Funkce nadledvin. Stres.

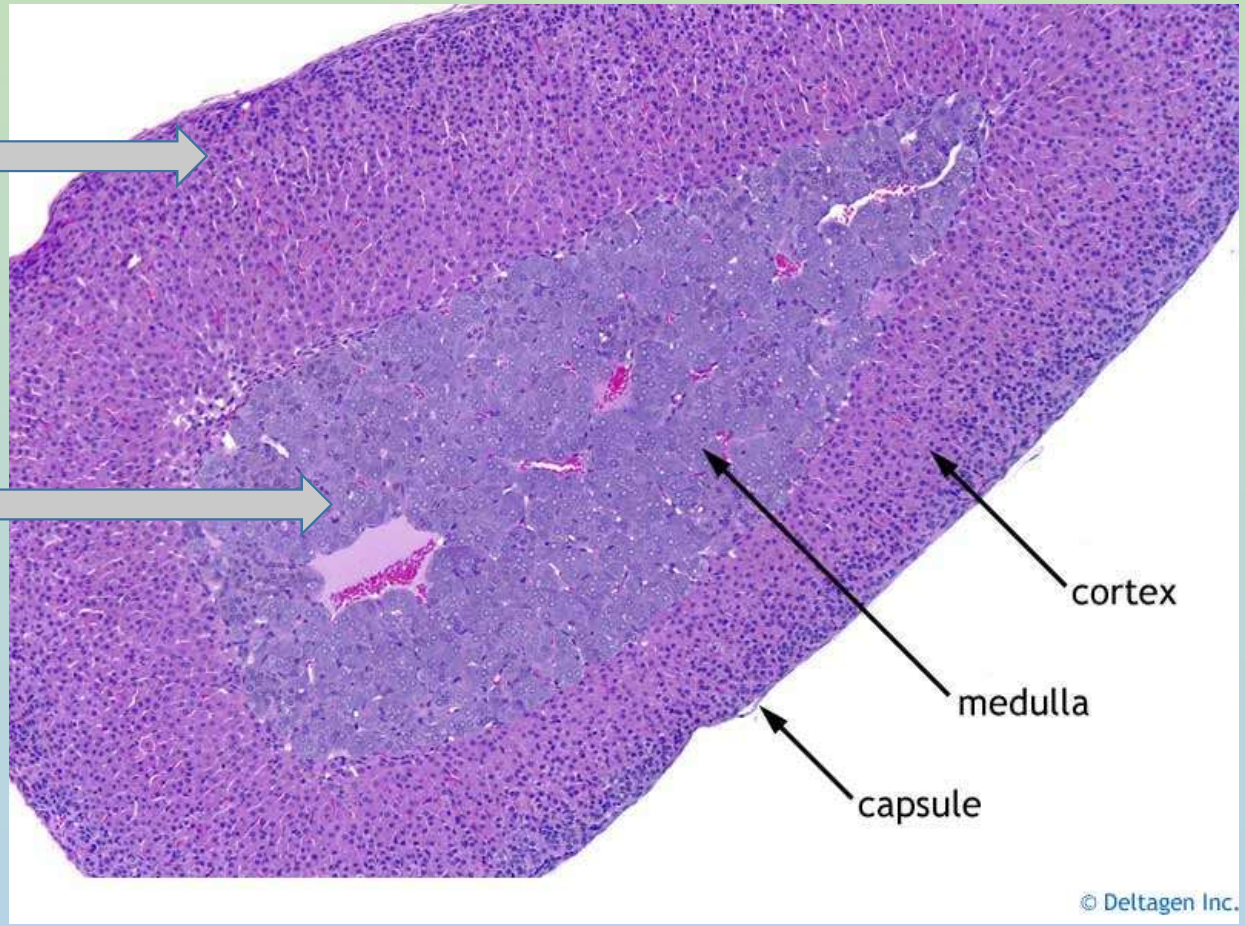
Nadledviny

Kůra nadledvin - Steroidní hormony
- Glukokortikoidy
- Mineralokortikoidy
- Androgeny

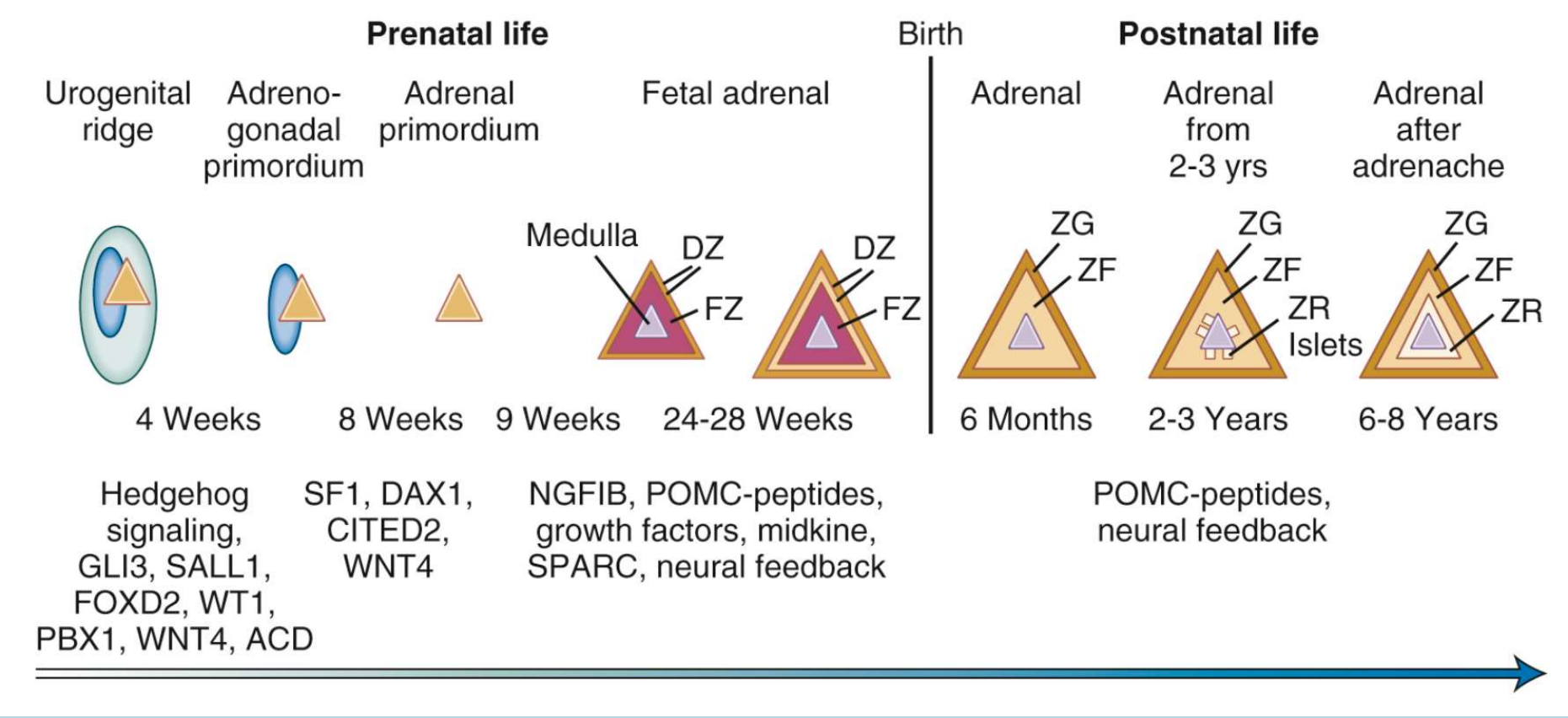
Dřeň nadledvin
- Katecholaminy
  - Epinefrin (adrenalin)
  - Norepinefrin (noradrenalin)
  - Dopamin

Kortikomedulární portální systém

Funkce
- Stresová odpověď
- Na^+, K^+, ECT
- Krevní tlak



Vývoj fetální nadledviny

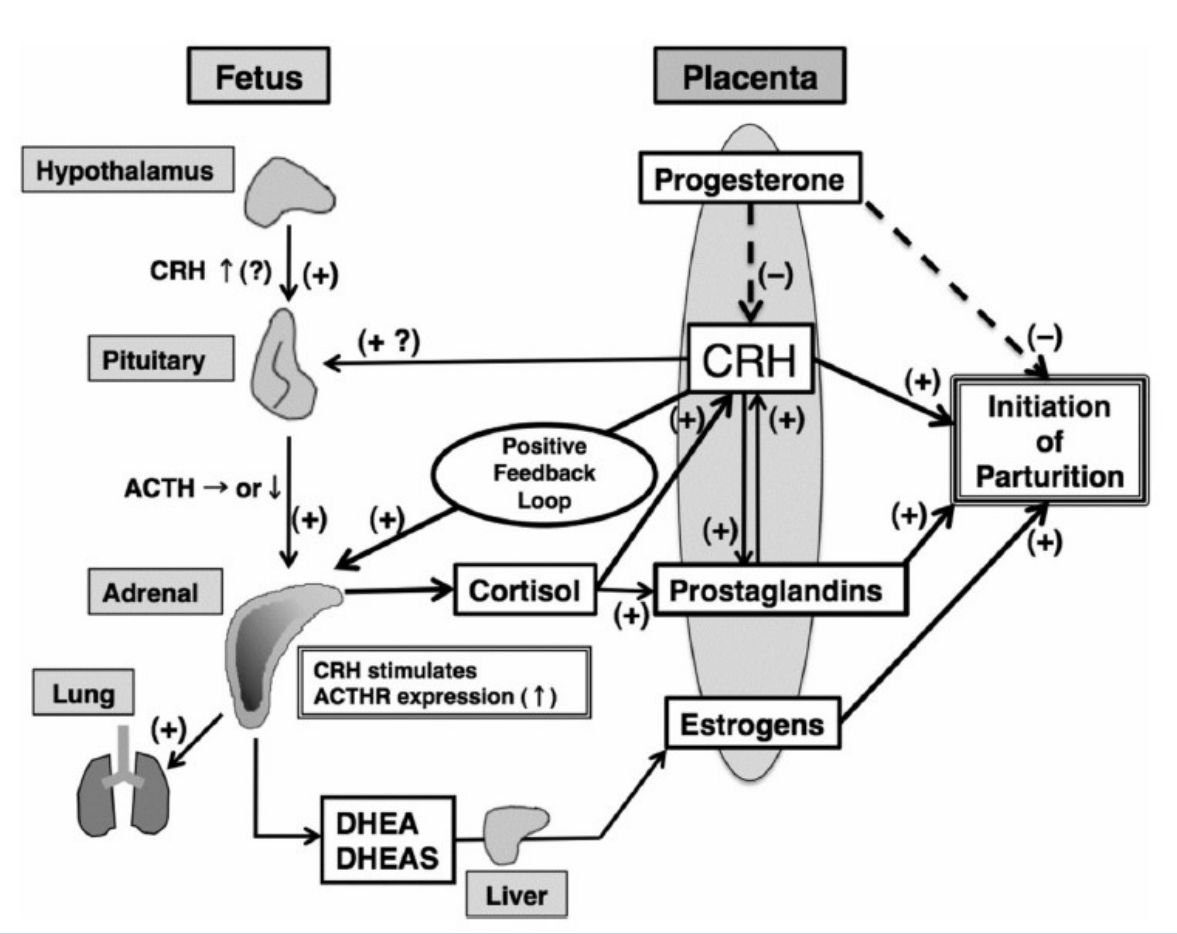


Během druhého trimestru dochází ke zvětšení vnitřní fetální zóny, která produkuje značné množství DHEA a DHEAS.

