

Funkce nadledvin. Stres.

# Nadledviny

Kůra nadledvin - Steroidní hormony

- Glukokortikoidy
- Mineralokortikoidy
- Androgeny

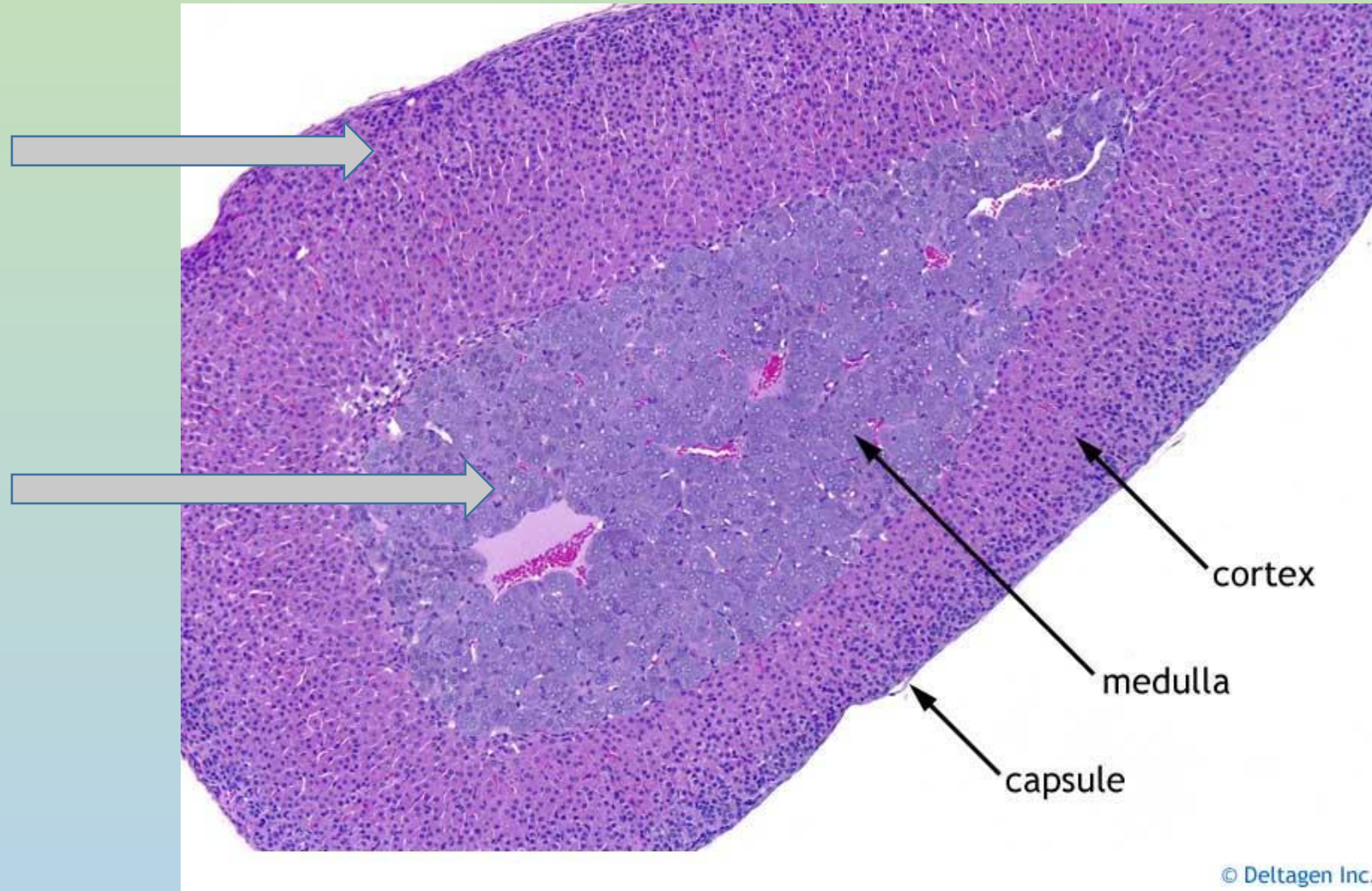
Dřeň nadledvin

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

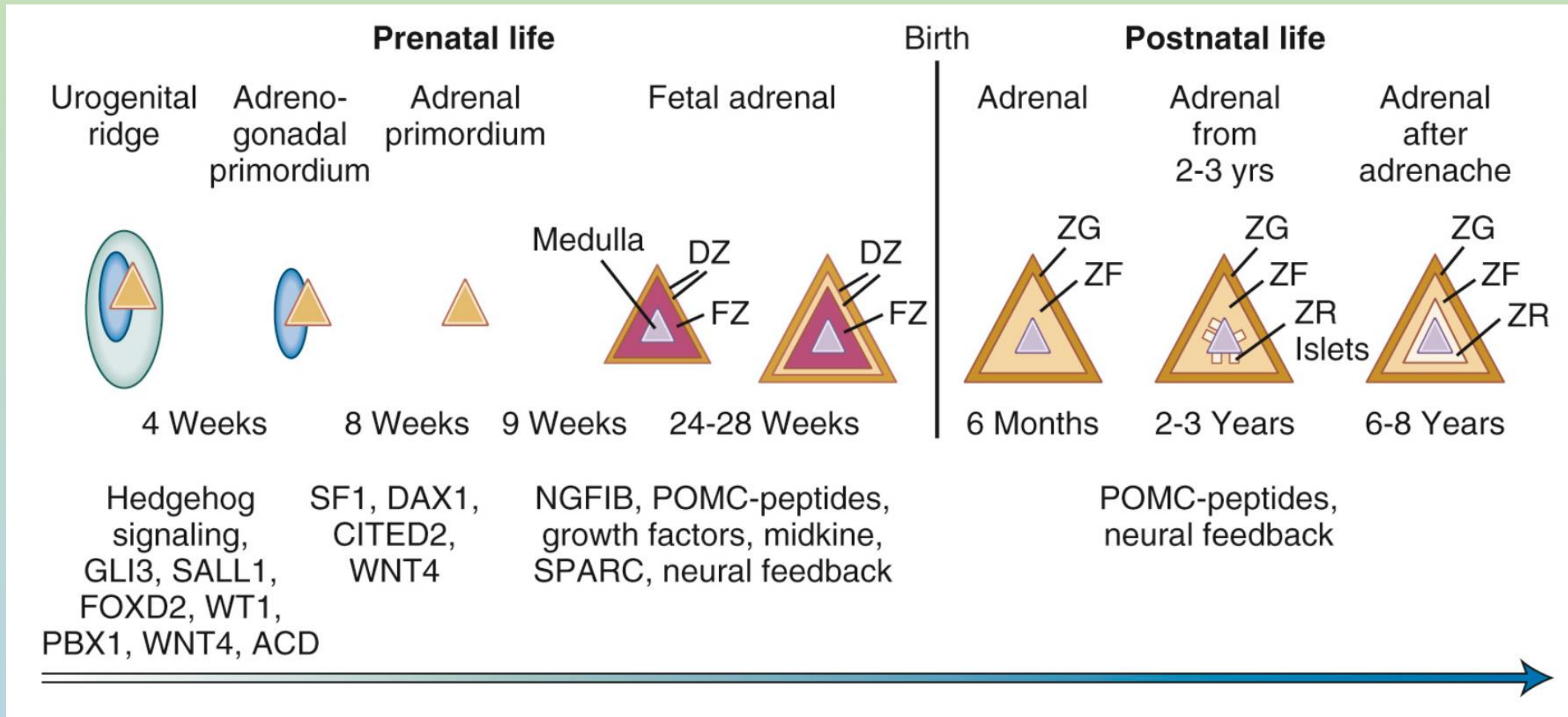
Kortikomedulární portální systém

Funkce

- Stresová odpověď
- Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ECT
- Krevní tlak



# Vývoj fetální nadledviny



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



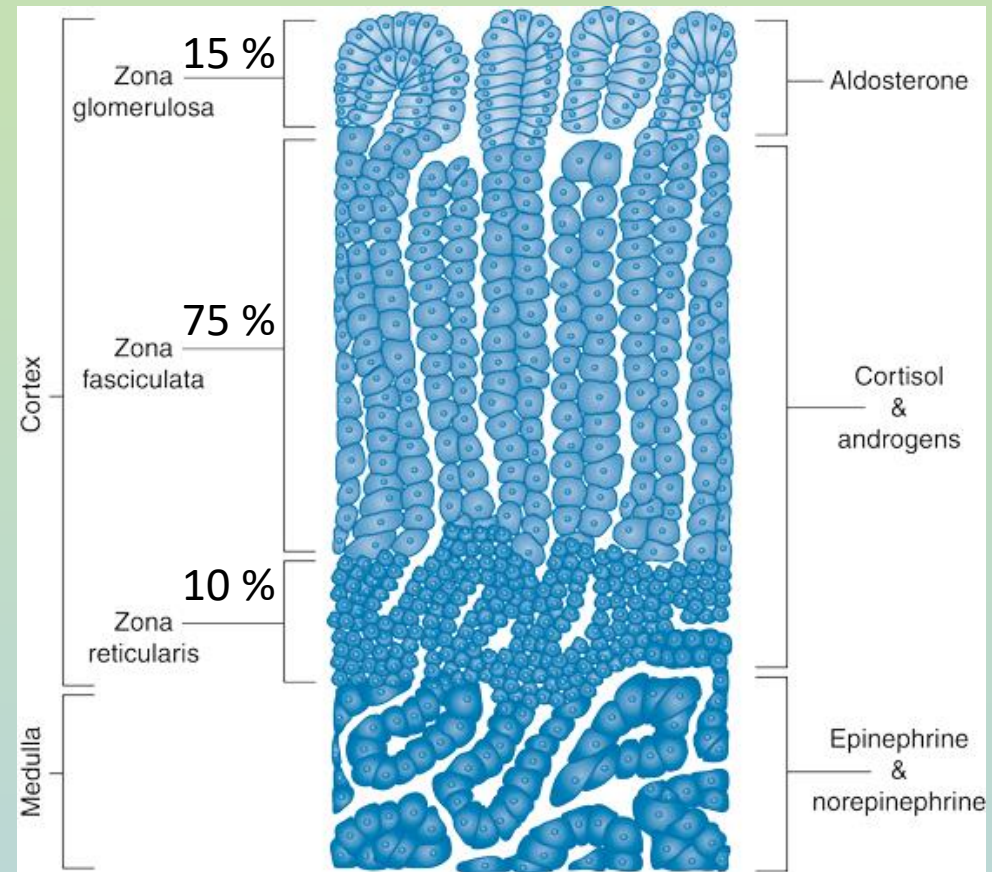
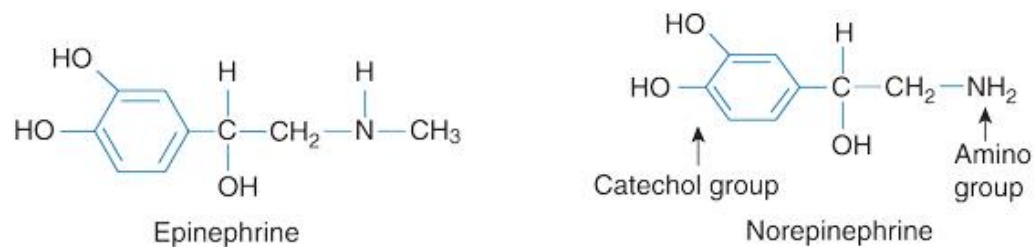


# Hormony nadledvin

## Adrenal cortex (steroid) hormones

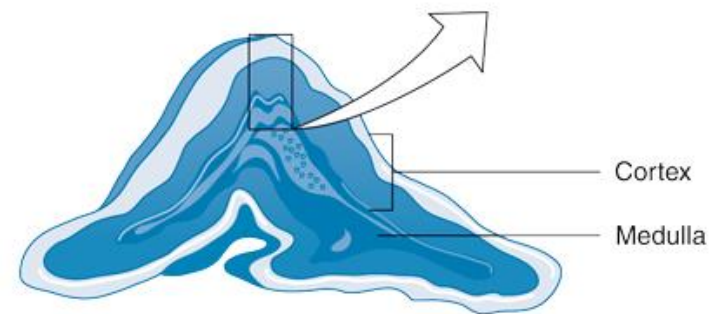


## Adrenal medulla hormones (Catecholamines)



ER ←

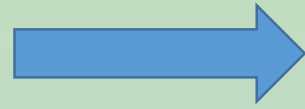
← Lipidové kapénky



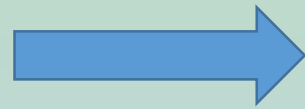
**Funkční architektura nadledvin umožňuje transport steroidních hormonů do dřeně, a tím ovlivňuje aktivitu enzymů zapojených v syntéze katecholaminů.**

