

Osa CRH-ACTH-nadledviny

MUNI
MED

Kortikoliberin (CRH, corticotropin-releasing hormone)

Charakteristika

- Modulační odpovědi na stres, mobilizace energetických substrátů
- skupina příbuzných peptidů (**CRH**, urokortin, urokortin II, urokortin III, *urotensin*, *sauvagin*) s různou distribucí v CNA a afinitou **CRH-R1** a **CRH-R2**
- **CRH-R1** kortikotropních buněk (AC)
- Další receptory – neokortex, kůra mozečku, subkortikální struktury limbického systému, amygdala, vaječníky, endometrium, kůže
- CRH-vazebný protein

Hypotalamo-hypofyzární osa

- Rychlá sekrece ACTH

Další místa tvorby/sekrece CRH

- | | | |
|-----------------------------------|---|--------------------------------------|
| - Limbický systém | } | - Regulace chování, úzkosti, strachu |
| - Amygdala, substantia nigra | | - Anorexigenní faktor |
| - Nucleus tractus solitarius | | - Zvýšený tonus sympatiky |
| - Parabrachiální jádro | | |
| - Placenta (3. trimestr) | } | - Regulace TK (snížení) |
| - Lymfocyty, autonomní nervy, GIT | | - Negativní chronotropie |
| - Kardiovaskulární systém | | - Imunitní systém, reprodukce |

Regulace sekrece

- Neurální kontrola – stres různého původu : fyziologický (osmotické změny, hypoxie, krvácení, neurogení stres)
 - Aktivace hypothalamo-hypofyzární osy
 - Aktivace sympatoadrenální osy
 - Vazba na ADH a oxytocin
 - *Zajištění požadavků v nouzových situacích*
- Záněť a cytokiny
 - IL-1B, IL-2, IL-6, TNF- α a aktivace hypothalamo-hypofyzární osy
- Zpětnovazebná kontrola
- Cirkadiální rytmy - diurnální rytmy

Proopiomelanokortin

- POMC

Charakteristika

- Adenohypofýza - krátký transkript
- CNS
- Placenta
- Kůže
- Gonády
- GIT
- Játra
- Ledviny
- Dřeň nadledvin
- Plíce
- Lymfocyty