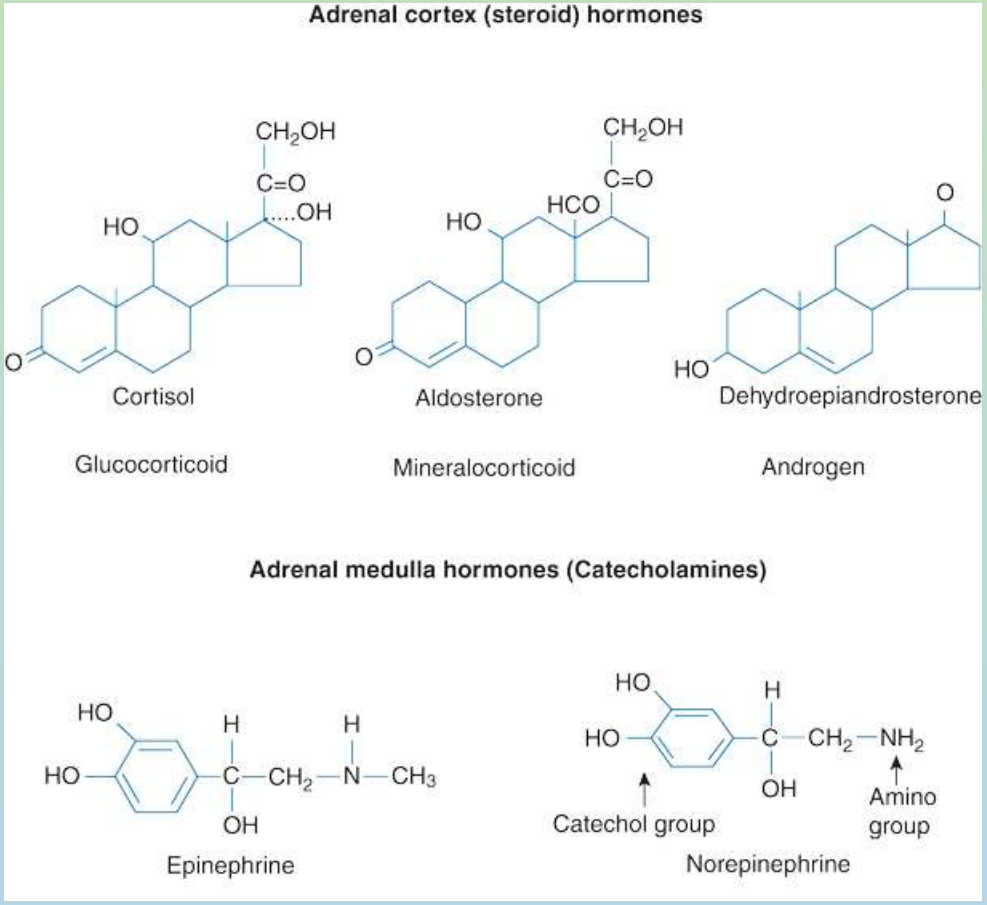
Fetální nadledvina a její význam

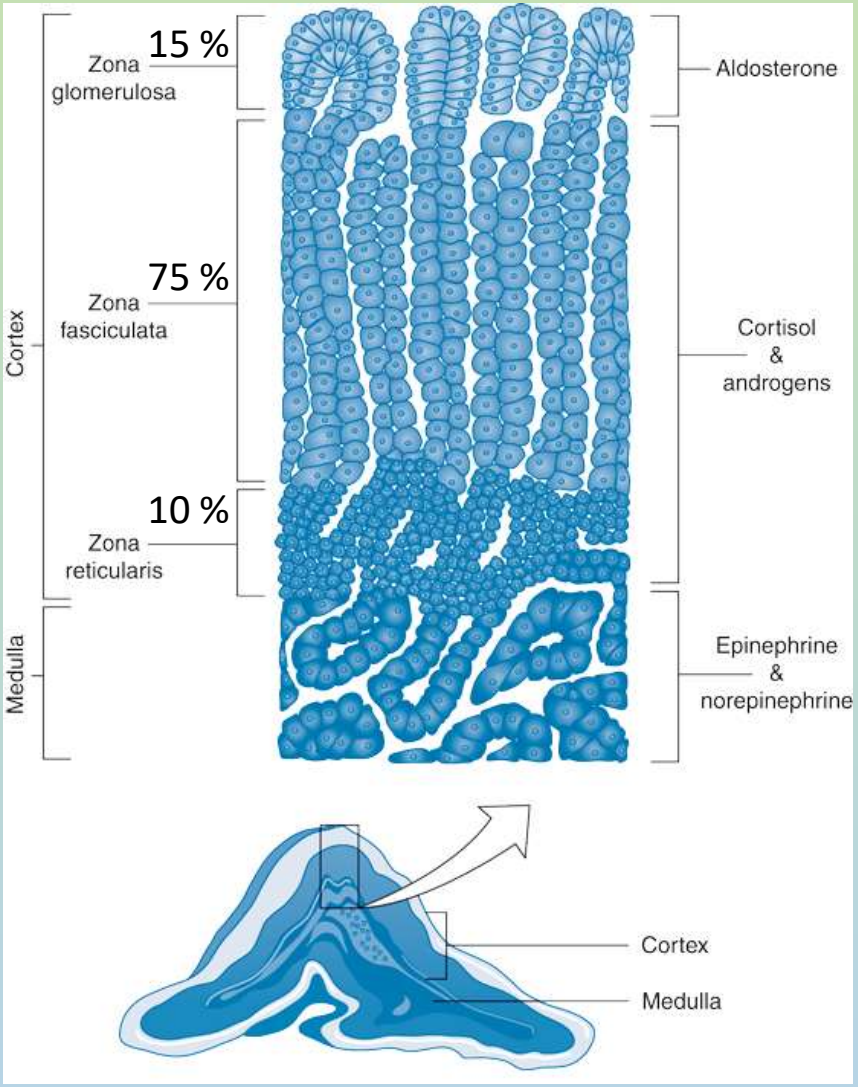
- Placentární CRH stimuluje tvorbu DHEA, příslušného sulfátu a kortizolu ve FN
- DHEA/DHEAS je v placentě konvertován na estrogen (příprava a promoce porodu)
- Kortizol upreguluje ACTHR, ale také produkci prostaglandinů a uterotoninů v placentě (porod)
- Kortizol je nezbytný pro maturaci fetálních plic

- Progesteron působí inhibičně na placentární CRH



Hormony nadledvin





ER

Lipidové kapénky

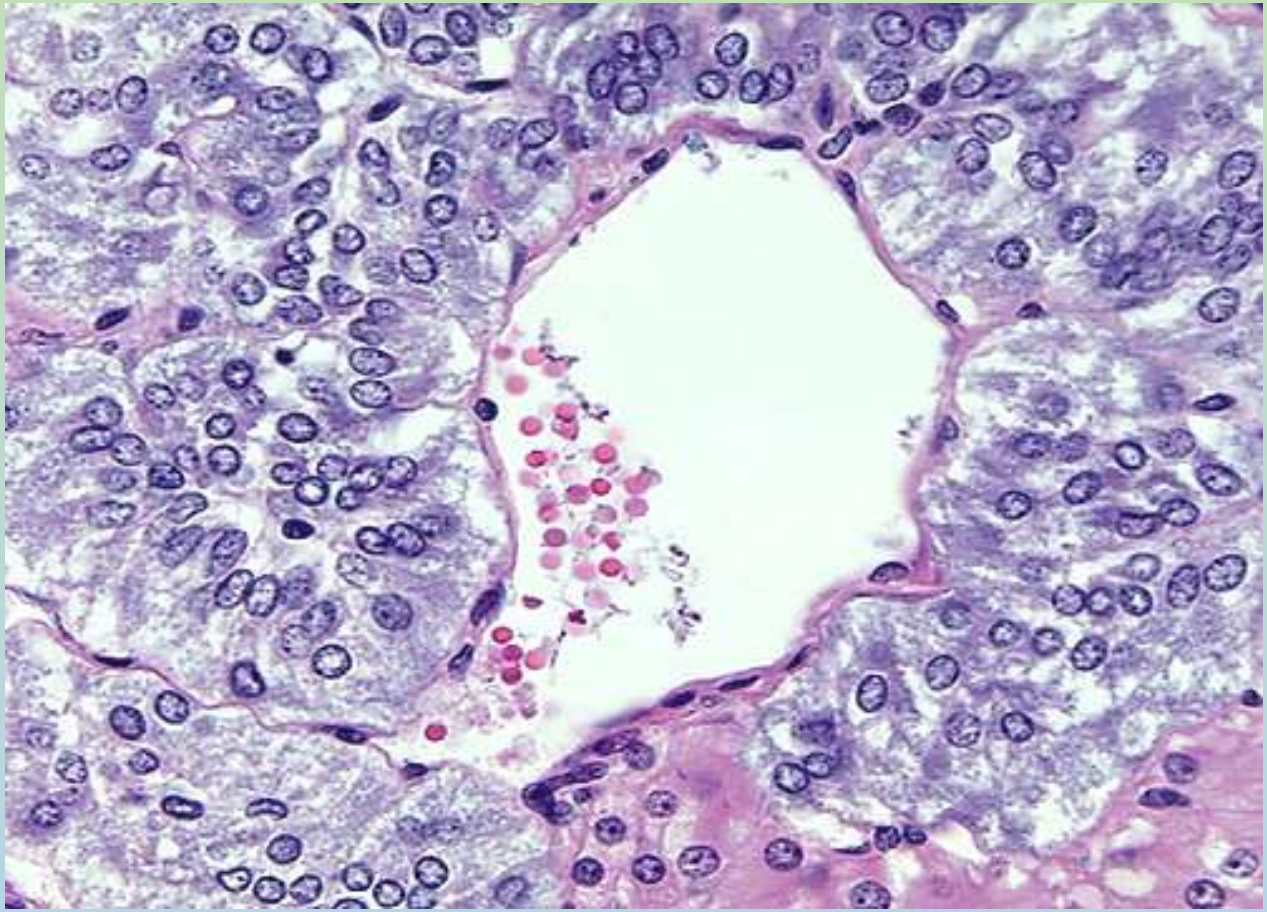
Funkční architektura nadledvin umožňuje transport steroidních hormonů do dřeně, a tím ovlivňuje aktivitu enzymů zapojených v syntéze katecholaminů.

Dřeň nadledvin

Buňky secernující adrenalin (90 %)

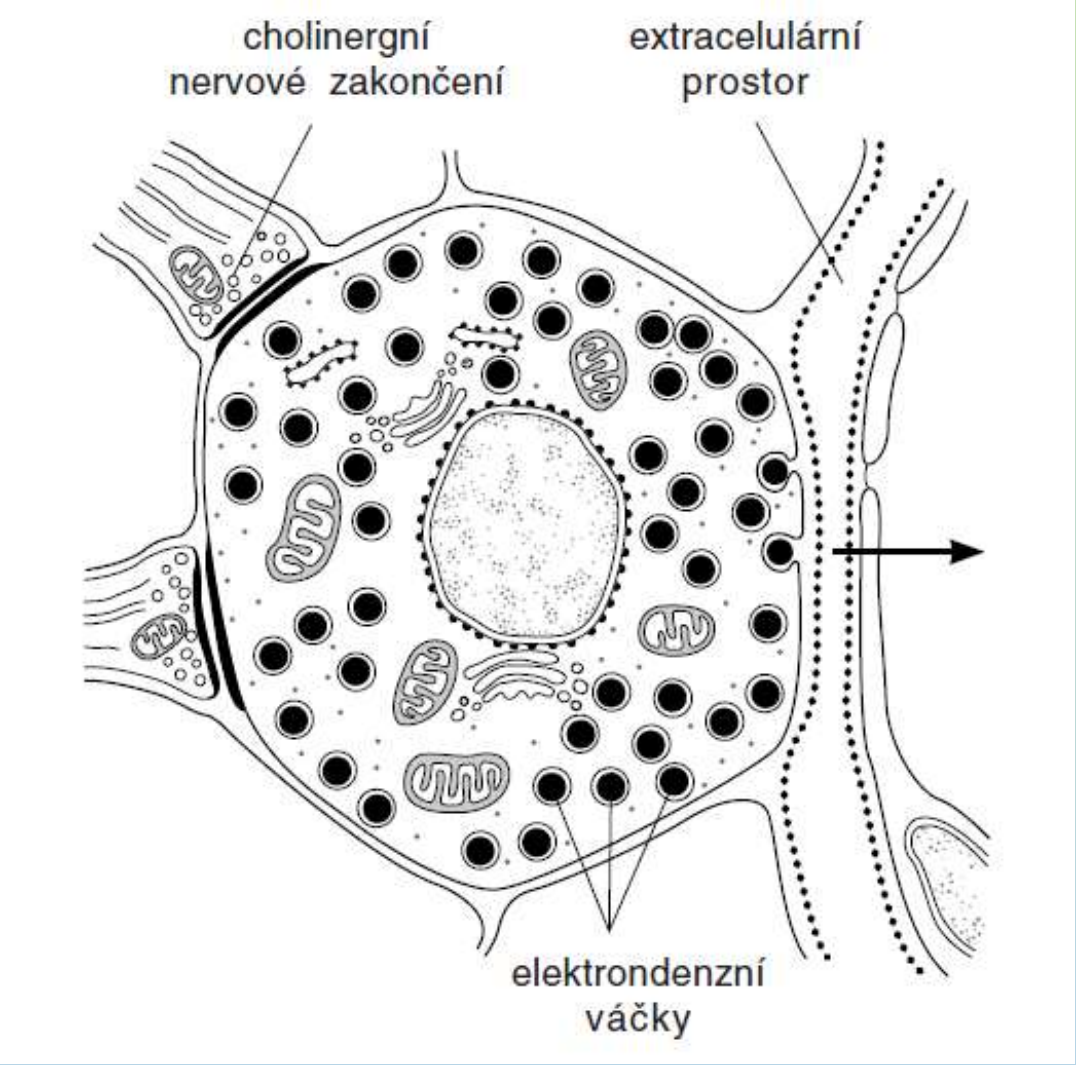
Buňky secernující noradrenalin (10 %)

Buňky secernující dopamin (?)