# Dřeň nadledvin

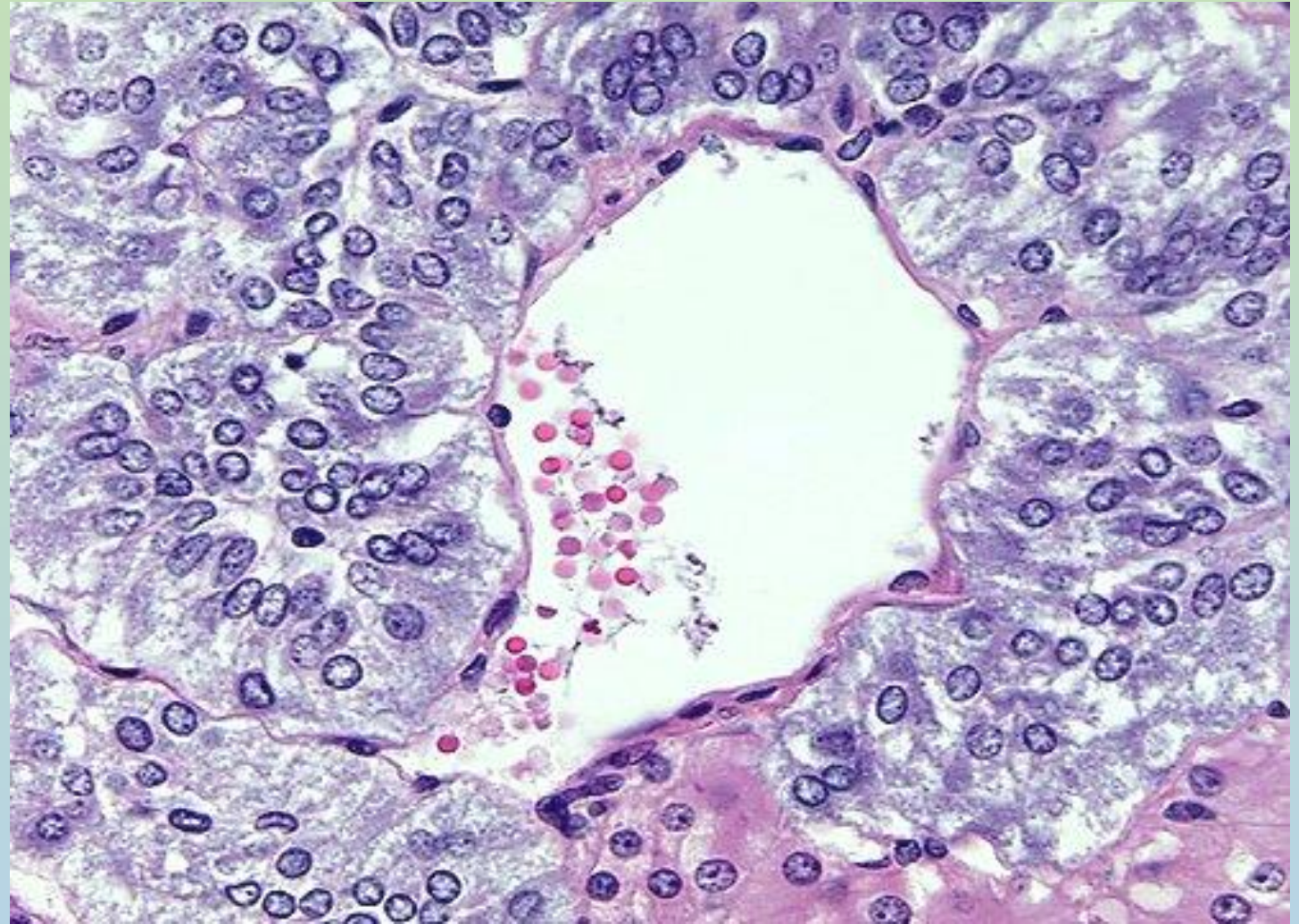
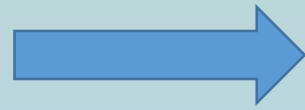
Buňky secernující adrenalin  
(90 %)



Buňky secernující noradrenalin  
(10 %)



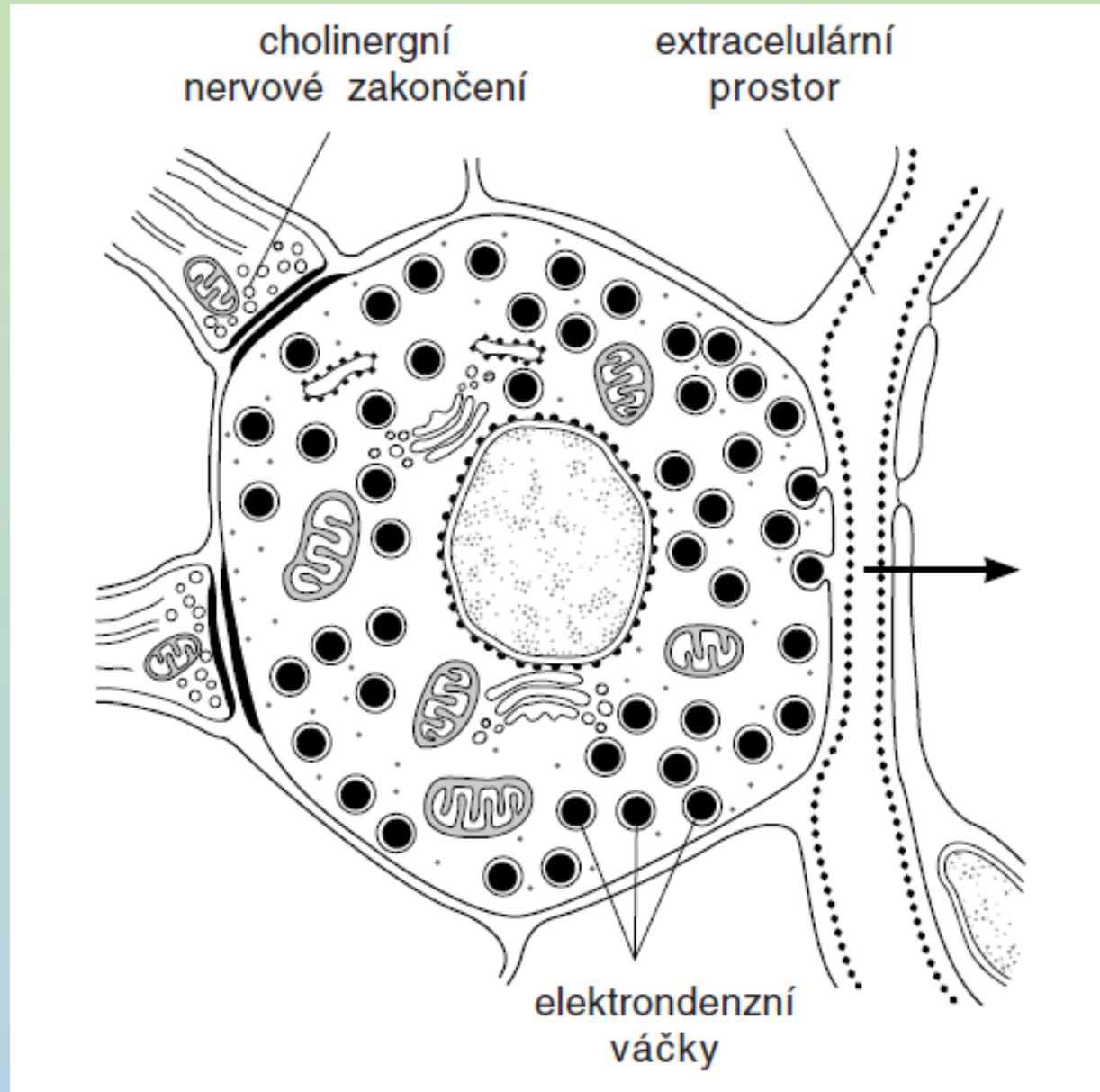
Buňky secernující dopamin  
(?)



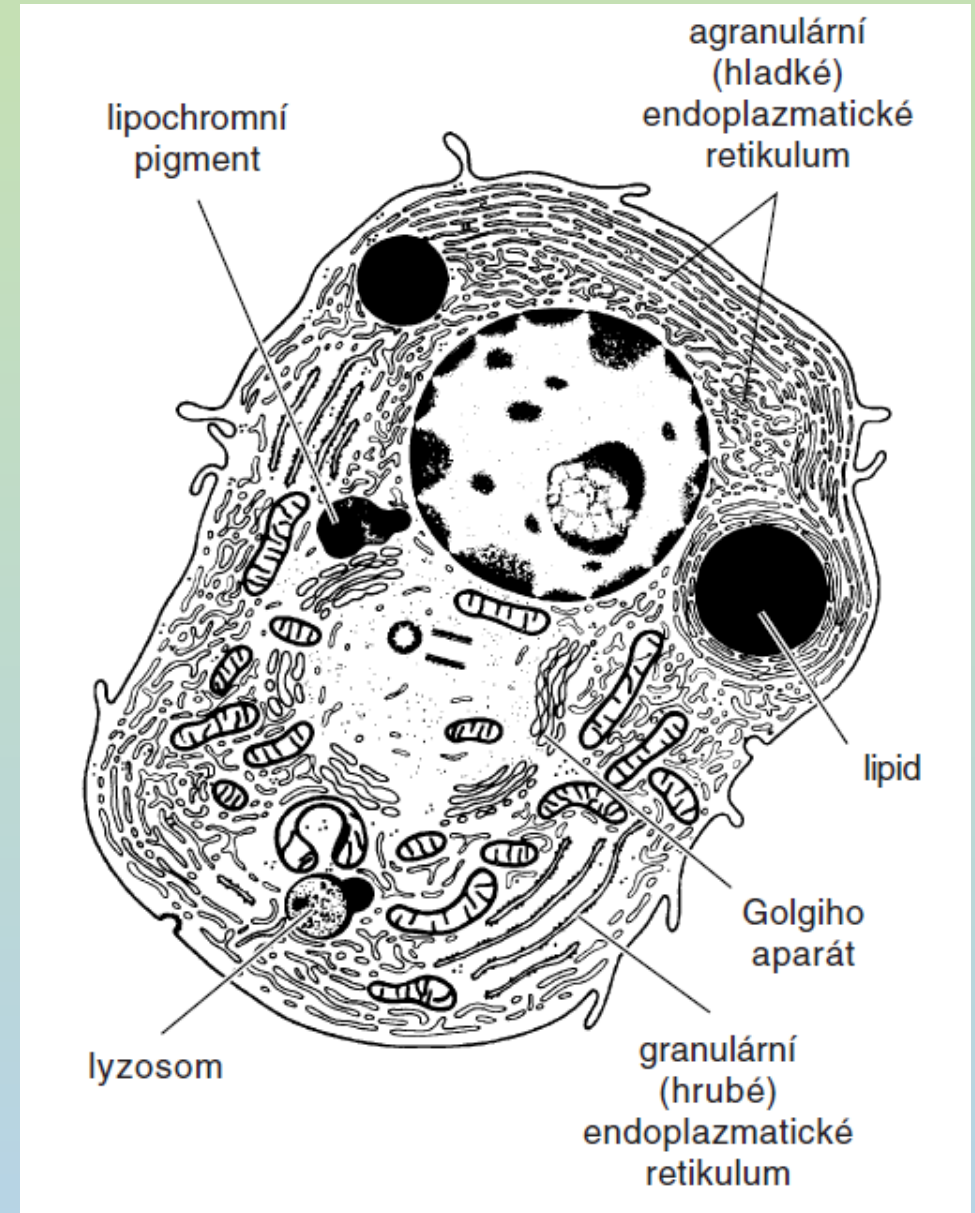
Sekreční vezikula obsahují kromě katecholaminů také ATP, neuropeptidy – adrenomedulin, ACTH, VIP, vápník, hořčík a chromograniny.