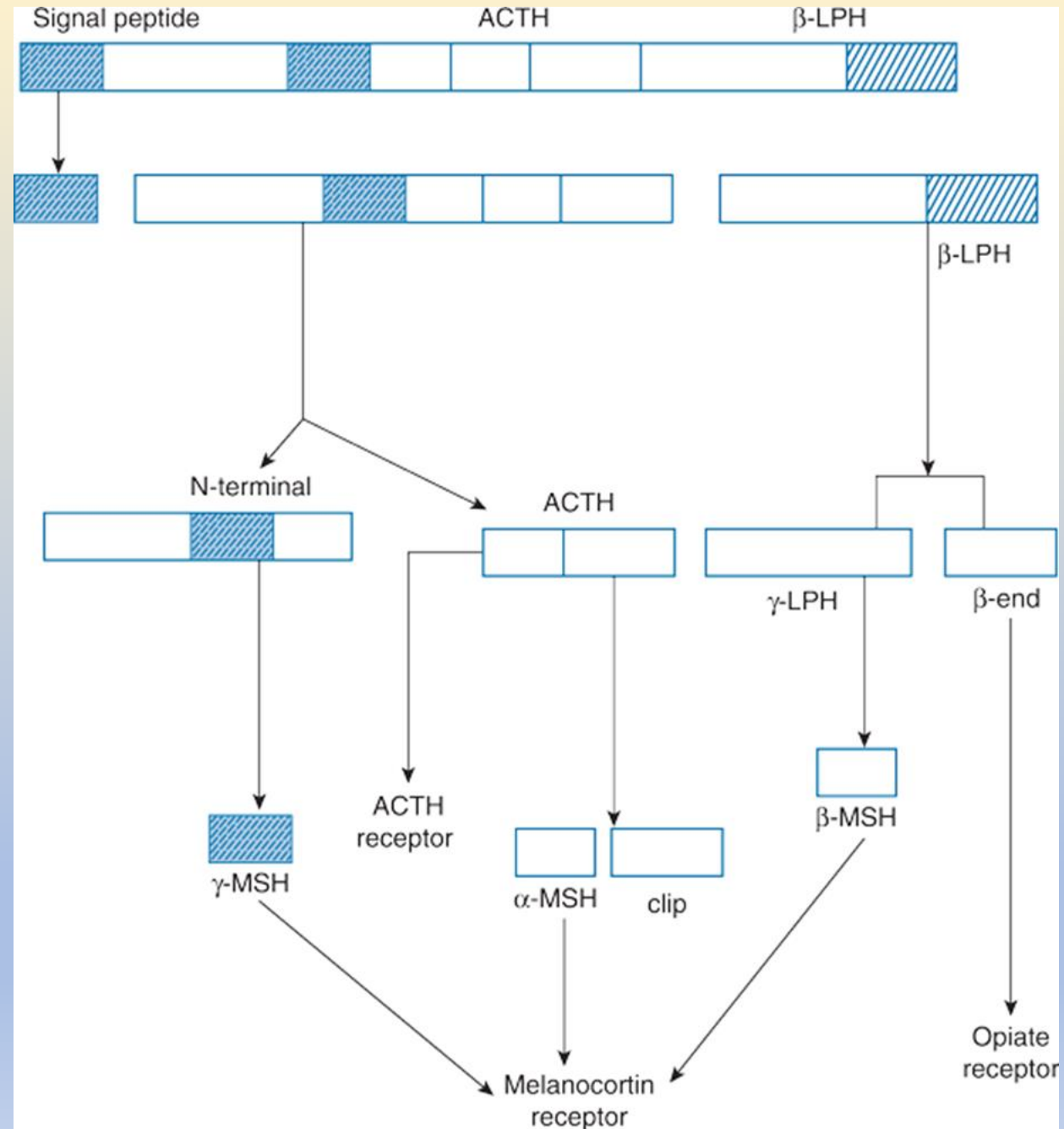
dlouhý transkript se vznikem produktů regulujících energetický metabolismus

Stimulace exprese

- CRH, cytokiny, ADH, katecholaminy, VIP

Posttranslační modifikace

- Význam prohormon konvertáz (PCs)



Funkce peptidů odvozených od POMC

Nadledviny - ACTH

- jediný hormon POMC s vlivem na nadledviny
- MC2R receptor pro melanokortin)
- Glukokortikoidy, androgeny, minoritně mineralokortikoidy
- Mitogenní efekt na nadledviny (N terminální peptid)

Pigmentace kůže – ACTH, β -LPH, γ -LPH

- MC1R
- Parakrinní regulace (melanocyty, keratinocyty)

Regulace chuti k jídlu – α -MSH

- antagonizace inhibičního vlivu leptinu
- Aktivace MC3R a MC4R (hypothalamus)

Imunitní funkce – α -MSH

- Inhibice migrace leukocytů
- Inhibice funkcí makrofágů
- Modulace antigen-prezentujících buněk a T buněk

Analgesie – β -endorfin

- Cirkulující pravděpodobně bez vlivu na CNS

Placentární POMC

- 2. trimestr
- Pokles 3 dny po porodu
- Bez korelace k ACTH/kortizolu matky
- Neznámá fyziologická funkce

Ektopická tvorba POMC/ACTH

- Zejména nádory s různou mírou schopnosti posttranslačních úprav

ACTH

Sekrece

- Cirkadiánní a ultradiánní rytmy
- Vzestup od 16:00 s píkem před 19:00
- Nejnižší hladina mezi 23:00 a 3:00
- Pulzní sekrece (cca 40/den, více u mužů)

Regulace sekrece

- Velmi komplexní - neuroendokrinní kontrola stresové odpovědi a homeostázy
- Regulační molekuly – CNS, hypothalamus (CRH, ADH, dopamin) – kortikotropní buňky
- Cytokiny, růstové faktory – adenohipofýza – lokální kontrola (parakrinie)
- Glukokortikoidy
 - Mechanismus negativní ZV – inhibice sekrece CRH, snížení bazální sekrece ACTH
 - Modulace inhibičního vlivu somatostatinu (downregulace R)
- Dopamin
- Fyziologická regulace sekrece – cvičení (atleti – hyperkortisolismus)