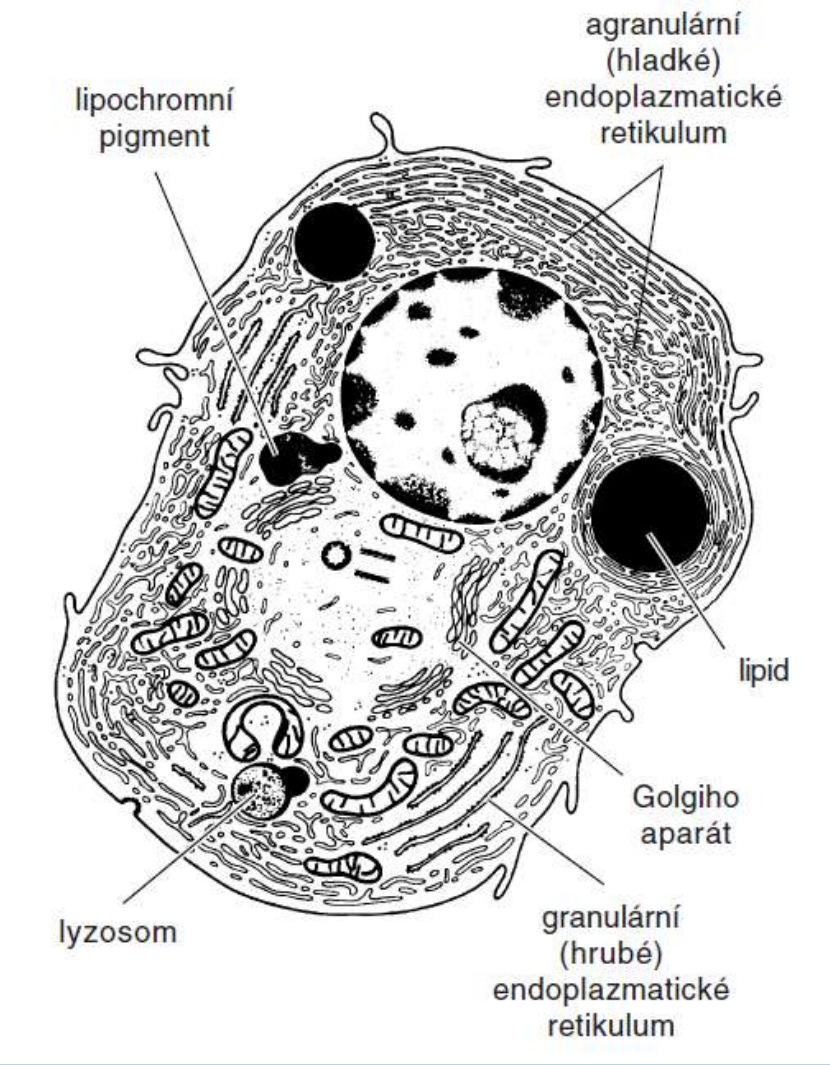


Sekreční vezikula obsahují kromě katecholaminů také ATP, neuropeptidy – adrenomedulin, ACTH, VIP, vápník, hořčík a chromograniny.

Dřeň - NA


cholinergní
nervové zakončení
extracelulární
prostor
elektrondenzní
váčky

Kůra


agranulární
(hladké)
endoplazmatické
retikulum
lipochromní
pigment
lipid
Golgiho
aparát
lyzosom
granulární
(hrubé)
endoplazmatické
retikulum

Dřeň nadledvin

Pregangliové neurony sympatiku

↓

acetylcholin

↓

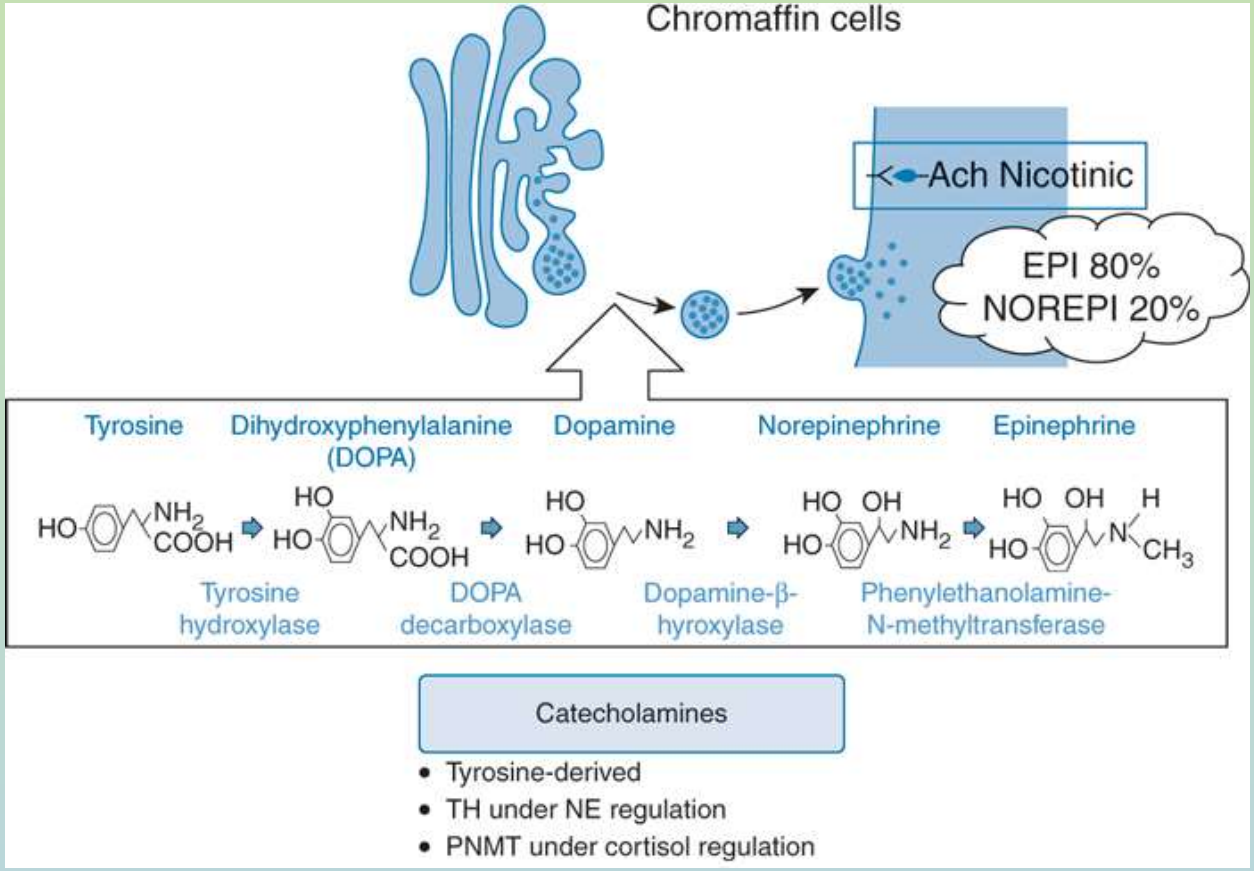
Sympatický nervový ganglion – dřeň

↓

Cholinergní receptory chromafinních buněk (feochromocyty)

↓

Uvolnění katecholaminů



Syntéza katecholaminů je regulována negativní zpětnou vazbou prostřednictvím noradrenalinu.

Syntéza adrenalinu je ovlivněna produkcí steroidních hormonů v kůře nadledvin.

Konverze noradrenalinu probíhá v cytoplasmě. Ten je transportován do vezikulů ATP-řízeným transportem (monoamin transportér VMAT1).

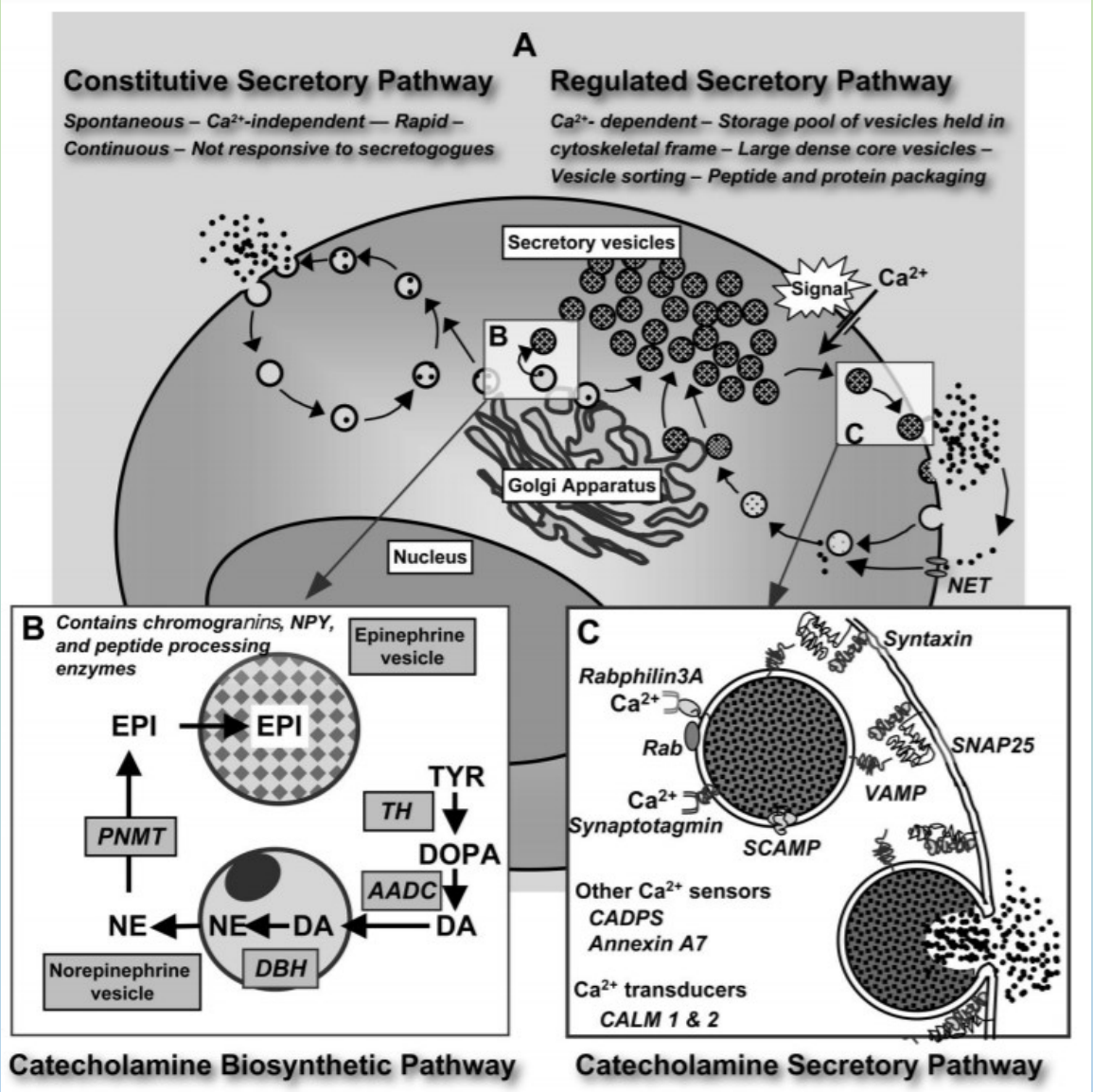
Sekrece katecholaminů

Je dána přímou sympatikovou stimulací:

1. Vazba Ach na nikotinové cholinergní receptory (ligandem řízené iontové kanály)
2. Rychlý influx Na^+ iontů a depolarizace
3. Aktivace napěťově řízených Ca^{2+} iontových kanálů
4. Influx Ca^{2+} iontů
5. S napěťově řízenými Ca^{2+} IK jsou asociovány sekreční vezikuly
6. Exocytóza – intersticium
7. Modulace uvolnění NA vlastním NA přes α2-AR (inhibice)
8. Transport k cílovým orgánům