## Dřeň - NA



## Kůra



# Dřeň nadledvin

Pregangliové neurony sympatiku



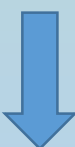
acetylcholin



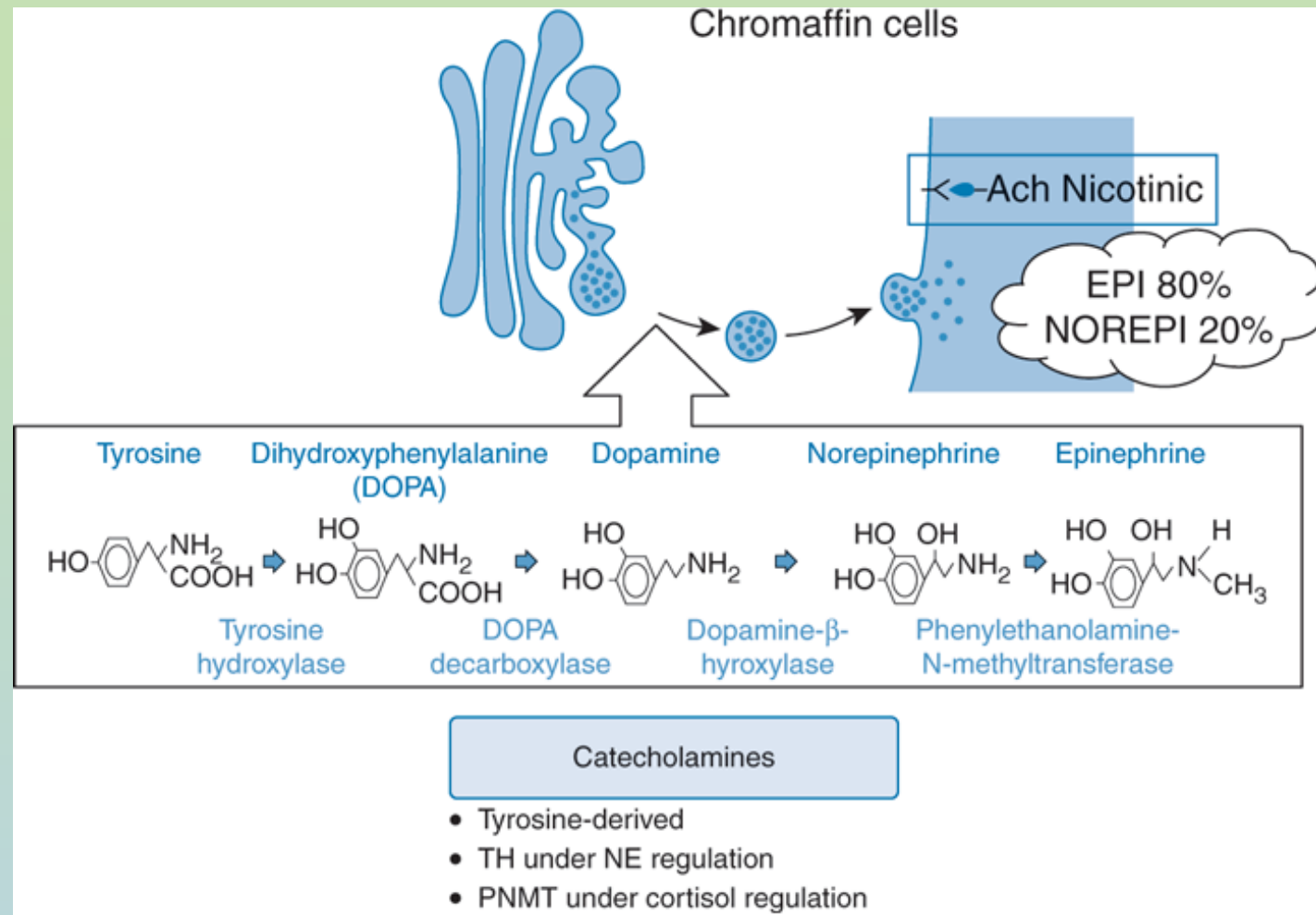
Sympatický nervový ganglion – dřeň



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 sympatickou stimulací:

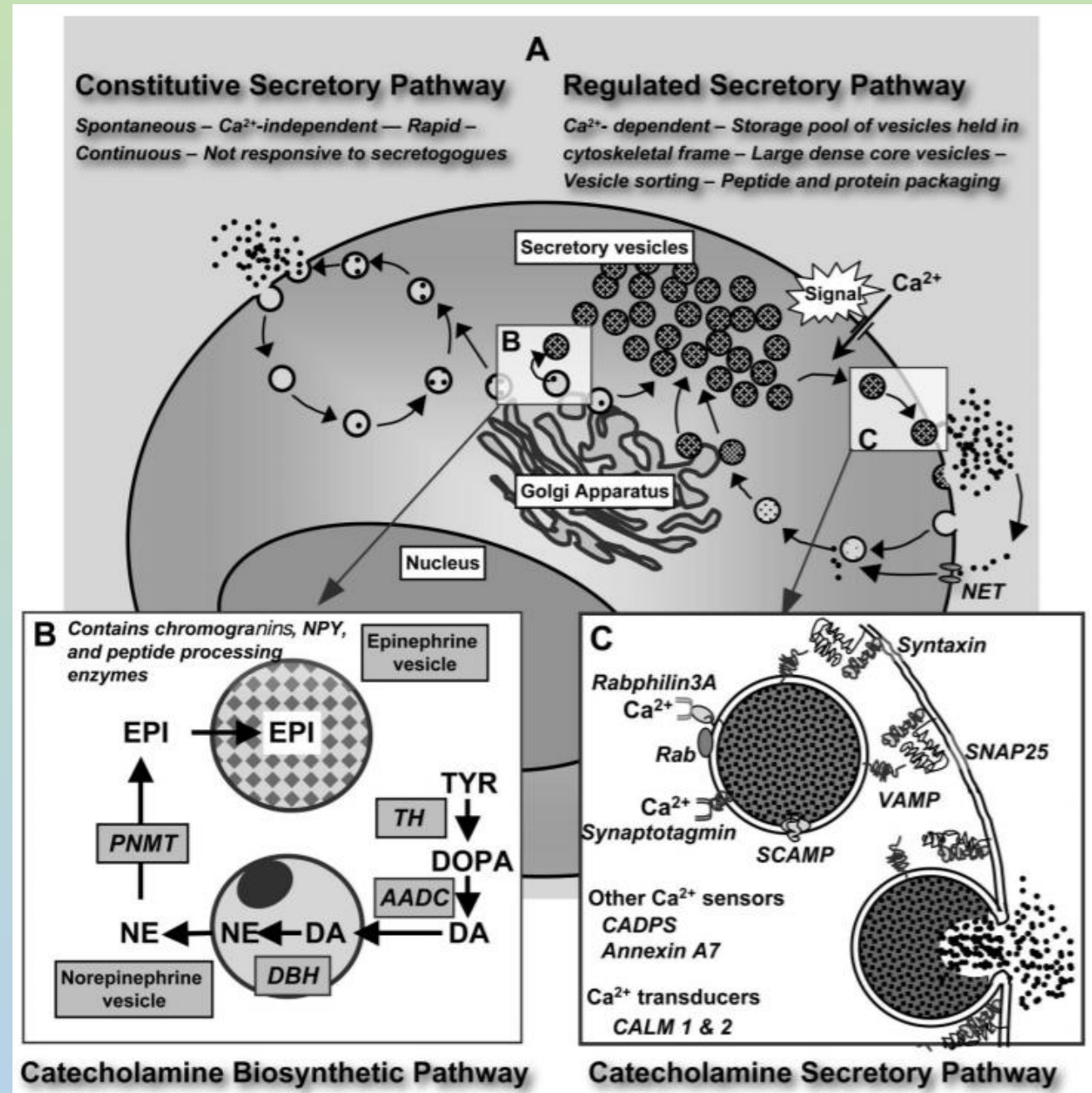
1. Vazba Ach na nikotinové cholinergní receptory (ligandem řízené iontové kanály)
2. Rychlý influx  $\text{Na}^+$  iontů a depolarizace
3. Aktivace napětově řízených  $\text{Ca}^{2+}$  iontových kanálů
4. Influx  $\text{Ca}^{2+}$  iontů
5. S napětově řízenými  $\text{Ca}^{2+}$  IK jsou asociovány sekreční vezikuly
6. Exocytóza – intersticiium
7. Modulace uvolnění NA vlastním NA přes  $\alpha_2$ -AR (inhibice)
8. Transport k cílovým orgánům

Konstitutivní sekrece

- Spontánní
- Nezávislá na  $\text{Ca}^{2+}$

Regulovaná sekrece

- Závislá na  $\text{Ca}^{2+}$
- Složitý systém sortingu a „balení“

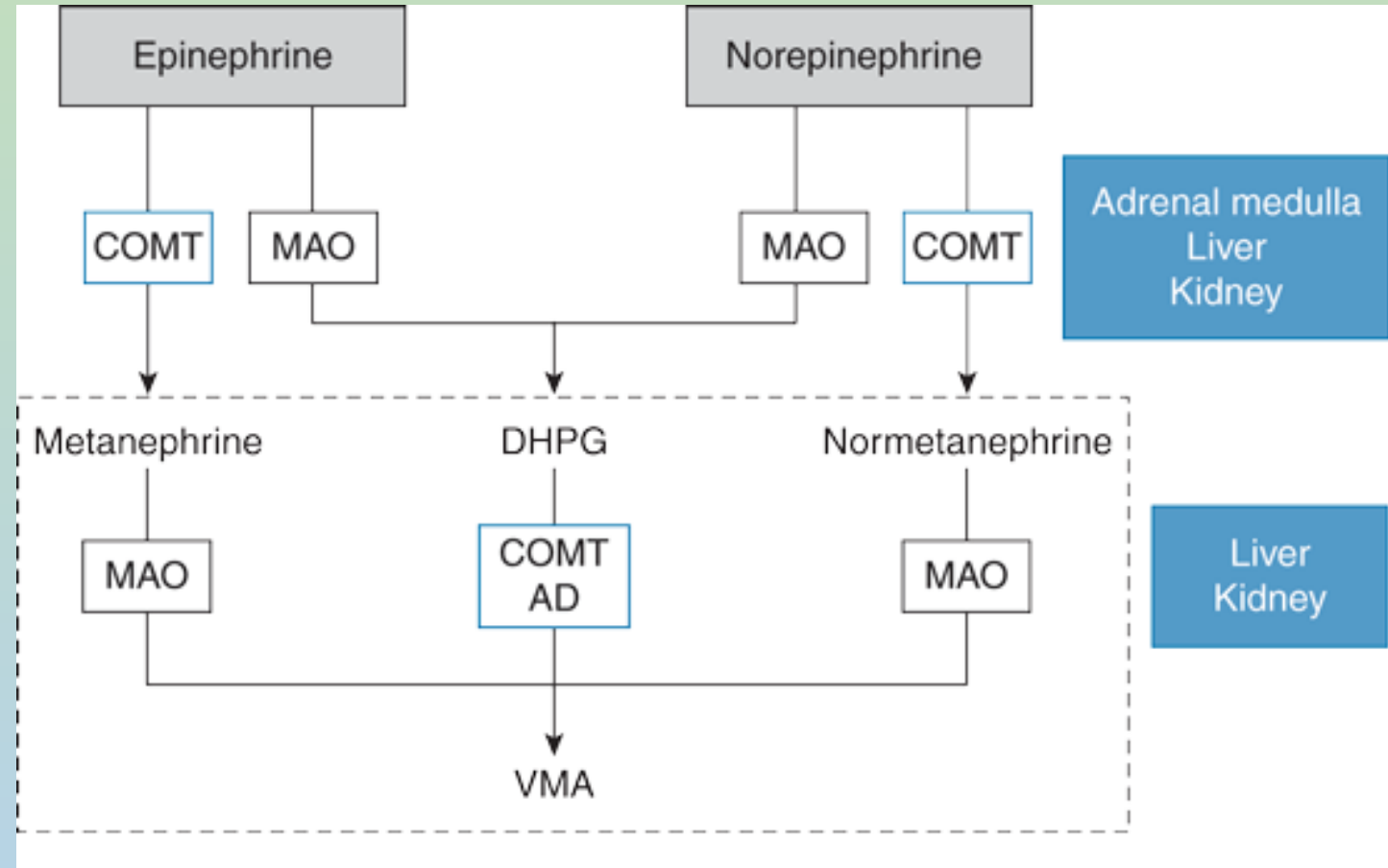


# Transport katecholaminů a jejich metabolizace

- 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
- Monoaminoxidáza (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
$\alpha$ 1-adrenergní $\alpha$ 1A, $\alpha$ 1B, $\alpha$ 1D	Převážně $G_{Q/11}$	Aktivace PLC $\alpha$ , aktivace PKC, zvýšení koncentrace intracelulárních Ca <sup>2+</sup> iontů	Noradrenalin > adrenalin >> (isoprenalin)
$\alpha$ 2-adrenergní $\alpha$ 2A, $\alpha$ 2B, $\alpha$ 2C	Převážně $G\alpha_i$ a $G_0$	Snížení aktivity AC (opačný účinek k $\beta$ -AR). Aktivace K <sup>+</sup> IK, inhibice Ca <sup>2+</sup> IK. Aktivace PLC $\beta$ nebo PLA <sub>2</sub> .	Adrenalin = noradrenalin >> isoprenalin
$\beta$ 1-adrenergní	$G\alpha_s$	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Isoprenalin > adrenalin = noradrenalin
$\beta$ 2-adrenergní	$G\alpha_s$	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Isoprenalin > adrenalin >> noradrenalin
$\beta$ 3-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 tkáň.