ACTH a stres

- Komplexní – periferní a centrální adaptory na stres
- Vasovagální a sympatická aktivace (katecholaminy), sekrece cytokinů
- Bolest, infekce, zánět, krvácení, hypovolémie, trauma, hypoglykémie, psychický stres
- Zvýšená amplituda pulzů ACTH

Funkce

- Velikost, struktura a funkce nadledvin
- Stimulace steroidogeneze

Klinický význam

- Deficience ACTH
- Hypersekrece ACTH
- Testování - inzulin

MSH – melanotropiny

α -MSH:	Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
β -MSH:	Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp
γ -MSH:	Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly

- Těhotenství (+)
- Lokální produkce (kůže)

Klinický význam

- Syntetická analoga
- Afamelanotid – fotoprotekce
- Melanotan II – zvýšení libida
- Bremelanotid – afrodisiakální efekt (MC3R a MC4R)

Funkce nadledvin. Stres.

Nadledviny

Kůra nadledvin - Steroidní hormony

- Glukokortikoidy
- Mineralokortikoidy
- Androgeny

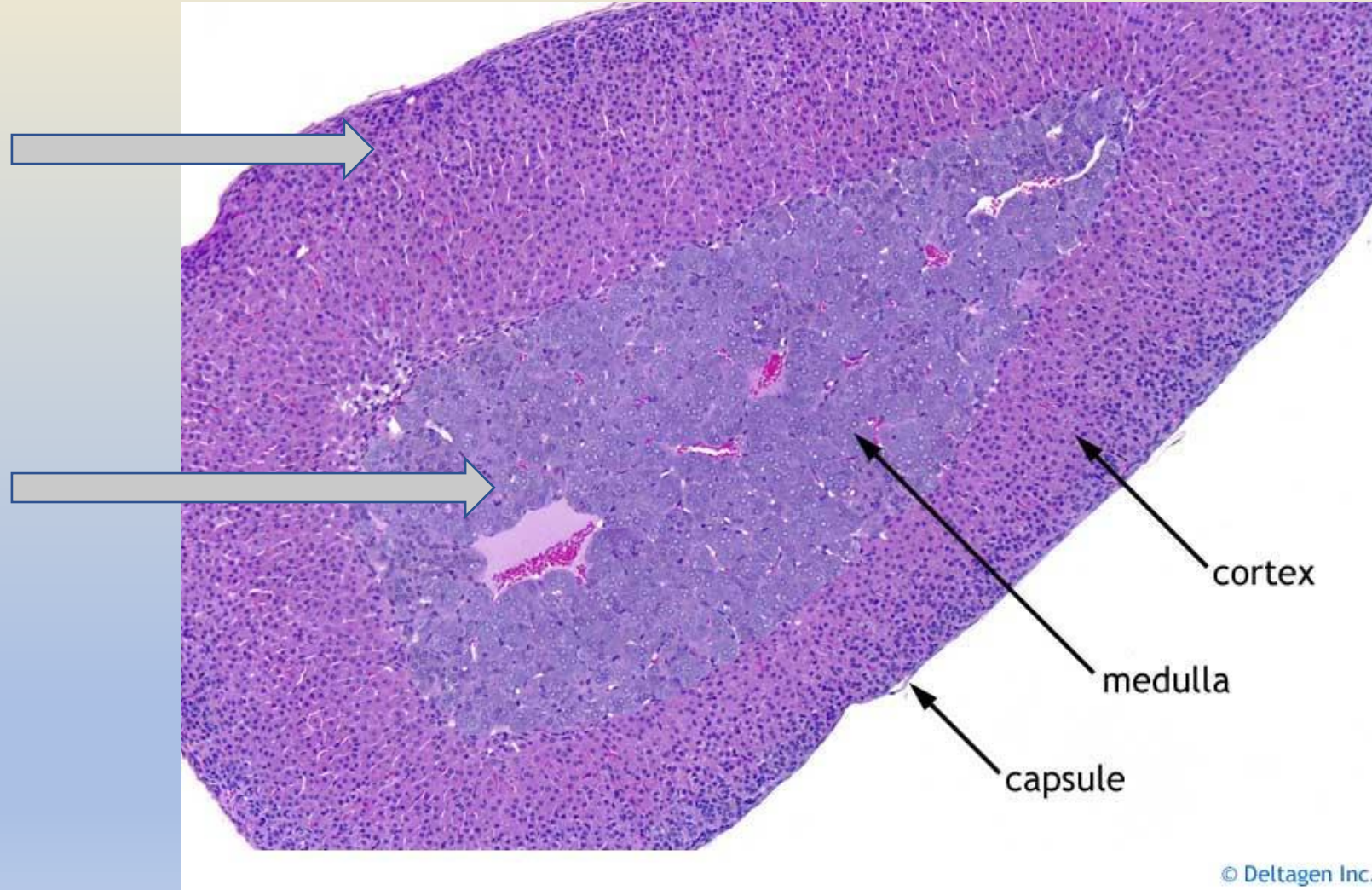
Dřeň nadledvin

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

Kortikomedulární portální systém

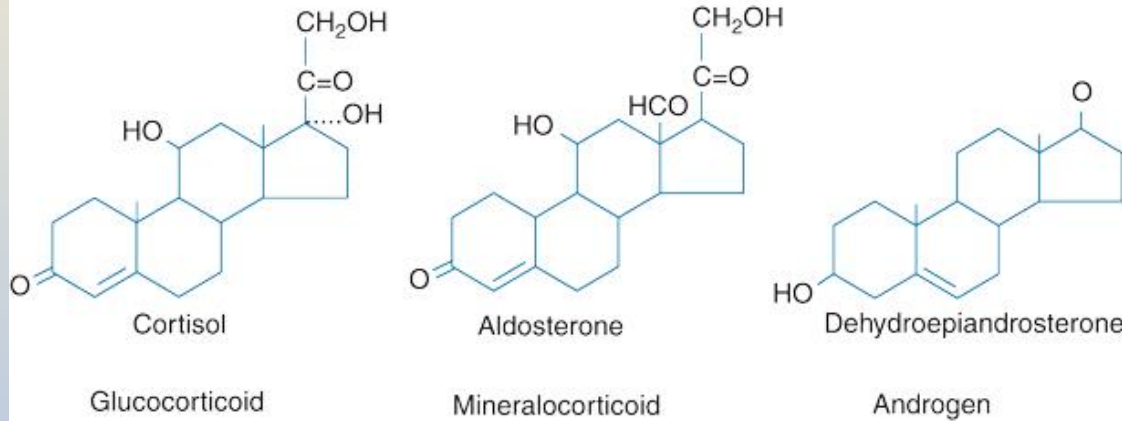