Konstitutivní sekrece
- Spontánní
- Nezávislá na Ca^{2+}

Regulovaná sekrece
- Závislá na Ca^{2+}
- Složitý systém sortingu a „balení“

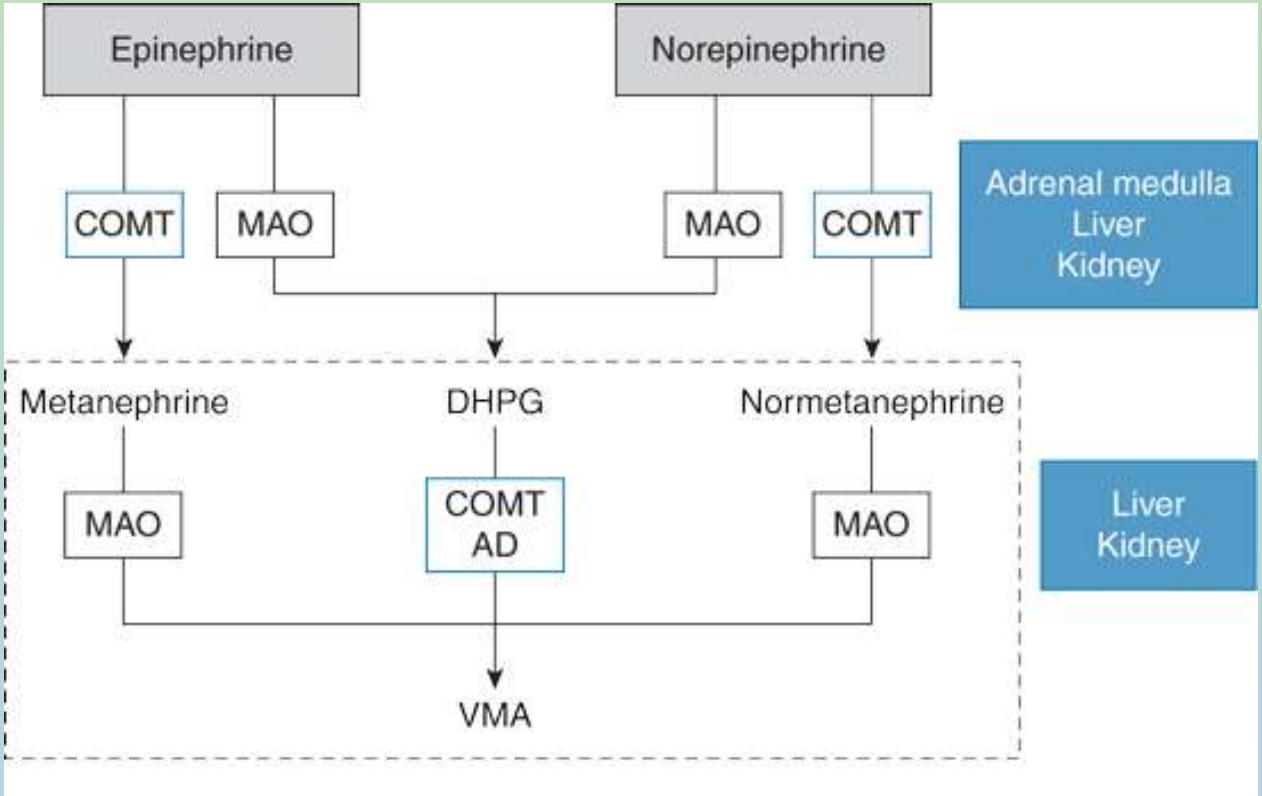


Transport katecholaminů a jejich metabolizace

- Velmi krátký poločas v cirkulaci (cca 2 min)
- Vazba na albumin (50 %) s velmi nízkou afinitou
- Reuptake (až 90 % - nervová zakončení, 10 % uptake extraneuronálními tkáněmi) a degradace

- Katechol-O-methyltransferáza (COMT) – metadrenalin, normetadrenalin
- Monoaminooxidáza (MAO) – deaminace
- Aldehyd dehydrogenáza
- Přímá filtrace (ledviny)

- Finálním degradačním produktem je vanilylmandlová kyselina (A, NA) a homovanilová kyselina (DOP)



Fyziologické účinky katecholaminů

Adrenergní receptor	G protein	Druhý posel	Ligand
α1-adrenergní α1A, α1B, α1D	Převážně $G_{Q/11}$	Aktivace PLCα, αktivace PKC, zvýšení koncentrace intracelulárních Ca^{2+} iontů	Noradrenalin > adrenalin >> (isoprenalin)
α2-adrenergní α2A, α2B, α2C	Převážně $G\alpha_i$ a G_0	Snížení aktivity AC (opačný účinek k β-AR). Aktivace K^+ IK, inhibice Ca^{2+} IK. Aktivace PLCβ nebo PLA_2.	Adrenalin = noradrenalin >> isoprenalin
β1-adrenergní	$G\alpha_s$	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Isoprenalin > adrenalin = noradrenalin
β2-adrenergní	$G\alpha_s$	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Isoprenalin > adrenalin >> noradrenalin
β3-adrenergní	$G\alpha_s$	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Isoprenalin = noradrenalin > adrenalin
D1 rodina D1, D5	$G\alpha_s$ G_{Olf}	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Dopamin
D2 rodina D2, D3, D4	$G\alpha_i$	Inhibice AC a snížení koncentrace cAMP	Dopamin

Fyziologické účinky katecholaminů jsou zprostředkovány s G proteinem spřaženými adrenergními receptory. Katecholaminy z dřeně nadledvin nejsou schopny překonat HEB, mají tedy účinek na periferní tkáně.

Přehled hlavních účinků katecholaminů

Klinický význam
- Antagonistický účinek různých subtypů α2 AR
  - A – snížení krevního tlaku
  - B – zvýšení krevního tlaku (vazokonstrikce)
- Široké využití agonistů i antagonistů v klinické praxi:
  - Kardiologie
  - Oftalmologie
  - Interna

Zprostředkované α-AR	Zprostředkované β-AR
vazokonstrikce	Vazodilatace
(+) inotropie	(+) chronotropie
Relaxace hladké svaloviny (GIT)	(+) dromotropie
Kontrakce svěračů (GIT)	(+) inotropie
Mydriáza	Relaxace hladké svaloviny (GIT)
Stimulace sekrece slin a slz	Relaxace m. detrusor
Bronchokonstrikce	Bronchodilatace
Ejakulace	Kalorigeneze, termogeneze
Glukoneogeneze (játra)	Glykogenolýza
(-) sekrece inzulinu	Lipolýza
Agregace trombocytů	(+) sekrece reninu
(+) reabsorpce Na^+ (ledviny)	(+) sekrece glukagonu
Kontrakce pilomotorických svalů	Akomodace na dálku

Fyziologické účinky katecholaminů

Stimuly pro sekreci katecholaminů
- Stimulace sympatiku (obecně)
- Stresová odpověď (fyzický, psychický stres)
- Krvácení a ztráta krve
- Hypoglykémie
- Traumata
- Chirurgický zákrok
- Strach
- **„fight or flight“**

Akutní odpověď na stresový podnět
- např. bronchodilatace, kontrakce svěračů, tachykardie, periferní vazokonstrikce a zvýšení periferní rezistence, inhibice motility (GIT)

Zajištění energetických požadavků
- Mobilizace substrátů – játra, svaly, tuková tkáň
- Glykogenolýza, lipolýza
- Výsledek – zvýšení glykémie, koncentrace glycerolu a FFA

Regulace adrenergních receptorů
- Chronická stimulace = změny citlivosti (biologické odpovědi) cílových tkání
- **Desenzitizace** AR (fosforylace)
- **Internalizace AR**
- Upregulace:
  - Glukokortikoidy
  - Hormony štítné žlázy
  - Rozdílná upregulace různých AR receptorů!

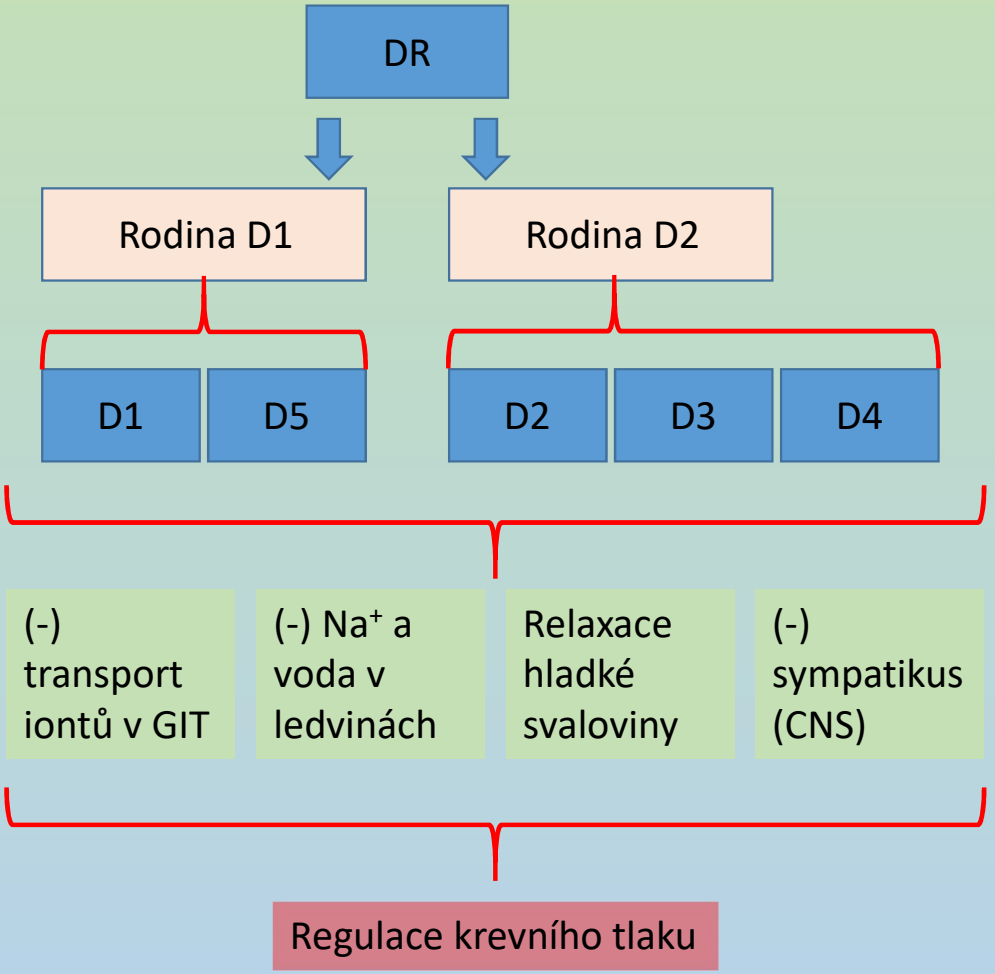
Biochemické aspekty
- Monitoring sekrece katecholaminů - moč

Klinický význam
- Změny citlivosti cílových tkání při chronickém podávání agonistů/antagonistů
  - Chronická aplikace β-agonistů – astma
  - Chronická aplikace α-agonistů – tachyfylaxe (nosní dekongestanty)
- Feochromocytom

Dopamin

Funkce dopaminu mimo CNS :
- Hormon, také parakrinně a autokrinně působící faktor
- nemá schopnost přecházet HEB!
- Regulace objemu ECF a iontové rovnováhy
  - Zvýšení GFR
  - Natriuretický efekt
- Imunitní funkce
  - (-) aktivace lymfocytů
- Endokrinní pankreas
  - (-) sekrece inzulinu
- Srdce
  - (+) inotropie
  - (+) systolický TK
  - (0) diastolický TK

Klinický význam
- i.v. aplikace u novorozenců
- Léčba akutního poškození ledvin?
- Kardiogenní šok
- Septický šok