# Přehled hlavních účinků katecholaminů

## Klinický význam

- Antagonistický účinek různých subtypů  $\alpha_2$  AR
  - A – snížení krevního tlaku
  - B – zvýšení krevního tlaku (vazokonstrikce)
- Široké využití agonistů i antagonistů v klinické praxi:
  - Kardiologie
  - Oftalmologie
  - Interna

Zprostředkované $\alpha$ -AR	Zprostředkované $\beta$ -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 $\text{Na}^+$ (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  $\beta$ -agonistů – astma
  - Chronická aplikace  $\alpha$ -agonistů – tachyfylaxe (nosní dekongestanty)
- Feochromocytom

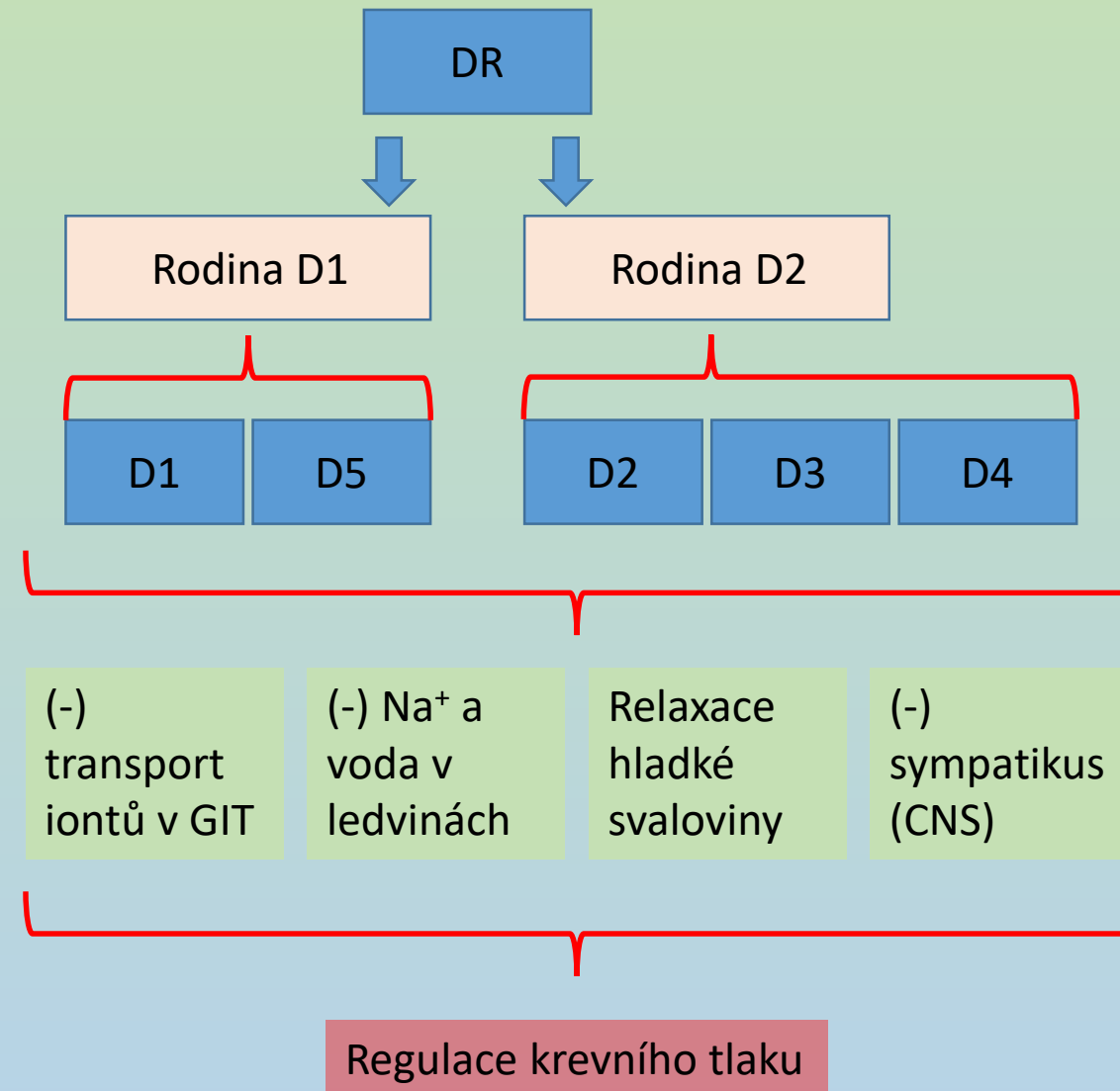
# Dopamin

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

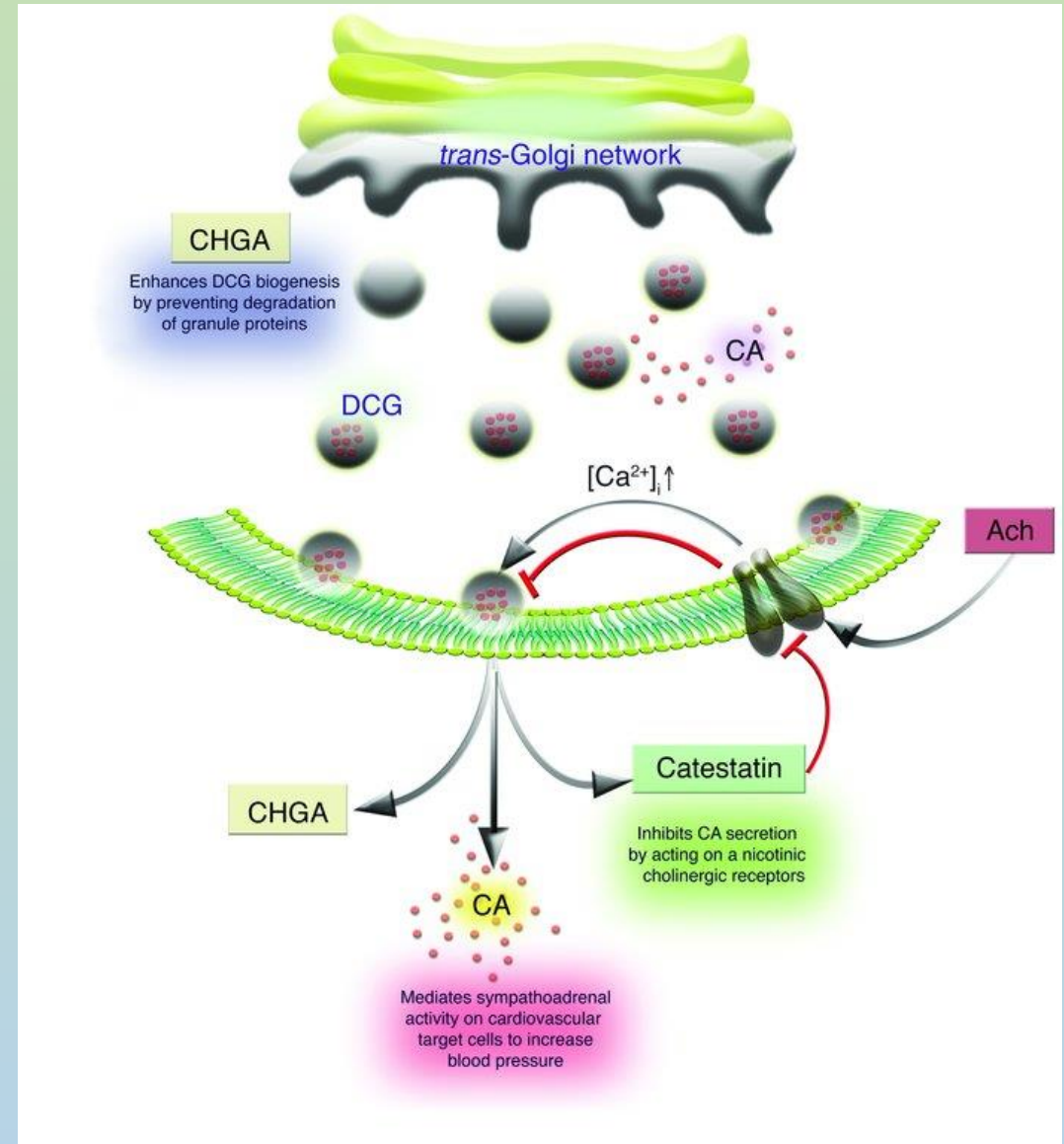
## Charakteristika

- Kyselý glykoprotein
- Prekurzorový protein pro:
  - Vasostatin-1
  - Vasostatin-2
  - Pankreastatin
  - Catestatin
  - Parastatin
- Chromafinní buňky AM
- $\beta$ -buňky pankreatu
- Paraganglia
- ECL buňky

