destrukce
 - de Quervainova thyroditis
 - navazuje na virovou infekci, recidivuje
 - Hashimotova thyroditis
 - primárně autoimunitní
 - porucha centrální autotolerance (genetická dispozice vázaná na HLA), spouštěcí faktory
- v akutní fázi často transitorní hyperthyreoidismus, poté pokles funkce

a Hashimoto's thyroiditis**b Graves' disease**

Nature Reviews | Immunology

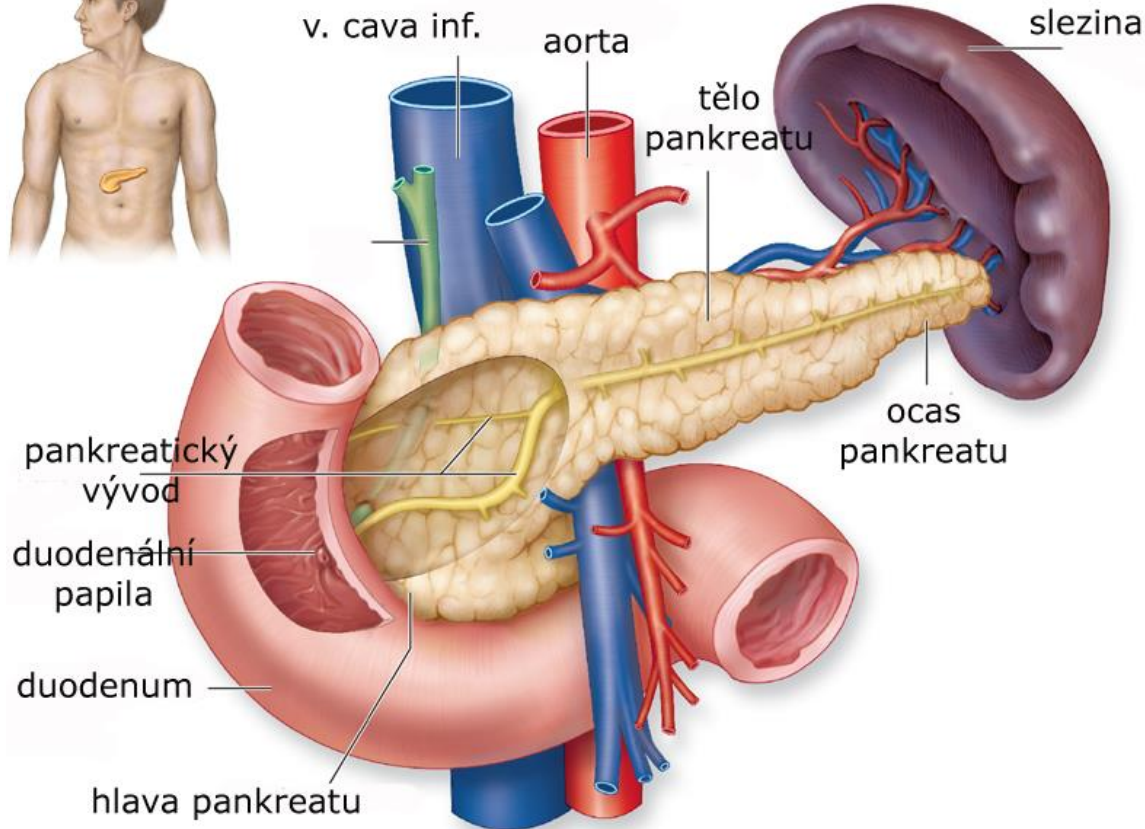
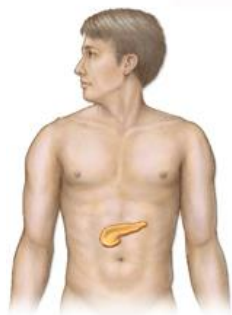
A. During Hashimoto's thyroiditis, self-reactive CD4⁺ T lymphocytes recruit B cells and CD8⁺ T cells into the thyroid. Disease progression leads to the death of thyroid cells and hypothyroidism. Both autoantibodies and thyroid-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) have been proposed to be responsible for autoimmune thyrocyte depletion.

B. In Graves' disease, activated CD4⁺ T cells induce B cells to secrete thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI) against the thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR), resulting in unrestrained thyroid hormone production and hyperthyroidism.

WELL, MR + MRS SPRAT, IT APPEARS
TO HAVE BEEN YOUR THYROIDS ALL ALONG.