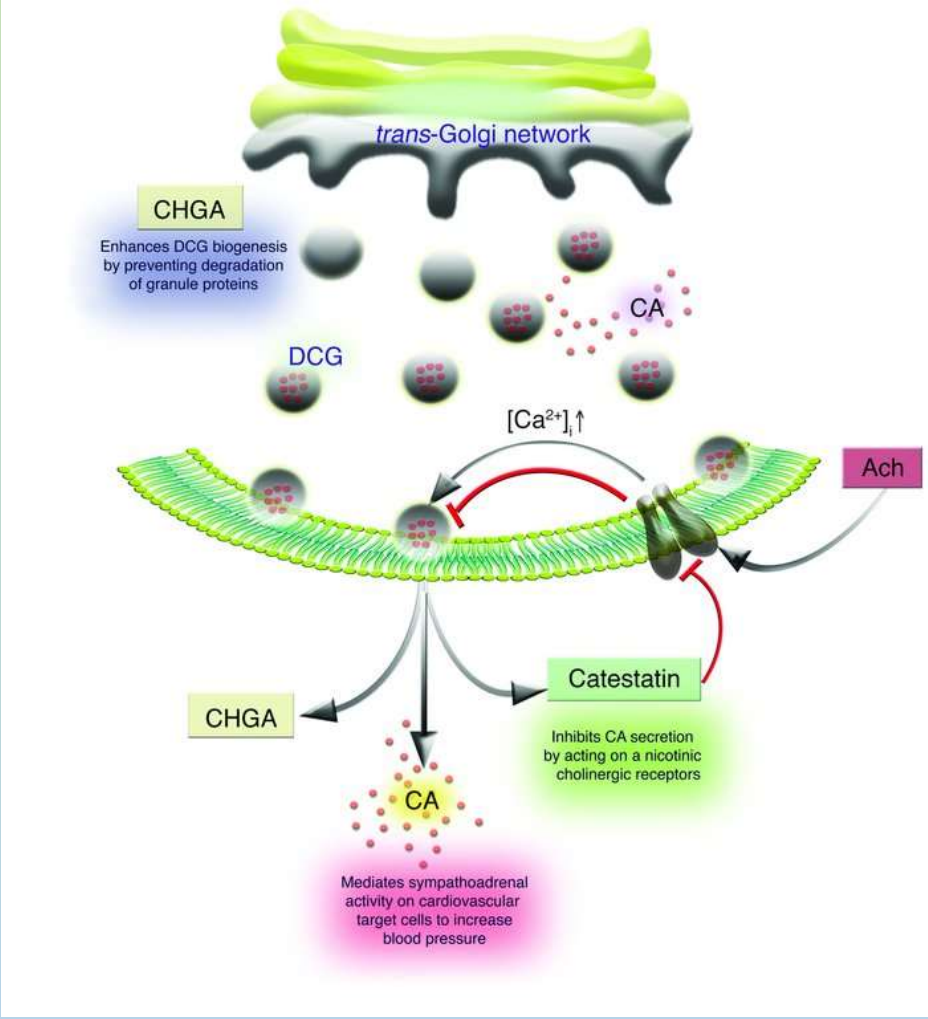
Chromogranin A

Charakteristika
- Kyselý glykoprotein
- Prekurzorový protein pro:
  - Vasostatin-1
  - Vasostatin-2
  - Pankreastatin
  - Catestatin
  - Parastatin

→ eNOS

- Chromafinní buňky AM
- β-buňky pankreatu
- Paraganglia
- ECL buňky

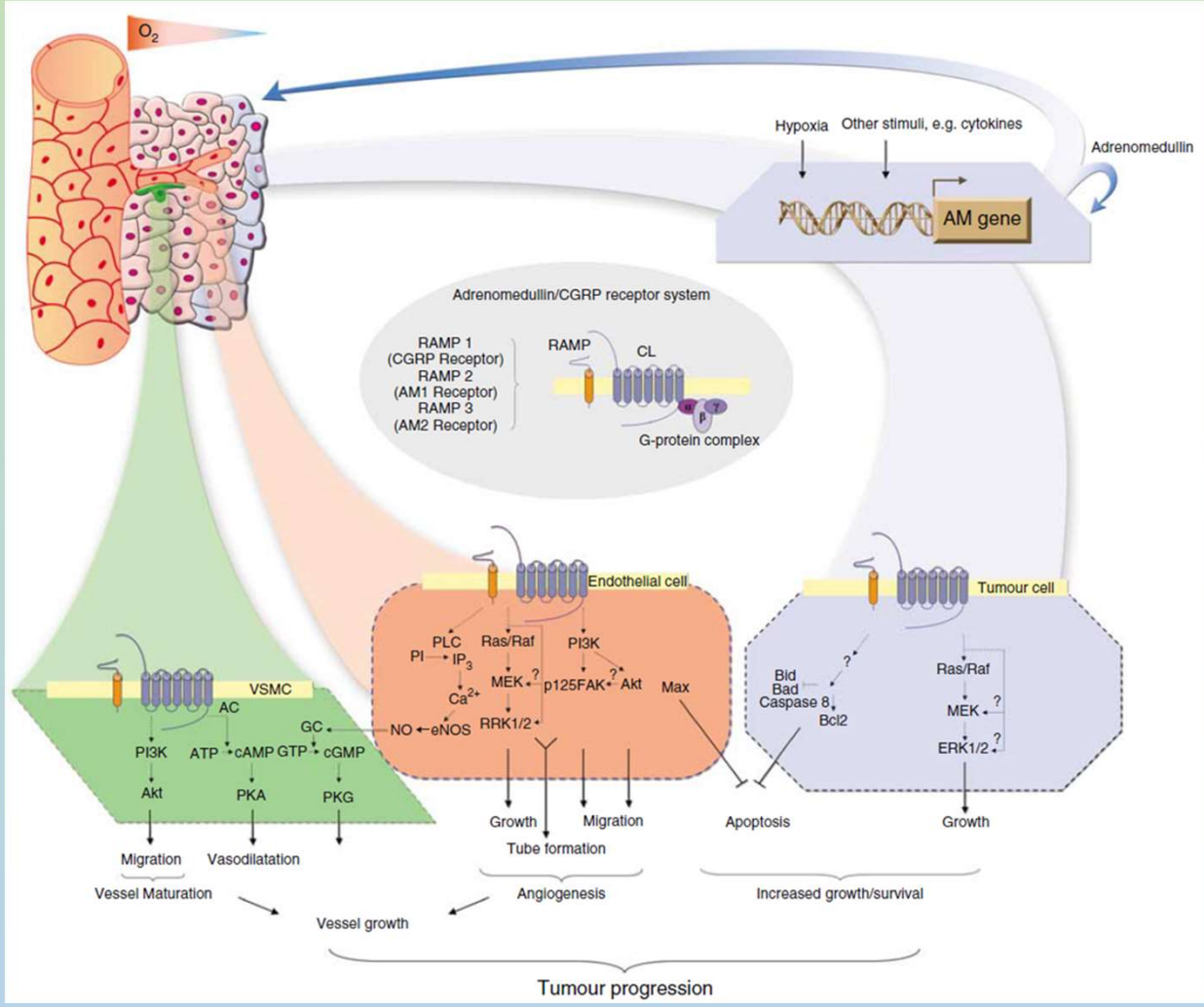
Funkce a význam
- Kardioprotektivní účinek (katecholaminy)
- Autoantigen – DM1
- Hormony secernující CgA - marker



Adrenomedulin - AMD

Charakteristika
- Hormon, neuromodulátor, neurotransmiter
- Peptid (částečná homologie s CGRP)
- Receptory – kombinace CALCR + RAMP2/3 – AM1/2
- Nalezen v:
  - CNS
  - Cévy
  - Myokard
  - Nádorová tkáň

Funkce
- Vazodilatace (cAMP, NO)
- Kardioprotekce
- Protekce při oxidativním stresu
- Protekce hypoxického poškození - angiogeneze



Hormony kůry nadledvin

Hormony kůry nadledvin = deriváty cholesterolu

- C21 steroidy s dvouhlíkatým řetězcem v poloze C17
  - Mineralokortikoidy a
  - Glukokortikoidy
- C19 steroidy s keto- nebo hydroxylovou skupinou v poloze C17
  - Androgeny
- C18 steroidy s 17-keto nebo hydroxylovou skupinou a bez angulární methylové skupiny v poloze C10

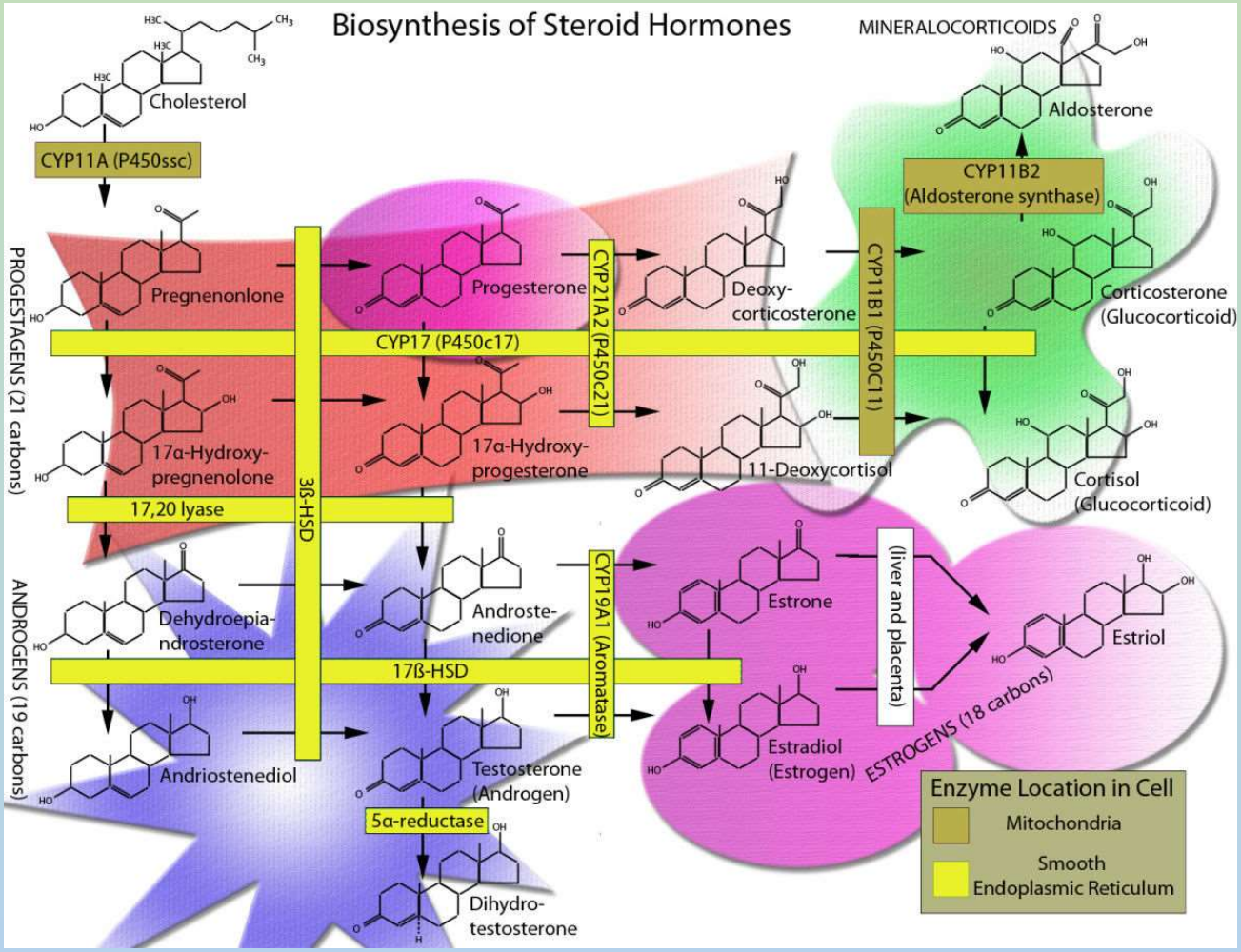
STAR (STeroid Acute Regulatory) proteiny

- Transfer cholesterolu do vnitřní mitochondriální membrány

Regulace syntézy

- Akutní (minuty) versus chronická

Zdroj cholesterolu – estery cholesterolu nebo plasmatická membrána



Syntéza a sekrece Steroidních hormonů

Glukokortikoidy - pulzní charakter pod stimulací ACTH (kortizol – 10 – 20 mg/den)

Mineralokortikoidy – ACTH jen bazální sekrece, RAAS – angiotenzin II (aldosteron – 100 – 150 μg/den)