→ eNOS

## Funkce a význam

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



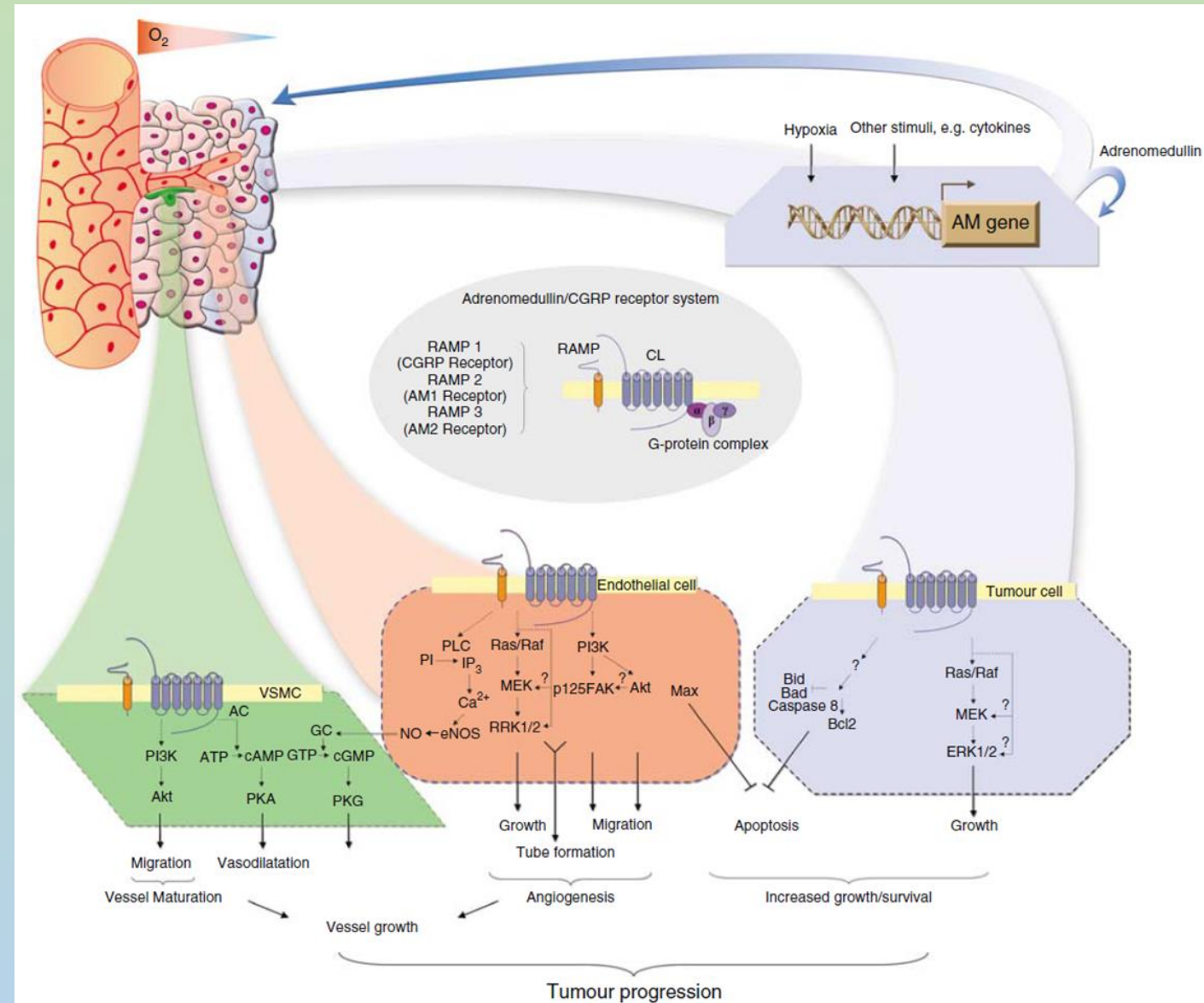
# Adrenomedulin - AMD

## Charakteristika

- Hormon, neuromodulátor, neurotransmitter
- 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

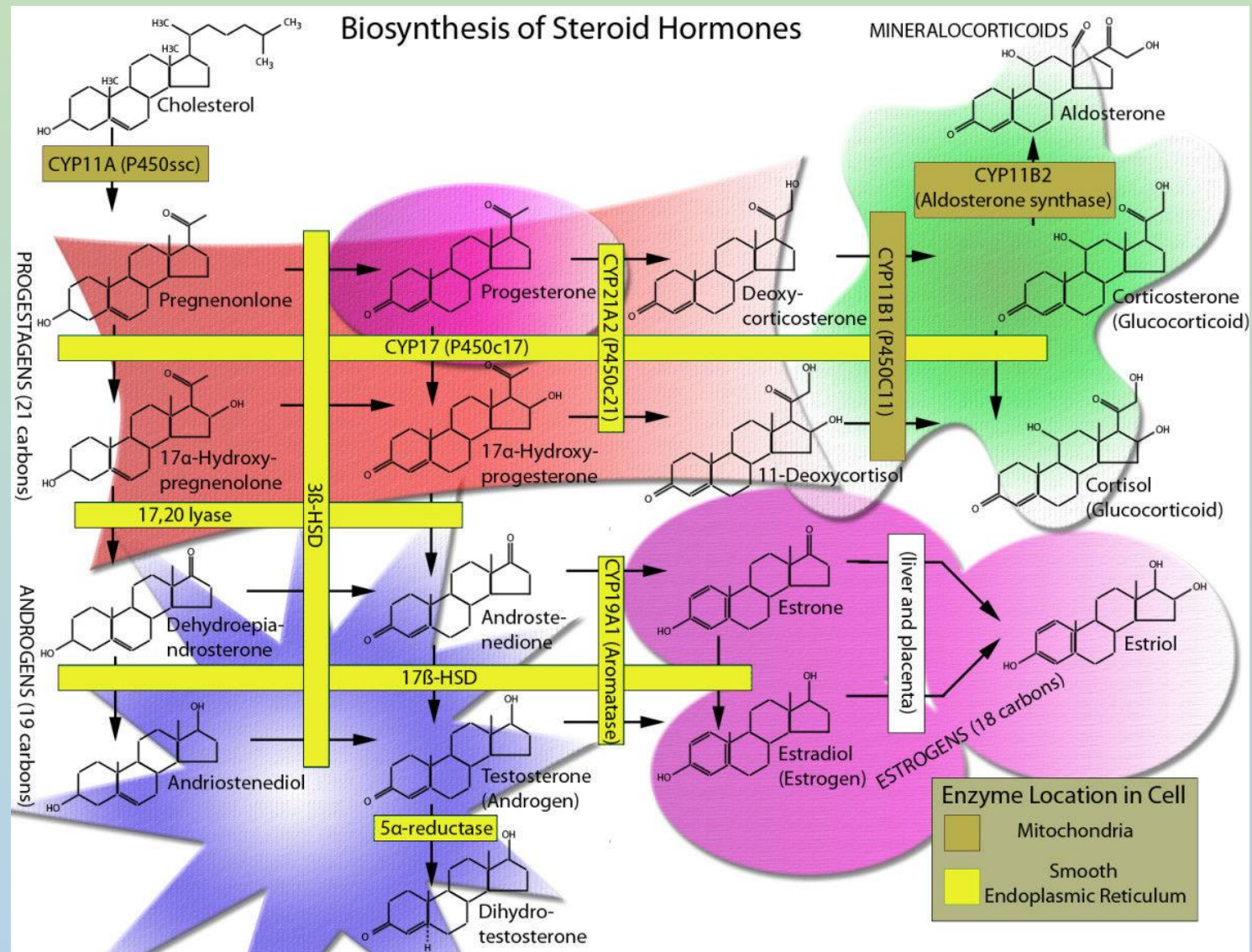
STAR (STeroid Acute Regulatory) proteiny

- 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  $\mu$ g/den)

Androgeny – ACTH (DHEA, DHEAS, androstendion – 100 – 150  $\mu$ g/den)

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

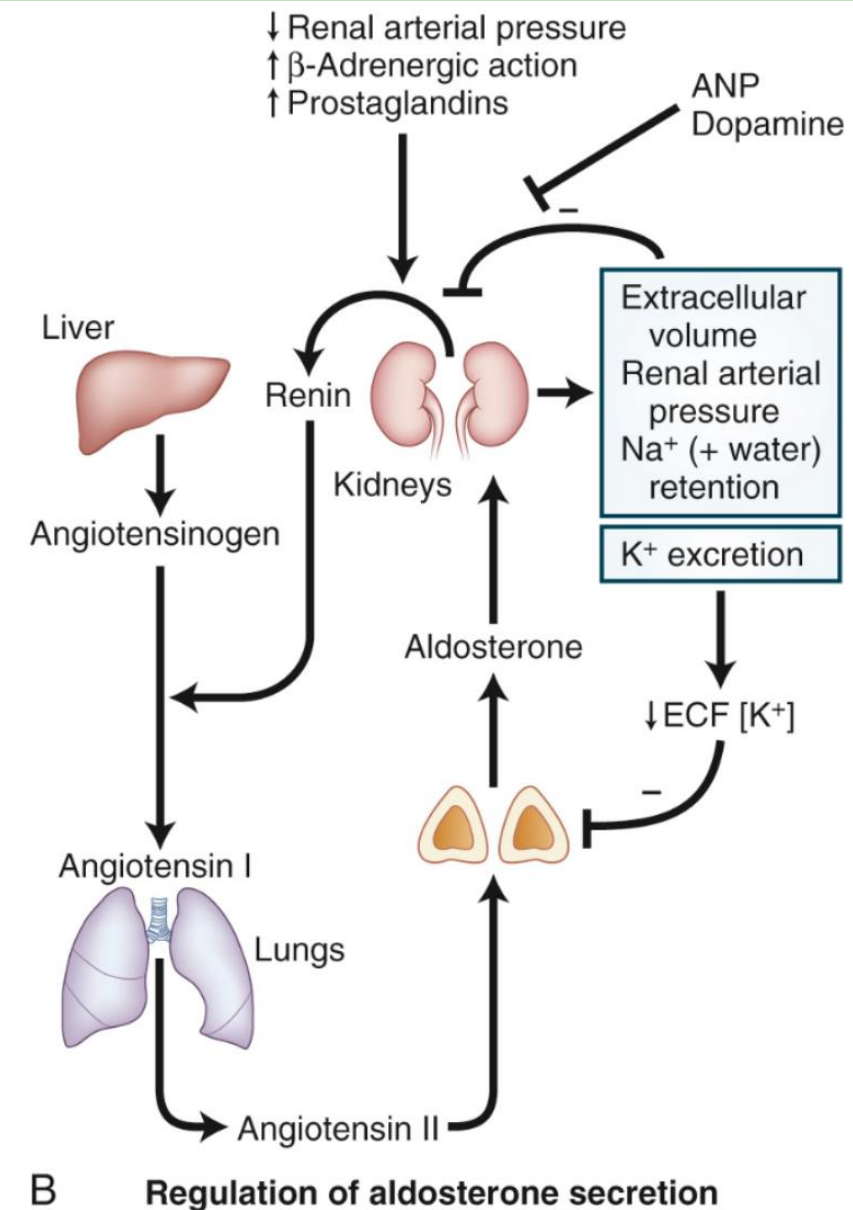
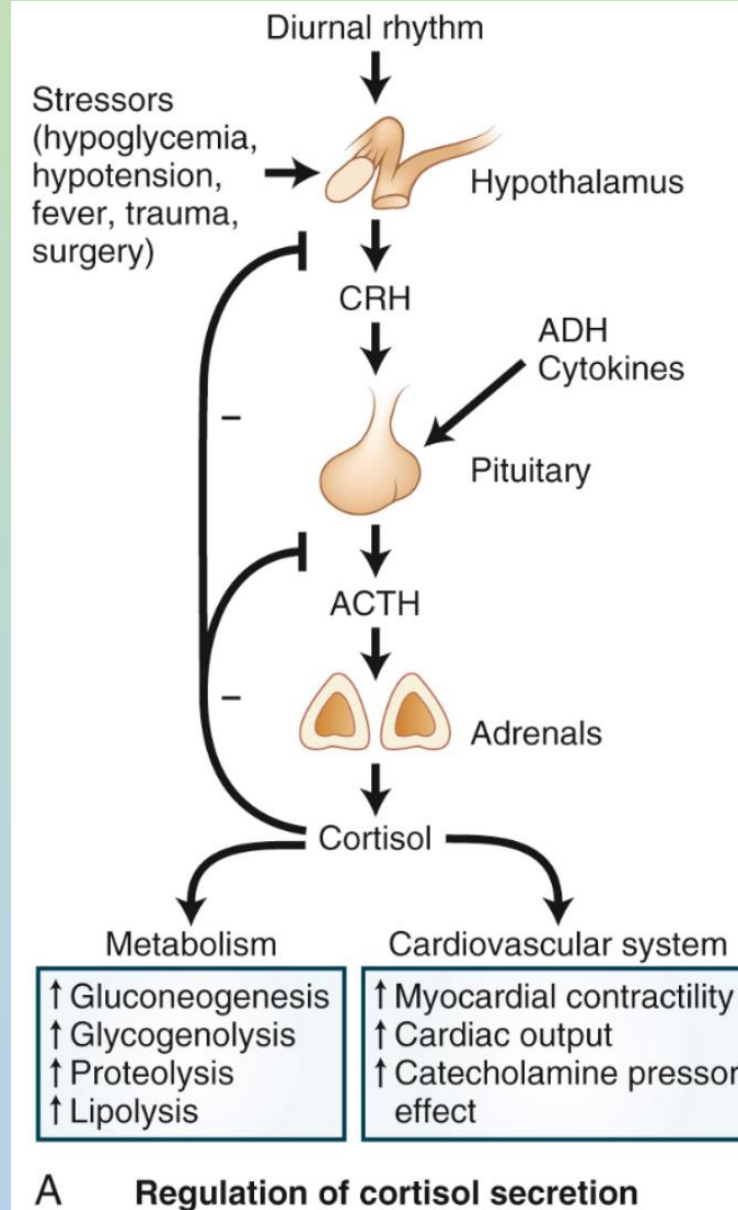
# Regulace syntézy a sekrece