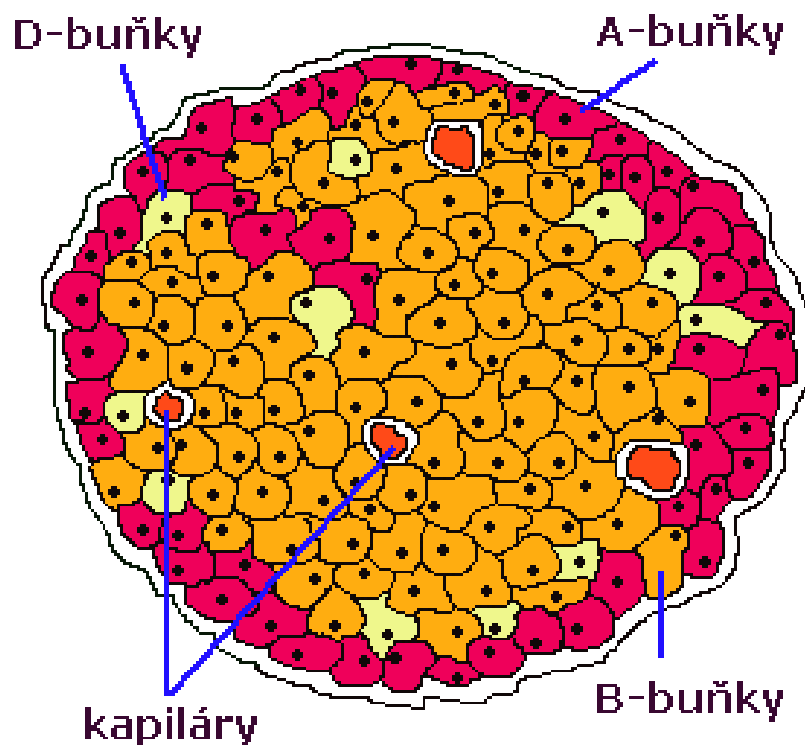


Endokrinní pankreas - Langerhansovy ostrůvky



- A- cells  Glucagon
- D- cells  Somatostatin
- B- cells  Insulin

Langerhansovy ostrůvky

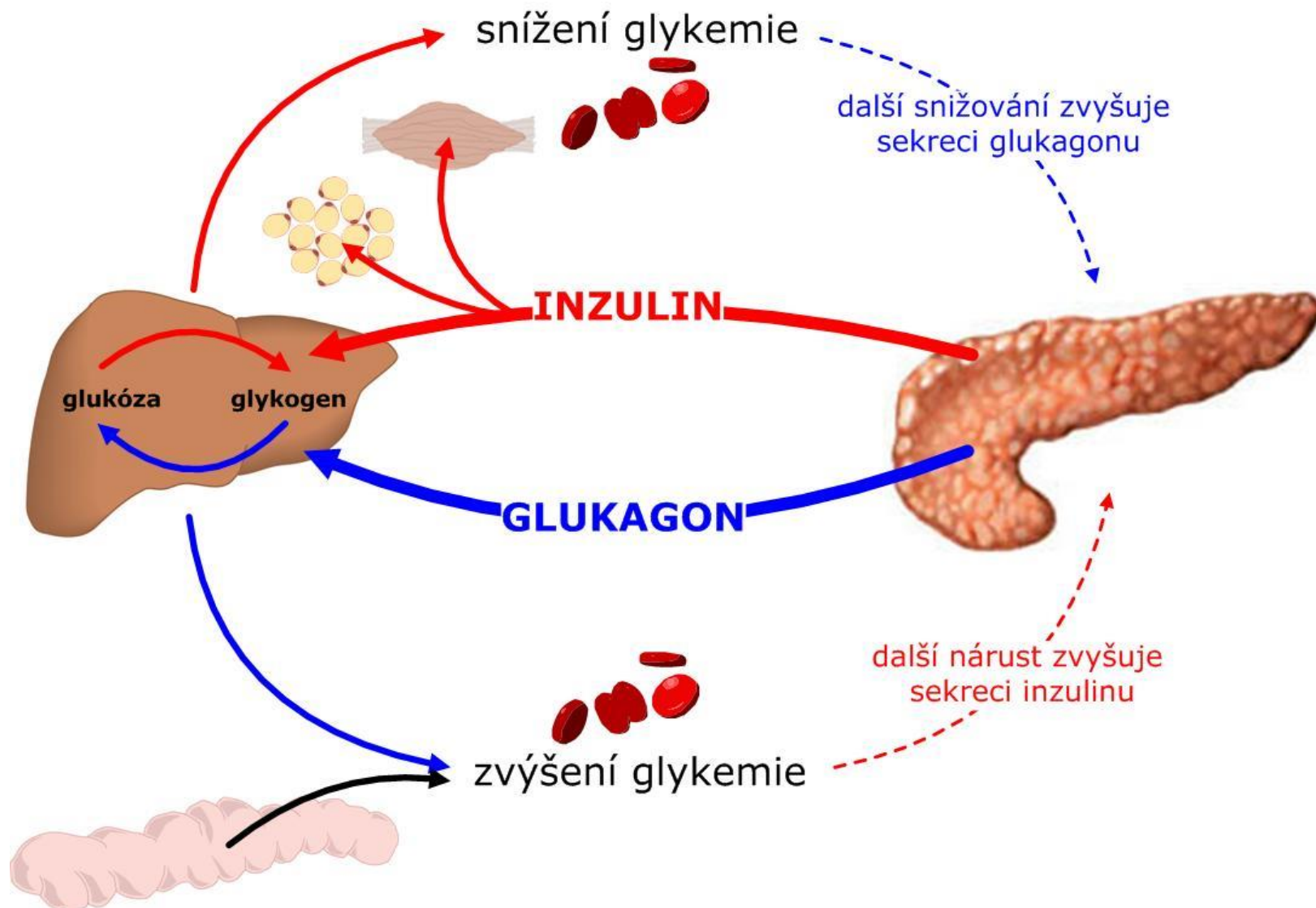


- nejvíce v ocasu pankreatu
- bohatě vaskularizovány
 - krev do v. portae
 - inervovány sympatikem a parasympatikem
- A (α)-bb.
 - glukagon
 - GLP-1 a GLP-2
- B (β)-bb.
 - inzulin
 - amylin
- D (δ)-bb.
 - somatostatin
 - gastrin
 - VIP
- F-bb.
 - pankreatický polypeptid

Glukagon

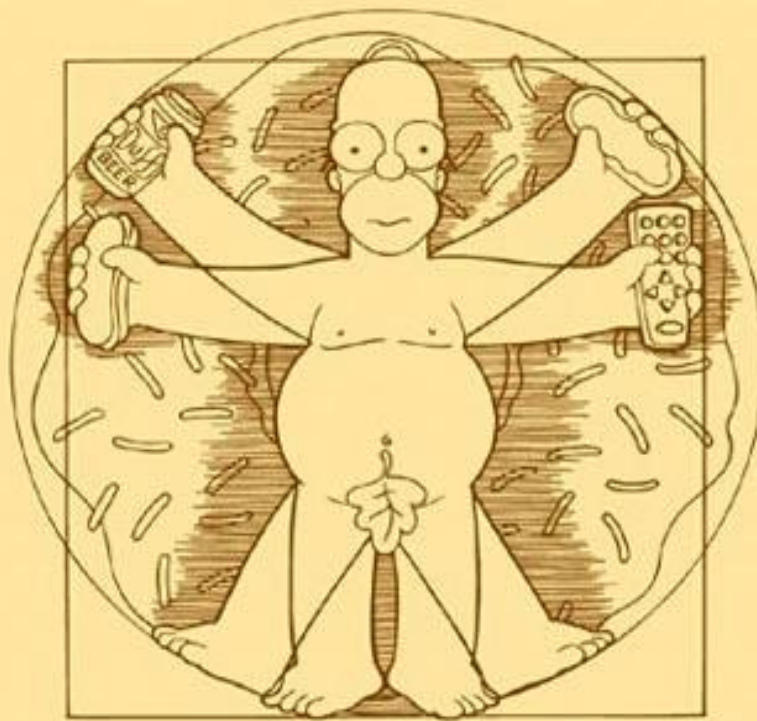
- pre-proglukagon v A-bb. LO a GIT
 - konverze na glukagon v LO
 - konverze na GLP-1 a GLP-2 v GIT
 - stimulují vylučování inzulínu
- sekrece stimulována
 - AK v potravě, katecholaminy, glukokortikoidy
- efekty – především v játrech
 - ↑ glykogenolýzy, oxidace MK, glukoneogeneze, ketogeneze

Kontraregulace inzulín/glukagon



Endokrinopatie LO

- nedostatečná produkce hormonů
 - diabetes mellitus
 - absolutní deficit (T1DM)
 - relativní deficit (T2DM)
 - další typy DM
- nadbytek hormonů
 - inzulinom
 - opakované hypoglykemie
 - glukagonom
 - hyperglykemie
 - somatostatinom
 - VIPom
 - MEN1



HOMER - HOMO NEANDERTHALS
Mmmm... Business Deal - Mmmm... Crumbled-up Cookie Things
Fresh Mmmm... Virtual Fresh - Mmmm... Purple
Mmmm... Unprocessed fish Sticks - Mmmm... Fish Do-overs