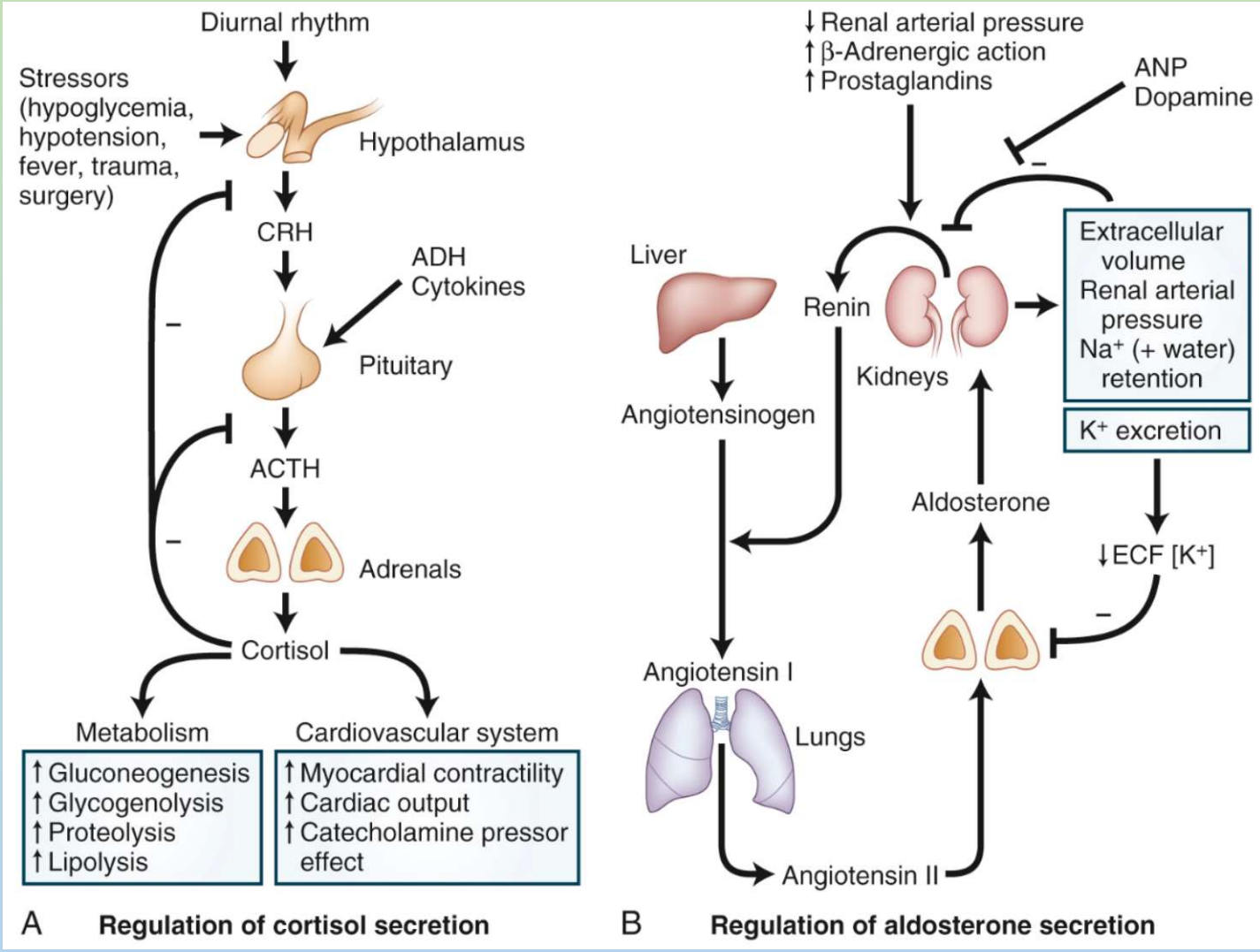
Androgeny – ACTH (DHEA, DHEAS, androstendion – 100 – 150 μg/den)

Rozdílná exprese enzymů, které katalyzují jednotlivé kroky konverze steroidů, je zodpovědná za syntézu různých steroidních hormonů v jednotlivých zónách kůry nadledvin.

Regulace syntézy a sekrece

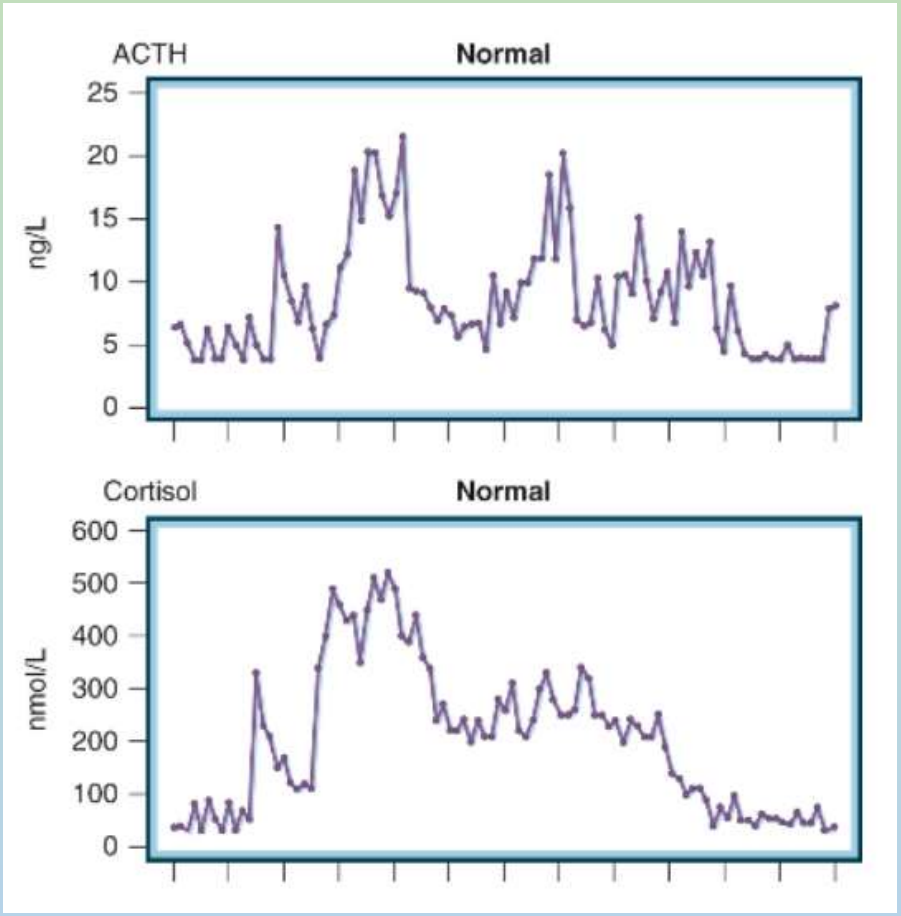
Glukokortikoidy
- ACTH – $G\alpha_s$ - aktivace AC a PAK
- Fosforylace cholesterol ester hydrolázy
- Zvýšení dostupnosti cholesterolu
- Zvýšení syntézy STAR

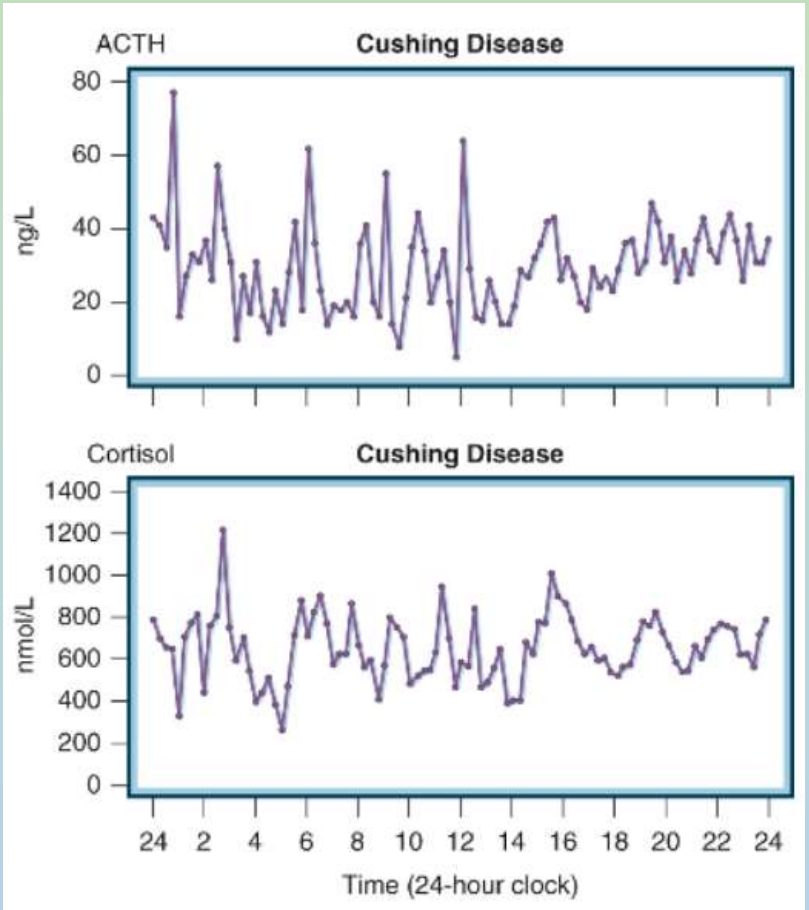
Mineralokortikoidy
- Angiotensin II a extracelulární K^+
- ACTH (jen bazální sekrece a jen akutně)
- RAAS systém
  - Renin (juxtaglomerulární buňky)
  - Konverze angiotensinogenu
  - Angiotensin II stimuluje syntézu a sekreci aldosteronu
- Inhibice rovněž somatostatinem a dopaminem



Cirkadiánní a pulzní sekrece ACTH a kortizolu

Maximum v časných ranních hodinách





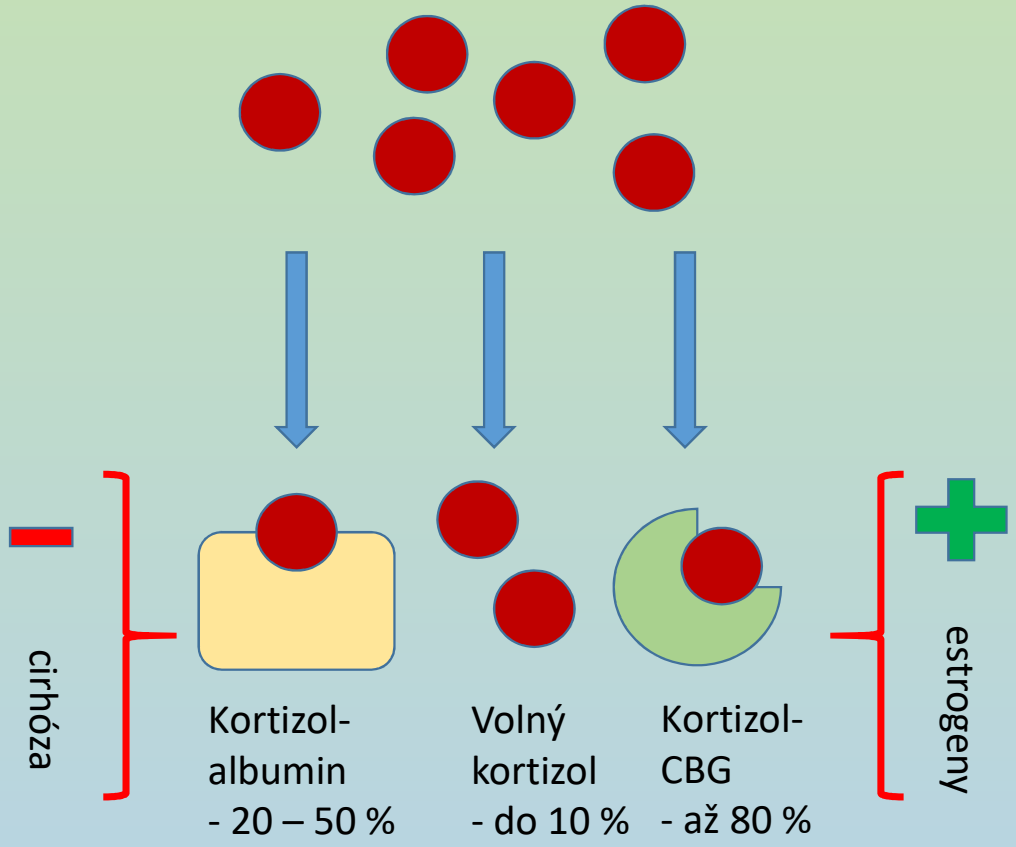
Zvýšení frekvence pulzů a jejich amplitudy a ztráta cirkadiánní sekrece

Metabolismus glukokortikoidů

- Lipofilní
  - Konjugáty
  - Vazba na proteiny CBG (transcortin, kortizol-vázající globulin) a albumin
- Poločas 70 – 90 min

Detoxikace
- Játra
- Ledviny
- Redukce, oxidace, hydroxylace a konjugace
- Glukuronidy a sulfáty

Lokální metabolismus glukokortikoidů
- Tkáně s různou expresí isoforem 11β-hydroxysteroid dehydrogenázy typu I (konverze kortizonu na kortizol)
  - Játra, tuková tkáň, plíce, kosterní svaly, hladká svalovina cév, gonády, CNS
- Tkáně s různou expresí isoforem 11β-hydroxysteroid dehydrogenázy typu II
  - Tubulární systém