## Glukokortikoidy

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

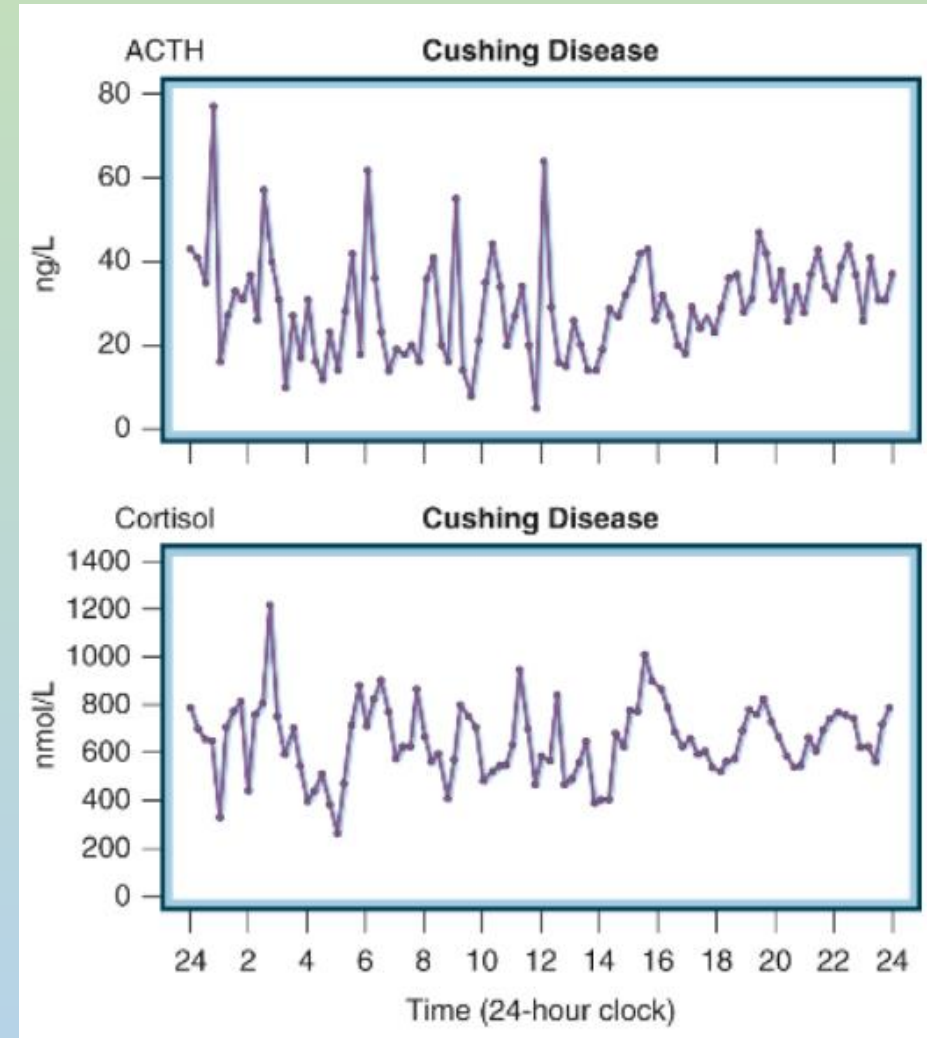
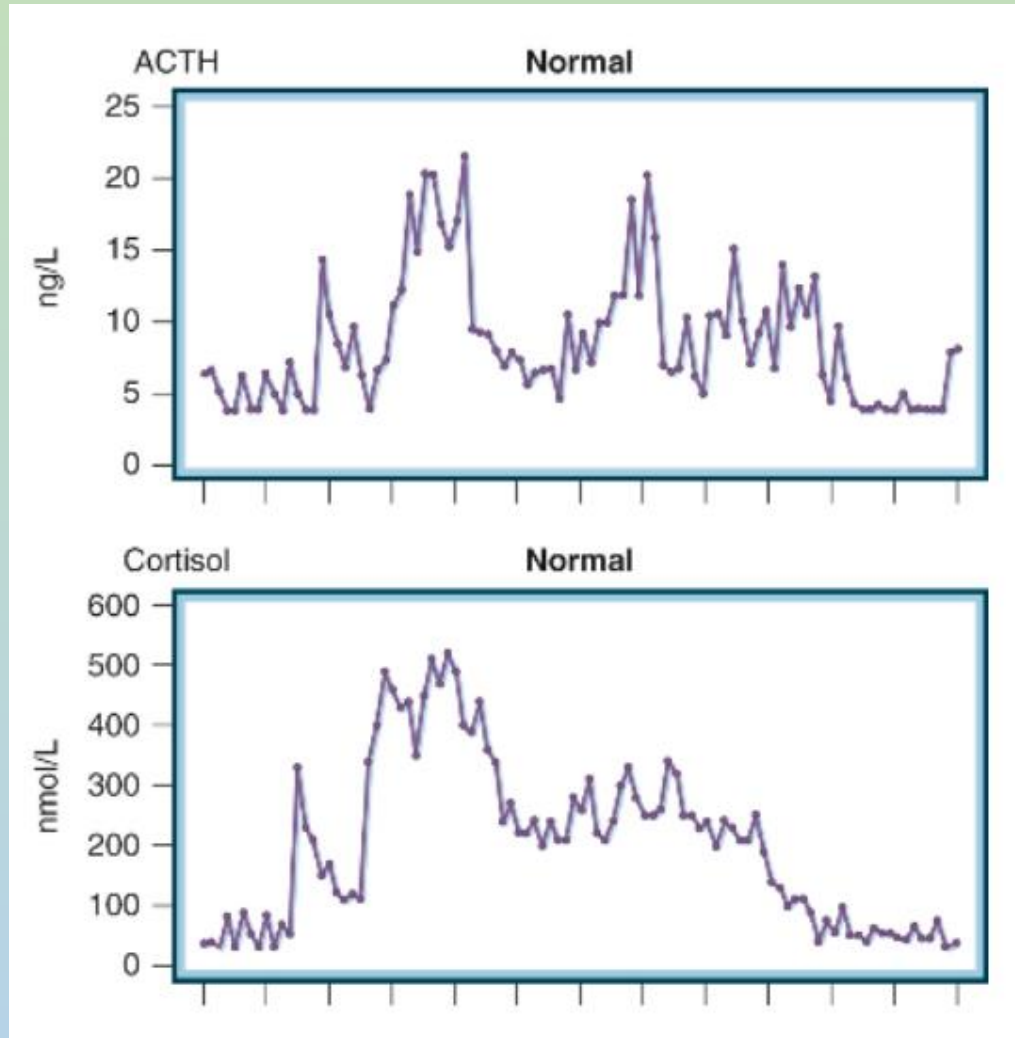
## Mineralokortikoidy

- 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

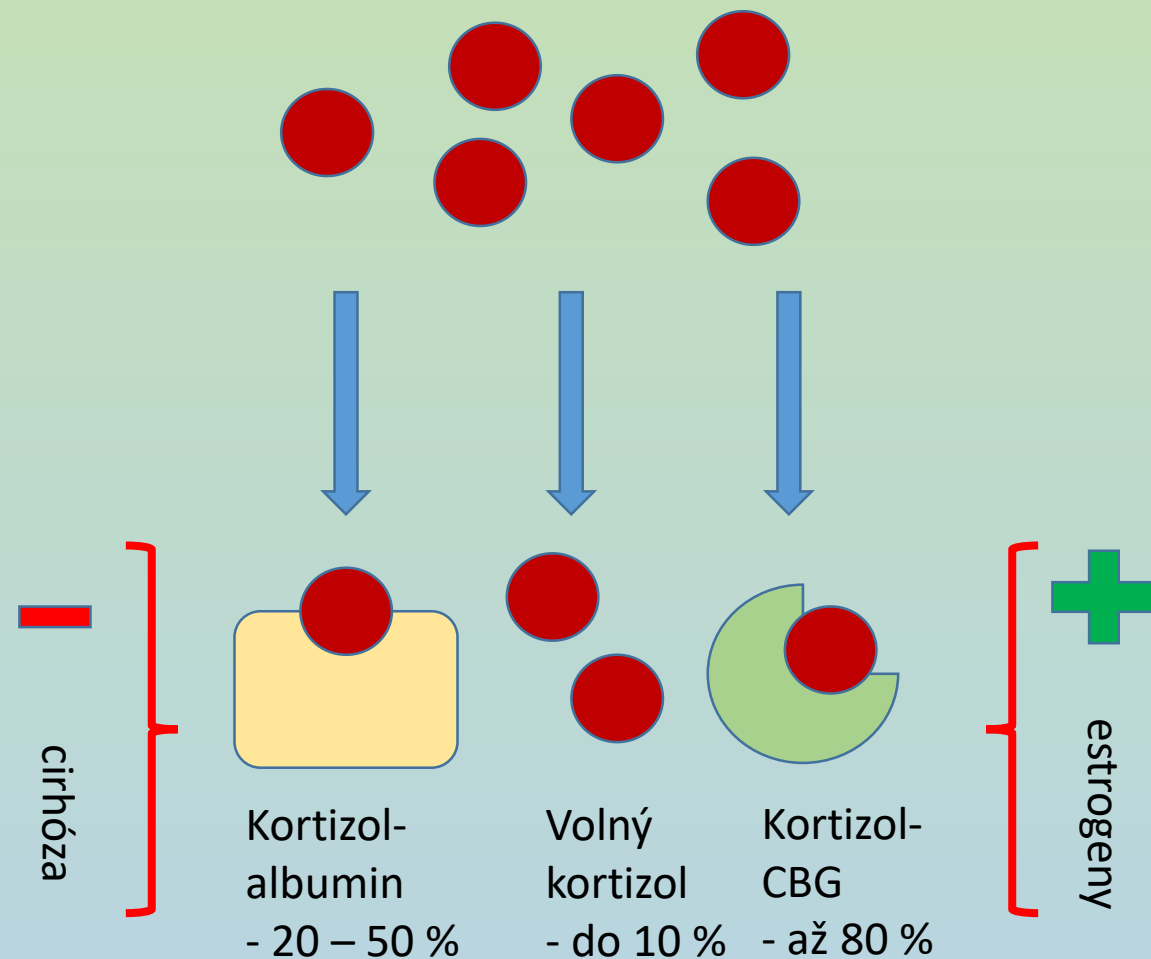
- Lipofilní
  - Konjugáty
  - Vazba na proteiny CBG (transcortin, kortizol-vázající globulin) a albumin
- Poločas 70 – 90 min

## Detoxikace

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

## Lokální metabolismus glukokortikoidů

- Tkáně s různou expresí isoformu 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy typu I (konverze kortizonu na kortizol)
  - Játra, tuková tkáň, plíce, kosterní svaly, hladká svalovina cév, gonády, CNS
- Tkáně s různou expresí isoformu 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy typu II
  - Tubulární systém