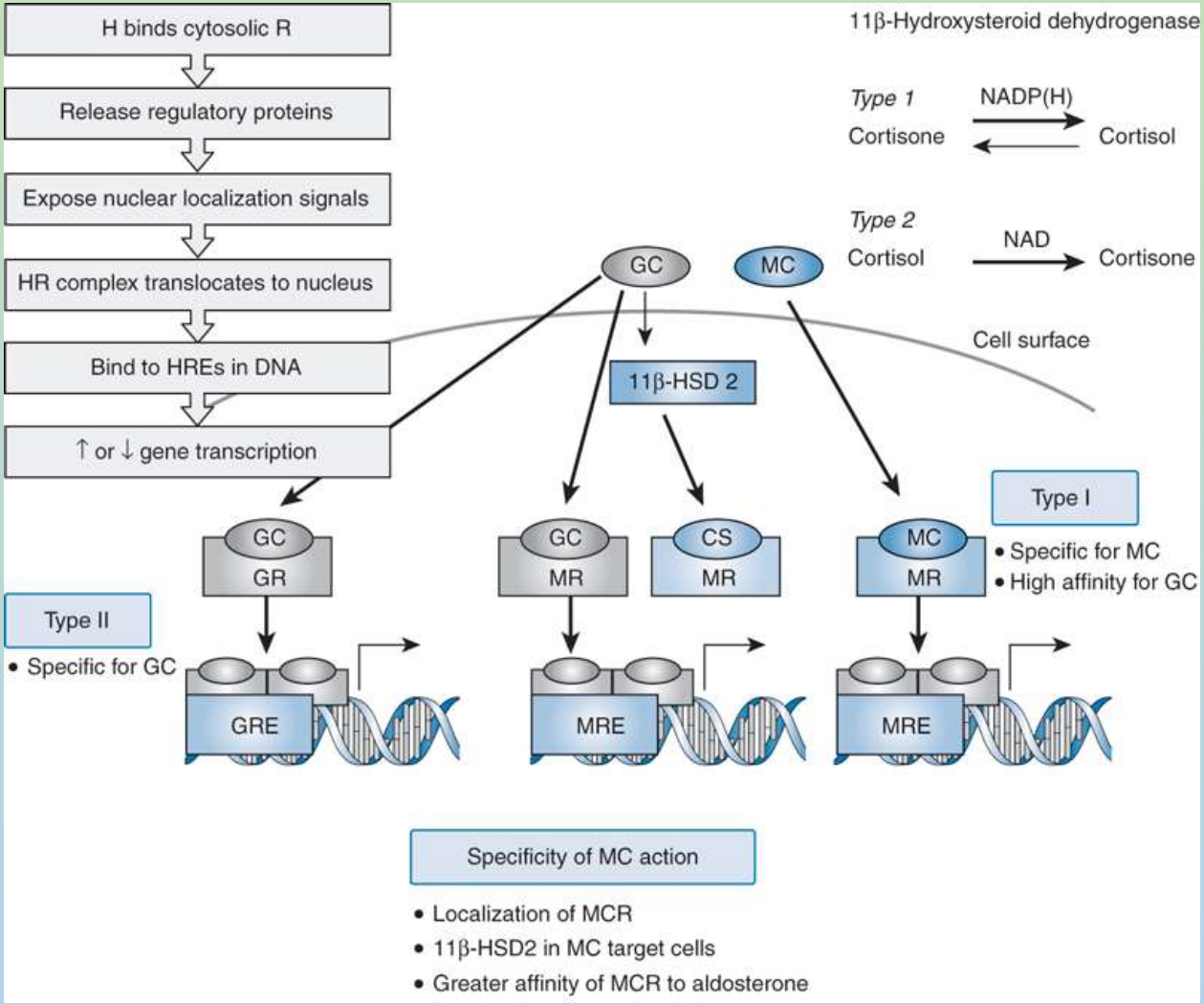
Konverze kortizolu na kortizon je zásadní pro prevenci vazby kortizolu na mineralokortikoidní receptor.

Účinky glukokortikoidů

1. Vazba GC na příslušný receptor
2. Konformační změna a disociace receptoru z komplexu z HSP70 a HSP90
3. Migrace do jádra
4. Vazba na GRE společně s aktivačním proteinem (AP1)

Glukokortikoidy ovlivňují intermediární metabolismus, stimulují proteolýzu a glukoneogenezi, inhibují proteosyntézu (zejména ve svalech) a stimulují mobilizaci FFA.

Všechny tkáně exprimují receptory pro glukokortikoidy, což odpovídá za širokou šíři jejich účinků.



Specifické účinky glukokortikoidů

Systém	Indukovaná exprese genů	Potlačená exprese genů
Imunitní systém	Inhibitor jaderného faktoru-κB, haptoglobin, TCR, p21, p27, p57, lipokortin	Interleukiny, TNF-α, interferon-γ, E-selektin, COX-2, iNOS
Metabolismus	PPAR-γ, glutamin syntáza, glykogen syntáza, Glu-6-fosfatáza, leptin, γ-fibrinogen, cholesterol 7α-hydroxyláza	Tryptofan hydroxyláza, metalloproteázy
Kostní tkáň	Androgenní receptor (AR), receptor pro kalcitonin (CTR), alkalická fosfatáza, IGFBP6	Osteokalcin, kolagenáza
Iontové kanály a transportéry	ENaC-α, -β a –γ, SGK, akvaporin 1	
Endokrinní systém	Bazický FGF, VIP, endotelin, RXR, receptor pro GHRH, receptory pro natriuretické peptidy	GCR, prolaktin, POMC/CRH, PTHrP, ADH
Růst a vývoj	Proteiny surfaktantu A, B, C	Fibronektin, α-fetoprotein, NGF, erytropoietin, G1 cykliny a CDK

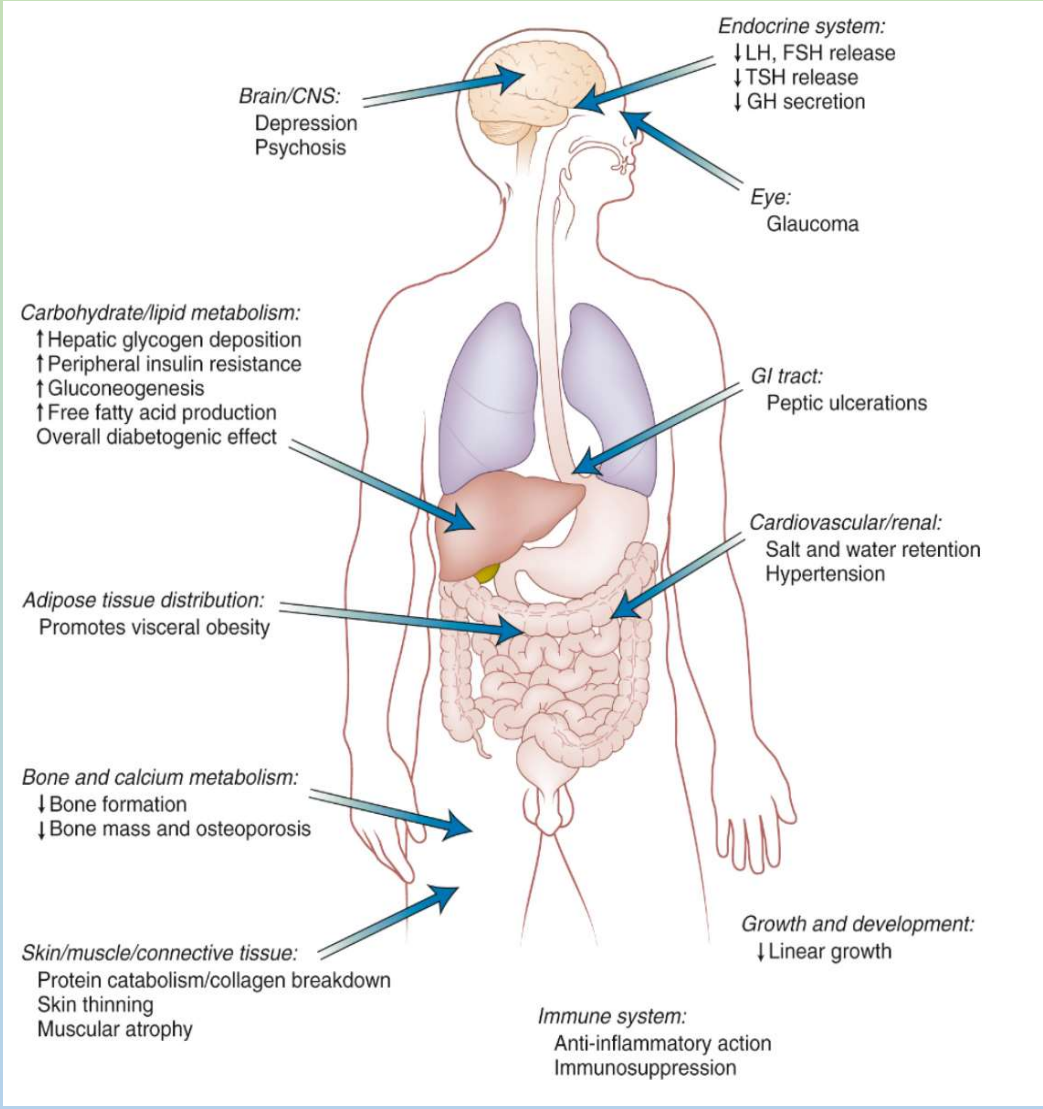
Přehled účinků glukokortikoidů

Kardiovaskulární systém:
- Zvýšení senzitivity ke katecholaminům (α2-AR)
- Zvýšení senzitivity k angiotenzinu II
- Inhibice NO-zprostředkované vazodilatace
- Stimulace syntézy angiotenzinogenu
- V závislosti na aktivitě HSD11B2 zvýšení retence Na^+ v distálním tubulu a zvýšení exkrece K^+
- Zvýšení GFR
- Zvýšení resorpce Na^+ v proximálním tubulu

Zvýšení krevního tlaku

Imunitní systém:
- Snížení počtu lymfocytů (T více než B) na základě jejich redistribuce do sleziny, lymfatických uzlin a kostní dřeně
- Zvýšení počtu neutrofilů
- Snížení počtu eozinofilů a bazofilů
- Inhibice diferenciace monocytů do makrofágů
- Inhibice syntézy imunoglobulinů
- Inhibice syntézy cytokinů
- Inhibice sekrece histaminu a serotoninu ze žírných buněk
- Inhibice syntéza prostaglandinů

Protizánětlivý a imunosupresivní účinek



Glukokortikoidy - klinické aspekty

Obor	Použití
Endokrinologie	Substituční terapie
Dermatologie	Dermatitidy
Hematologie a hematoonkologie	Leukémie, lymfomy, hemolytická anemie, idiopatická trombocytopenická purpura
Gastroenterologie	Ulcerativní kolitida, Crohnova choroba
Interna a infekční	Chronická aktivní hepatitida, transplantace, nefrotický syndrom, vaskulitidy
Neurologie	Otok mozku, zvýšený intrakraniální tlak
Pneumologie	Astma, angioedém, anafylaxe, sarkoidóza, obstrukční plicní choroby
Revmatologie	Systémový lupus erytematosus, arteritidy, revmatoidní artritida

Dlouhodobá aplikace glukokortikoidů:

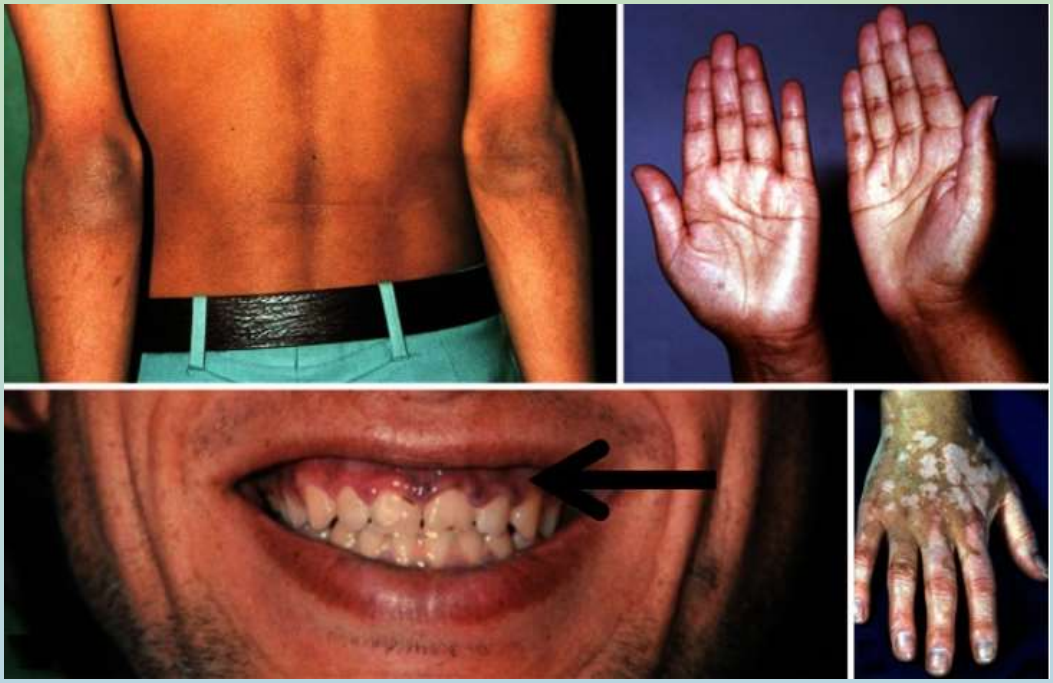
- Steroidní diabetes
- Sekundární osteoporóza