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

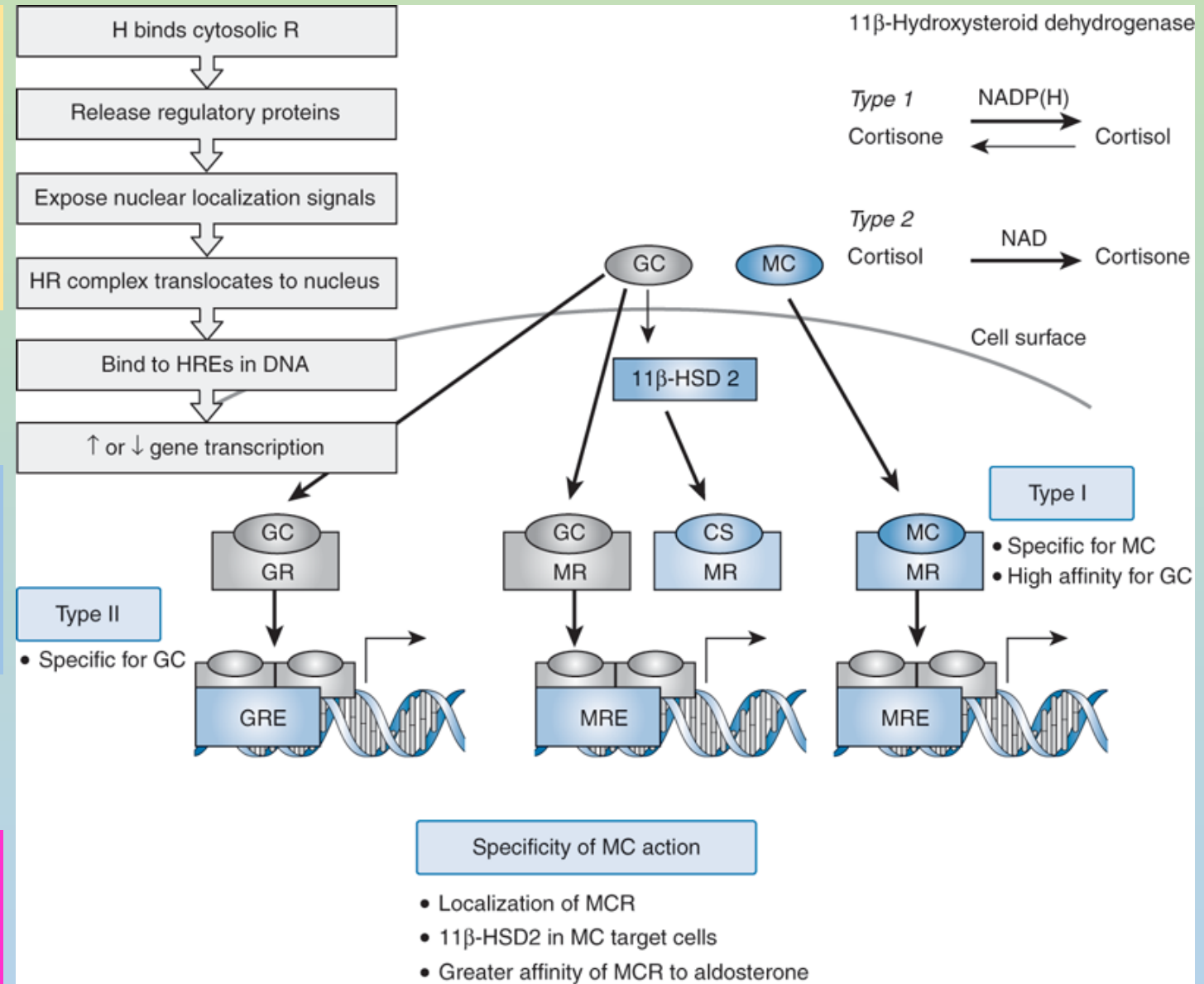


# Účinky glukokortikoidů

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, stimuluji proteolýzu a glukoneogenezi, inhibují proteosyntézu (zejména ve svalech) a stimuluji mobilizaci FFA.

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



# Specifické účinky glukokortikoidů

System	Indukovaná exprese genů	Potlačená exprese genů
Imunitní systém	Inhibitor jaderného faktoru- $\kappa$ B, haptoglobin, TCR, p21, p27, p57, lipokortin	Interleukiny, TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , E-selektin, COX-2, iNOS
Metabolismus	PPAR- $\gamma$ , glutamin syntáza, glykogen syntáza, Glu-6-fosfatáza, leptin, $\gamma$ -fibrinogen, cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxyláza	Tryptofan hydroxyláza, metalloproteázy
Kostní tkáň	Androgenní receptor (AR), receptor pro kalcitonin (CTR), alkalická fosfatáza, IGFBP6	Osteokalcin, kolagenáza
Iontové kanály a transportéry	ENaC- $\alpha$ , - $\beta$ a - $\gamma$ , 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, $\alpha$ -fetoprotein, NGF, erythropoietin, G1 cykliny a CDK

# Přehled účinků glukokortikoidů

## Kardiovaskulární systém:

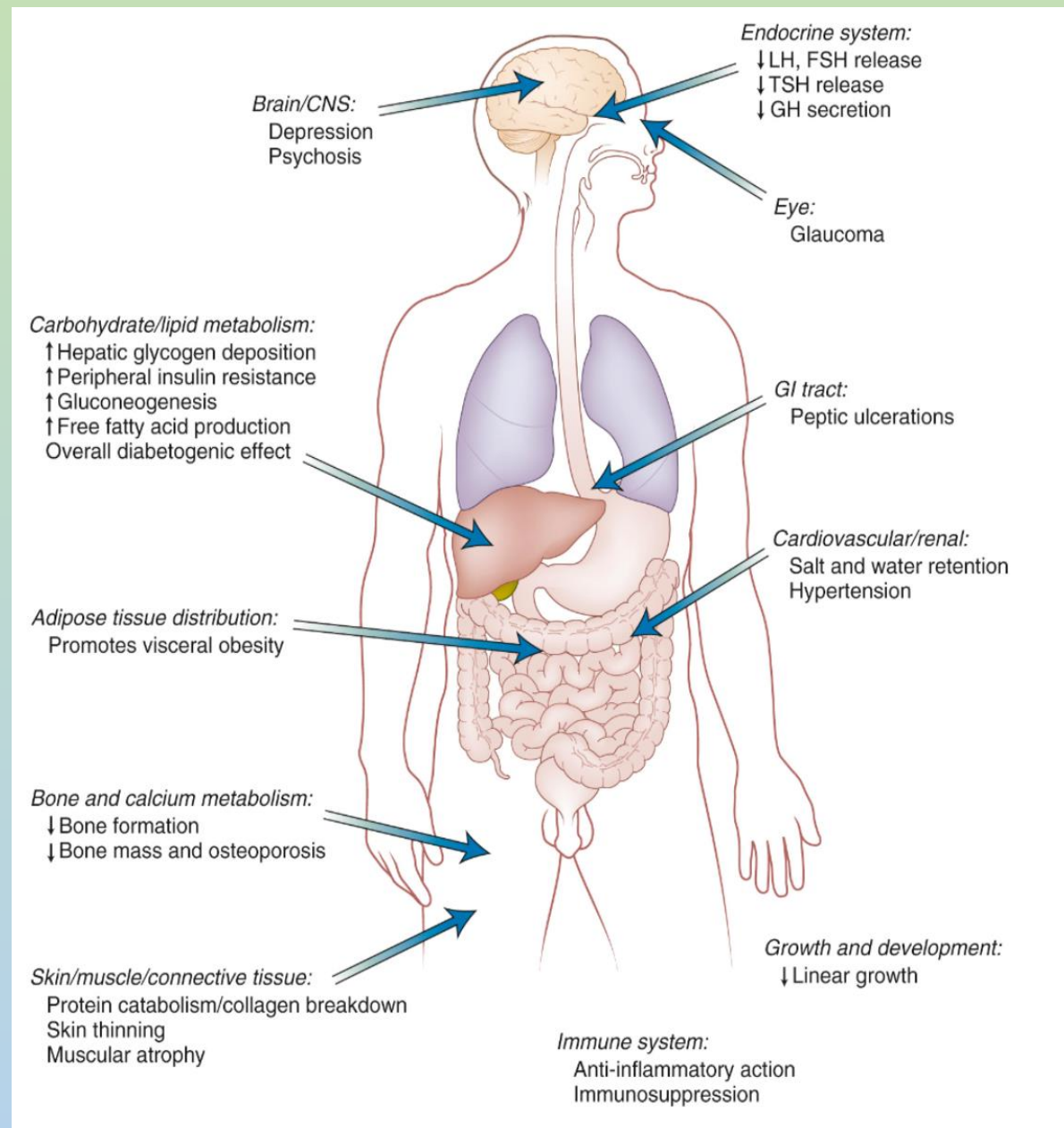
- Zvýšení senzitivity ke katecholaminům ( $\alpha_2$ -AR)
- Zvýšení senzitivity k angiotenzinu II
- Inhibice NO-zprostředkované vazodilatace
- Stimulace syntézy angiotenzinogenu
- V závislosti na aktivitě HSD11B2 zvýšení retence  $\text{Na}^+$  v distálním tubulu a zvýšení exkrece  $\text{K}^+$
- Zvýšení GFR
- Zvýšení resorpce  $\text{Na}^+$  v proximálním tubulu

## 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 diference monocyty do makrofágů
- Inhibice syntézy imunoglobulinů
- Inhibice syntézy cytokinů
- Inhibice sekrece histaminu a serotoninu ze žírných buněk
- Inhibice syntéza prostaglandinů

Zvýšení krevního tlaku

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 erythematosus, arteritidy, revmatoidní artritida

Dlouhodobá aplikace glukokortikoidů:

- Steroidní diabetes
- Sekundární osteoporóza
- Dexametazonový test
- Metyraponový test
- CRH stimulační test

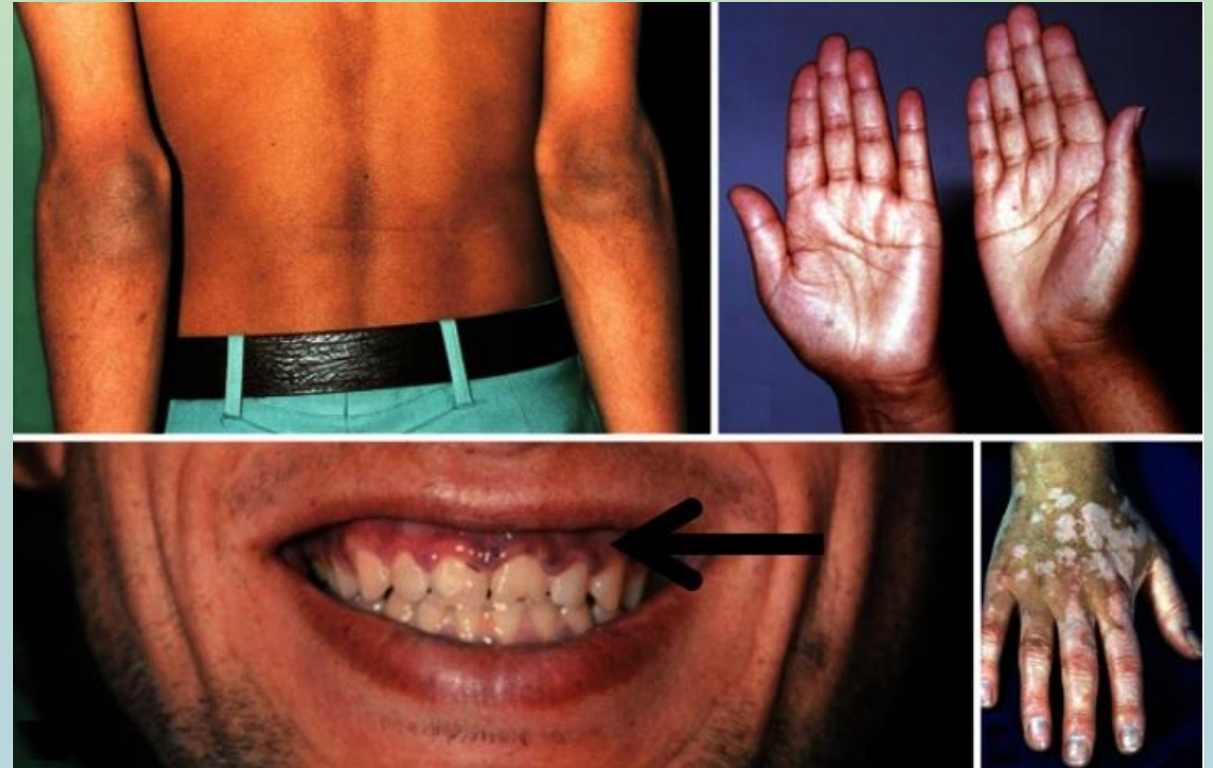
**Glukokortikoidy se vyznačují nejen glukokortikoidní, ale také mineralokortikoidní aktivitou a schopností zpětnovazebně ovlivnit osu CRH-ACTH-GC**