- Dexametazonový test
- Metyraponový test
- CRH stimulační test

Glukokortikoidy se vyznačují nejen glukokortikoidní, ale také mineralokortikoidní aktivitou a schopností zpětnovazebně ovlivnit osu CRH-ACTH-GC

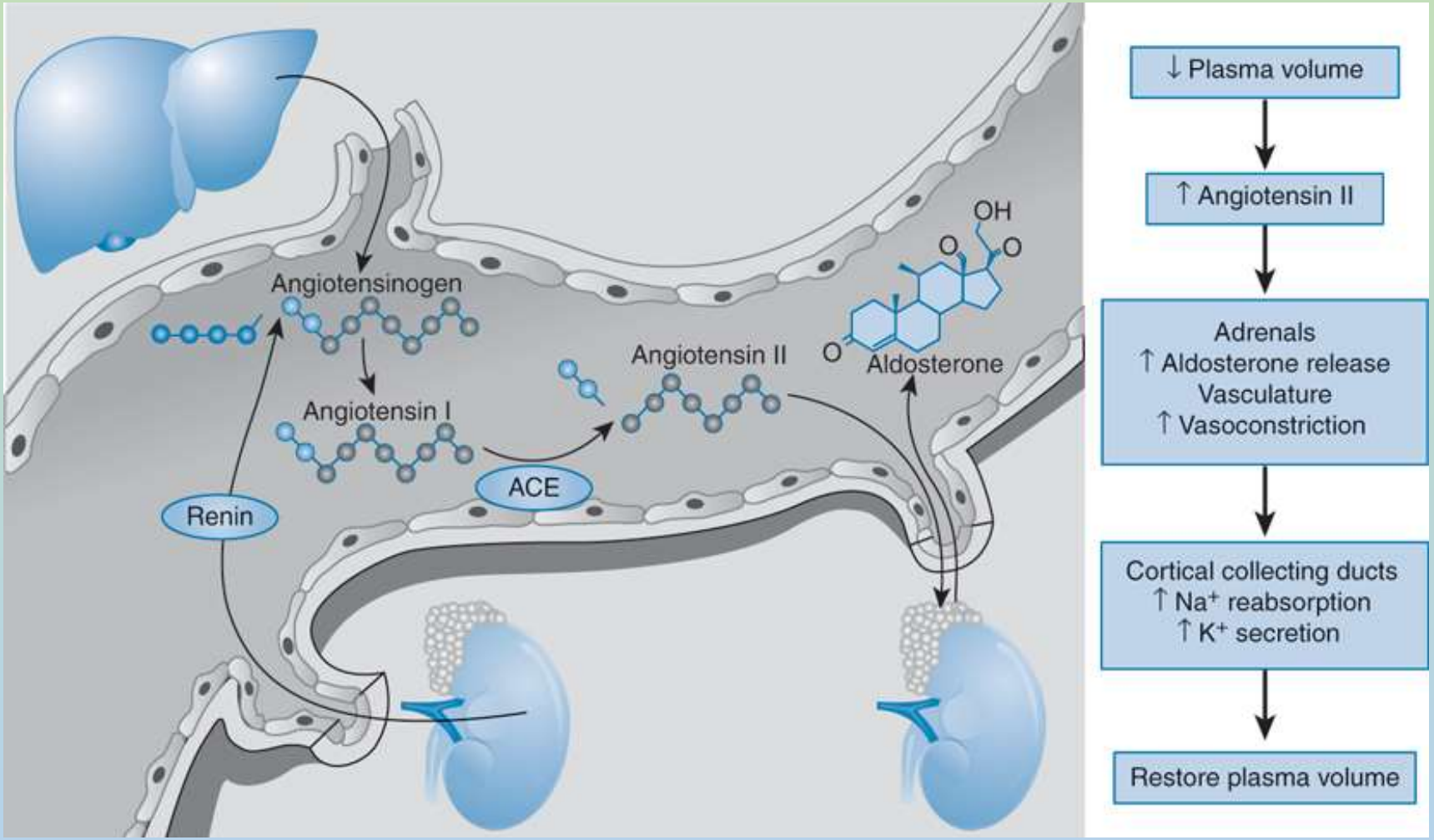
Glukokortikoidy – klinické aspekty

Cushingův syndrom



Addisonova choroba

Mineralokortikoidy – regulace sekrece aldosteronu

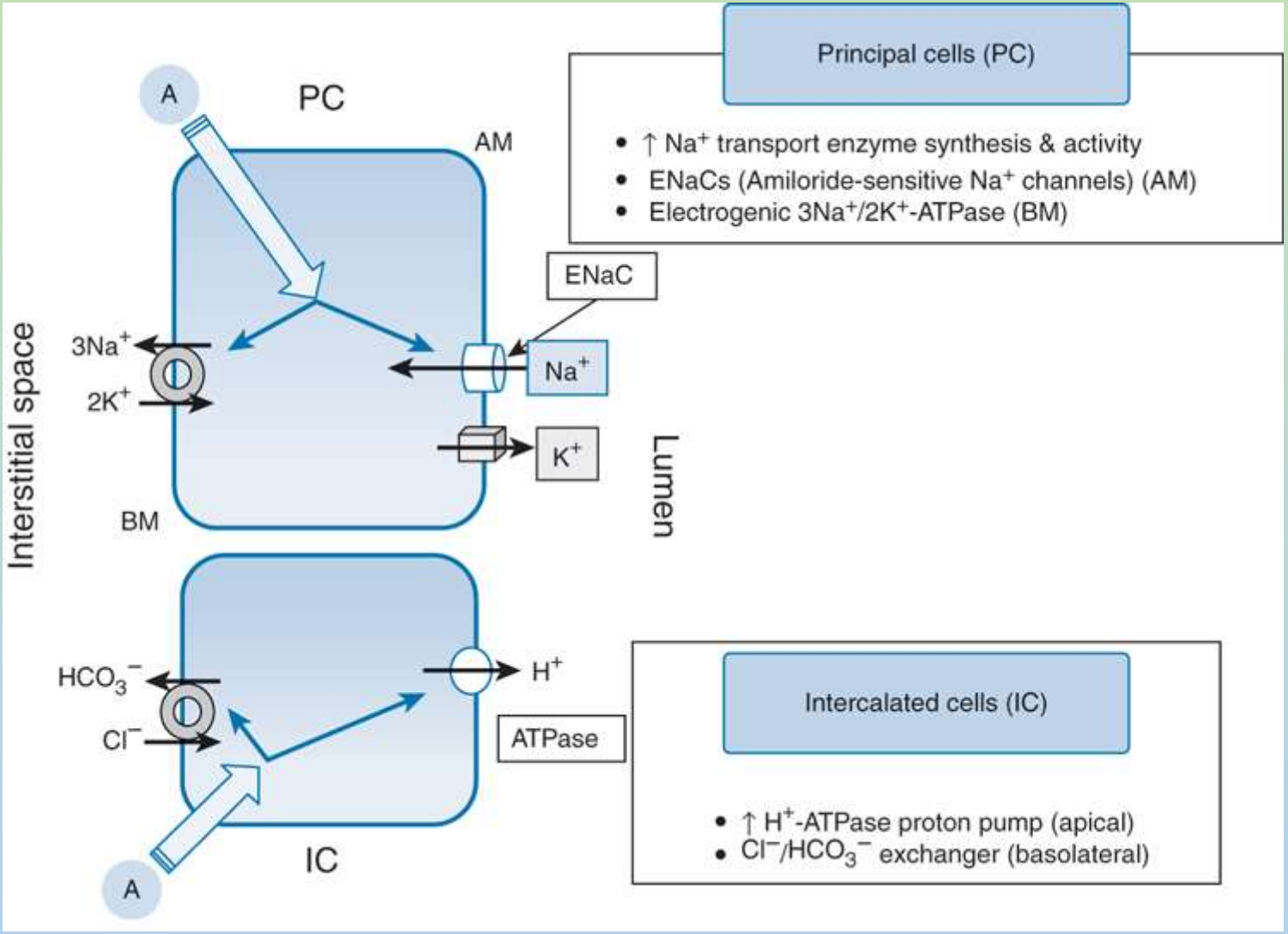


Účinky mineralokortikoidů

Receptory
- Omezená distribuce
- Keratinocyty
- Neurony (CNS)
- Myocyty
- Buňky hladké svaloviny velkých cév

Hlavní účinky aldosteronu
- Stimulace epiteliálního sodíkového transportu
  - Distální tubulus a sběrací kanálek
  - Distální kolon
  - Slinné žlázy

Mechanismus účinku
- (+) syntéza Na^+ IK
- (+) syntéza Na^+/K^+-ATPázy
- (+) aktivita Na^+/K^+-ATPázy
- (+) syntéza H^+-ATPázy
- (+) syntéza Cl^-/HCO_3^- výměníku

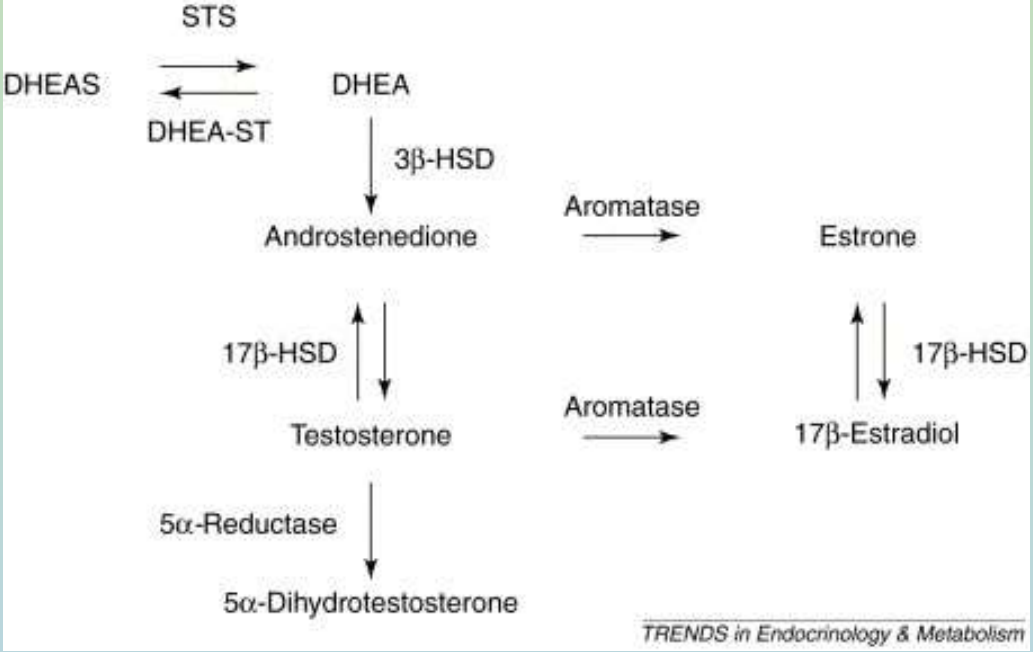


Androgeny nadledvin

- DHEA je významným prekurzorem syntézy pohlavních hormonů
- Konverze enzymy ze skupiny β-hydroxysteroid dehydrogenáz a aromatázou v **periferních tkáních**
- Možná přítomnost CASH (cortical androgen-stimulating hormone)

Možné funkce androgenů nadledvin

- Libido a „regulace“ libida
- Kardioprotektivní vlastnosti u mužů
- Možná protektivní úloha před karcinomy vaječníků a prsu u premenopauzálních žen
- Neuroprotekce
- Vliv na syntézu a sekreci:
  - IGF-1
  - Testosteronu a dihydrotestosteronu
  - Estradiolu



Androgeny produkované nadledvinami představují více jak 50 % cirkulujících androgenů u premenopauzálních žen. U mužů převažuje jejich testikulární produkce.

Klinické aspekty

- **Kongenitální adrenální hyperplazie** (CAH)
  - prenatální virilizace (vysoká koncentrace androgenů *in utero*)
  - Deficit 21β-hydroxylázy, pozn. „sůl ztrácející forma“
  - Deficit 11β-hydroxylázy, pozn. „hypertenzní forma“
  - Deficit 3β-hydroxysteroid dehydrogenázy II
  - Deficit 17α-hydroxylázy
- **Kongenitální lipoidní adrenální hyperplazie**
  - Defektní konverze cholesterolu na pregnenolon
- **Adrenogenitální syndrom**
- **Hyperaldosteronismus**
  - Primární hyperaldosteronismus
  - Sekundární hyperaldosteronismus se zvýšenou hladinou reninu
- **Sekundární adrenální insuficiencie** (ACTH)
- **Terciární adrenální insuficiencie** (CRH)
- **Hyporeninemický hypoaldosteronismus**
- **Pseudohypoaldosteronismus**

Syndrom zdánlivého nadbytku mineralokortikoidů
- Inhibice nebo absence 11β-hydroxysteroid dehydrogenázy II

Pozor na lékořici ☺