# Glukokortikoidy – klinické aspekty

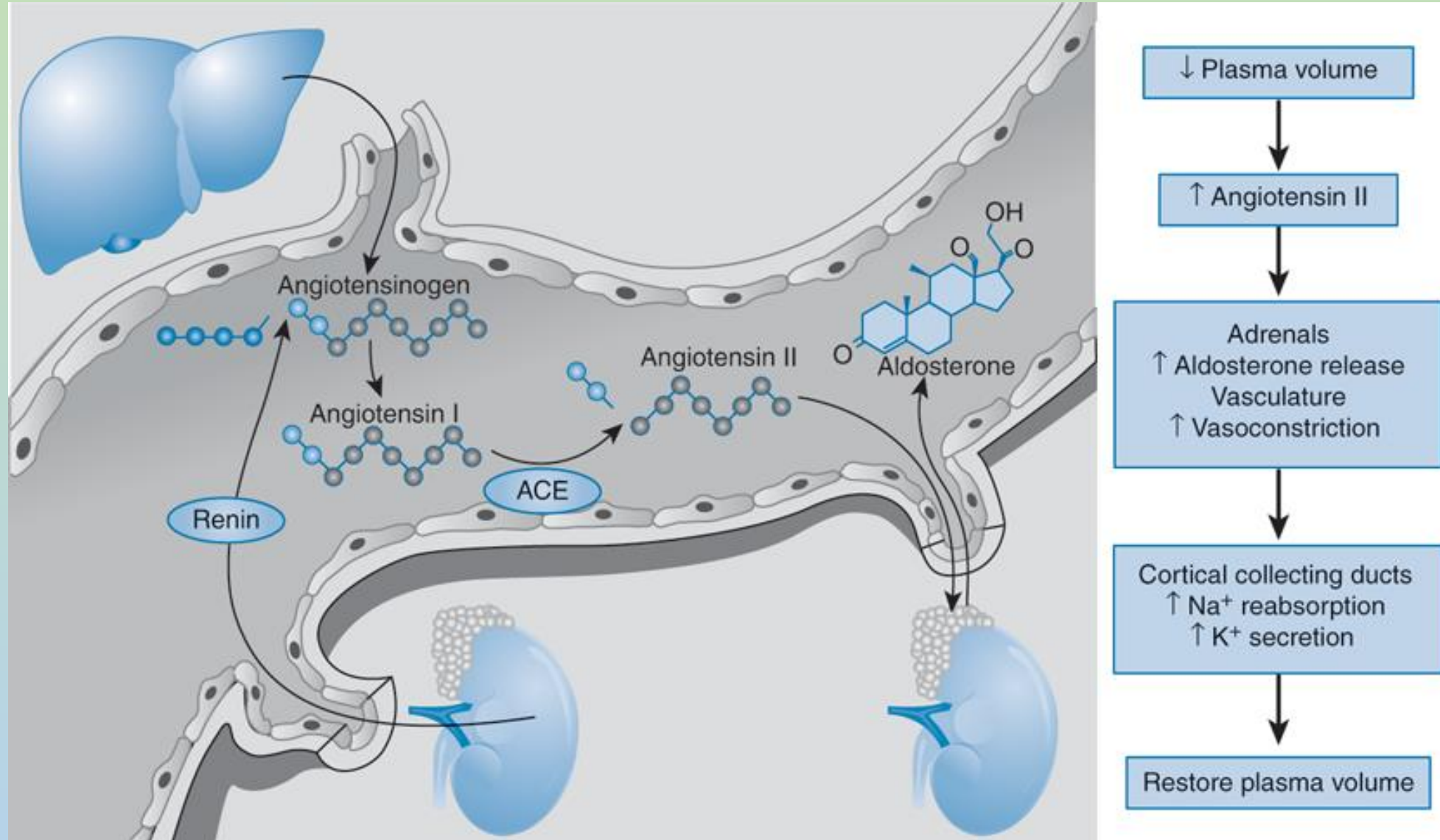


Cushingův syndrom



Addisonova choroba

# Mineralokortikoidy – regulace sekrece aldosteronu



# Účinky mineralokortikoidů

## Receptory

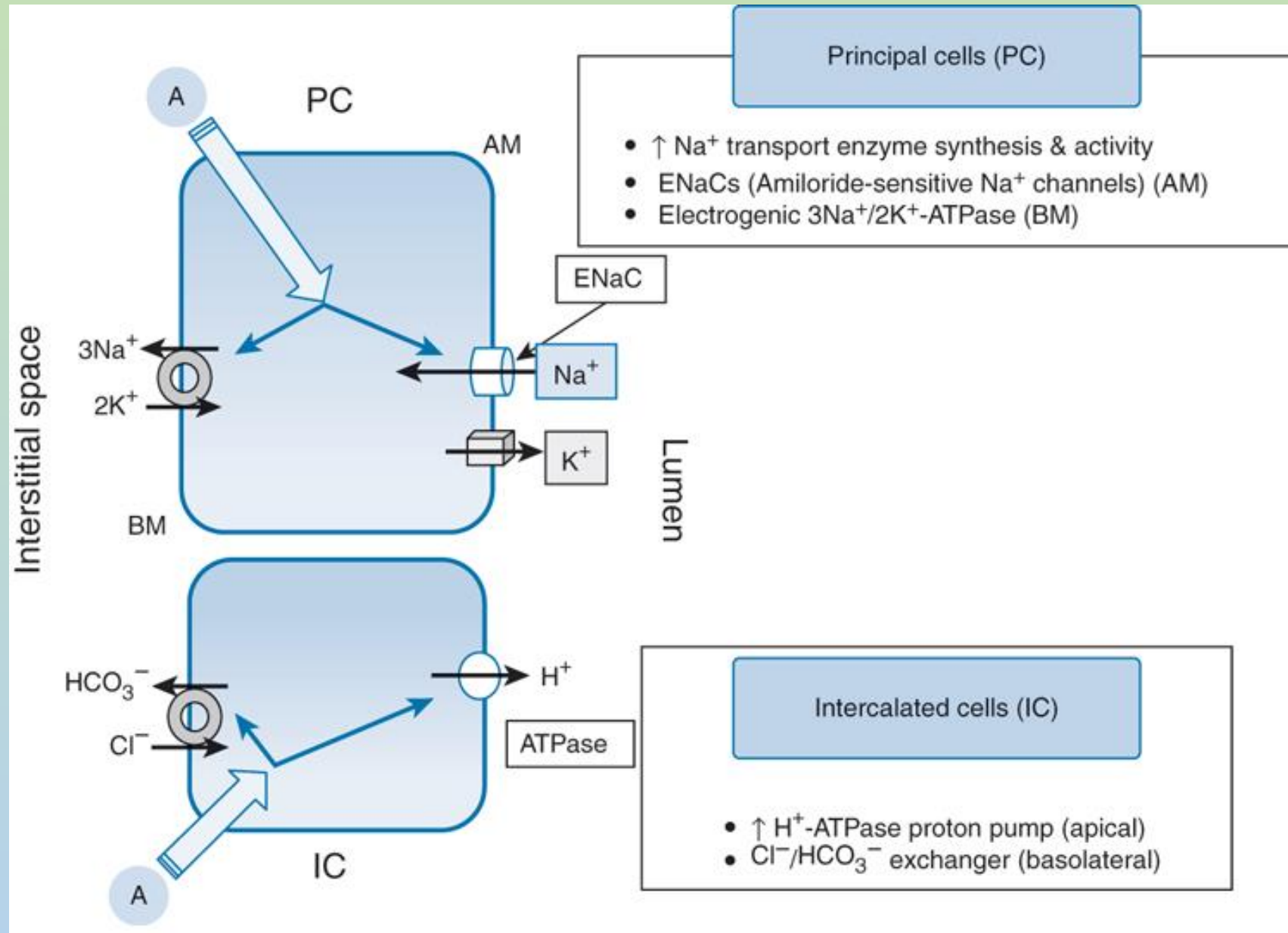
- Omezená distribuce
- Keratinocyty
- Neurony (CNS)
- Myocyty
- Buňky hladké svaloviny velkých cév

## Hlavní účinky aldosteronu

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

## Mechanismus účinku

- (+) syntéza  $\text{Na}^+$  IK
- (+) syntéza  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázy
- (+) aktivita  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázy
- (+) syntéza  $\text{H}^+$ -ATPázy
- (+) syntéza  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  výměníku



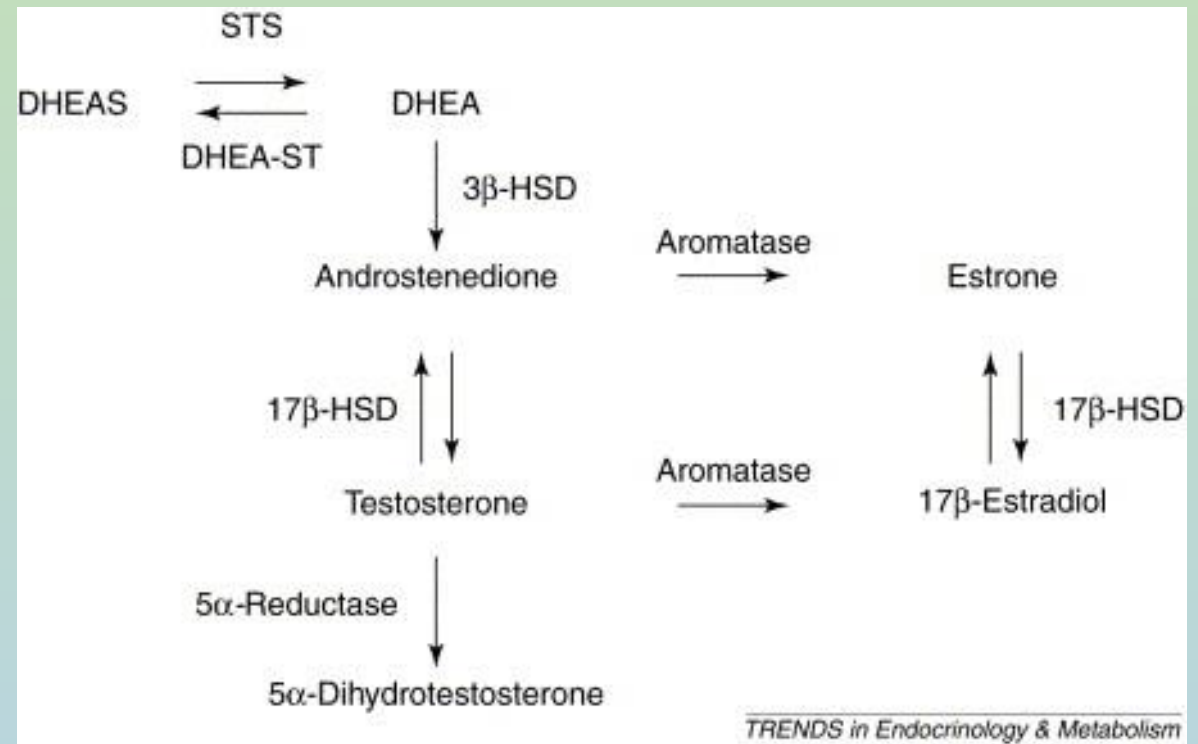


# Androgeny nadledvin

- DHEA je významným prekurzorem syntézy pohlavních hormonů
- Konverze enzymy ze skupiny  $\beta$ -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 vaječnicků a prsu u premenopauzálních žen
- Neuroprotektce
- 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 21 $\beta$ -hydroxylázy, pozn. „sůl ztrácející forma“
  - Deficit 11 $\beta$ -hydroxylázy, pozn. „hypertenzní forma“
  - Deficit 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy II
  - Deficit 17 $\alpha$ -hydroxylázy
- **Kongenitální lipidní adrenální hyperplazie**
  - Defektní konverze cholesterolu na pregnenolon
- **Adrenogenitální syndrom**
- **Hyperaldosteronismus**
  - Primární hyperaldosteronismus
  - Sekundární hyperaldosteronismus se zvýšenou hladinou reninu
- **Sekundární adrenální insuficience (ACTH)**
- **Terciární adrenální insuficience (CRH)**
- **Hyporeninemický hypoaldosteronismus**
- **Pseudohypoaldosteronismus**

Syndrom zdánlivého nadbytku mineralokortikoidů

- Inhibice nebo absence 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy II



Pozor na lékořici 😊