Funkce

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

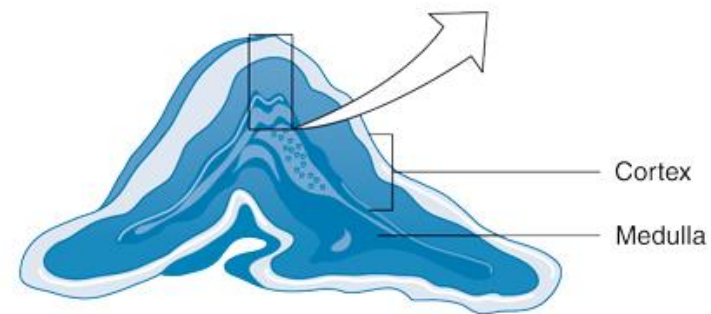
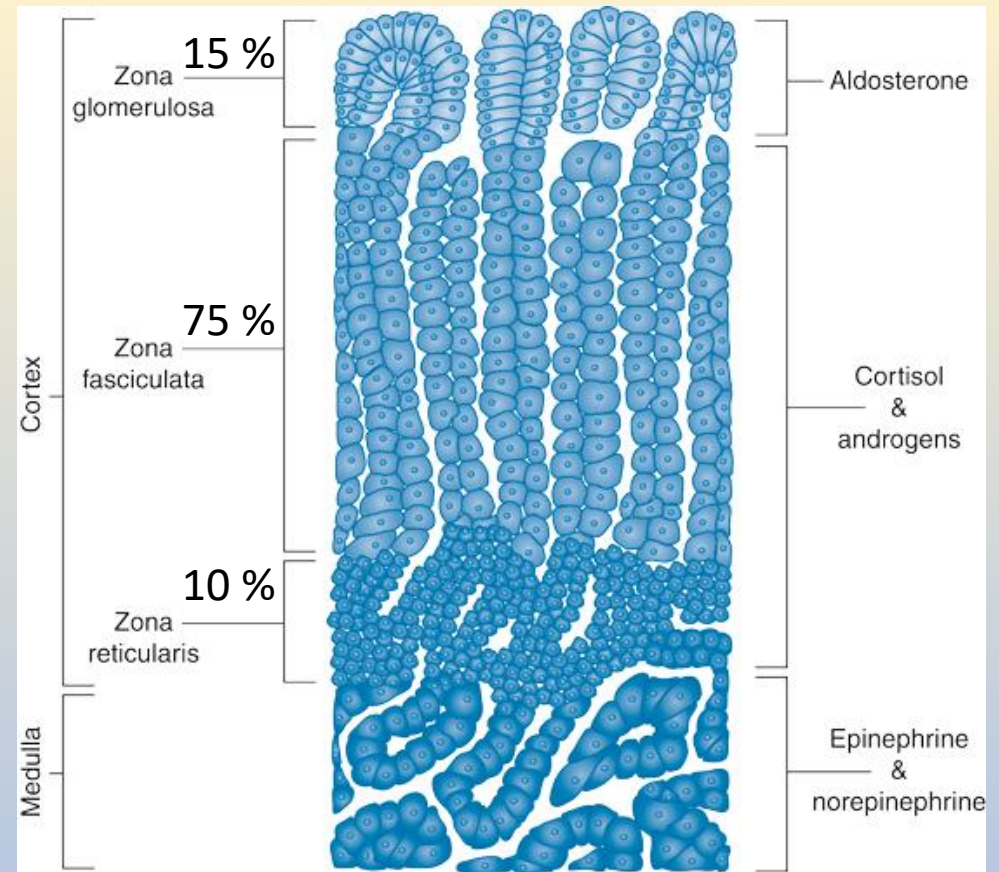
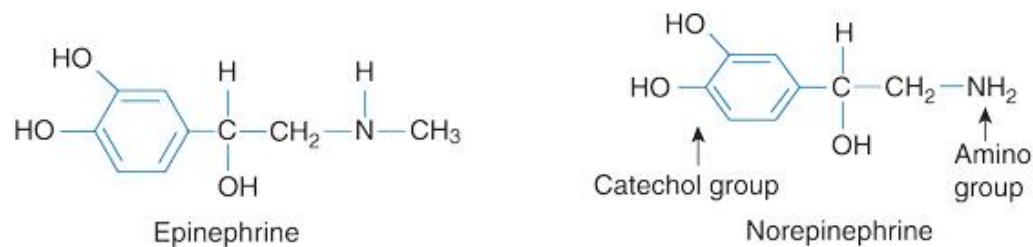


Hormony nadledvin

Adrenal cortex (steroid) hormones



Adrenal medulla hormones (Catecholamines)



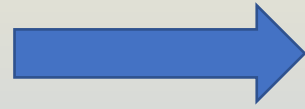
ER ←

Lipidové kapénky ←

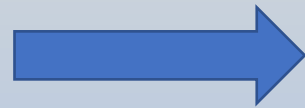
Funkční architektura nadledvin umožňuje transport steroidních hormonů do dřeně, a tím ovlivňuje aktivitu enzymů zapojených v syntéze katecholaminů.

Dřeň nadledvin

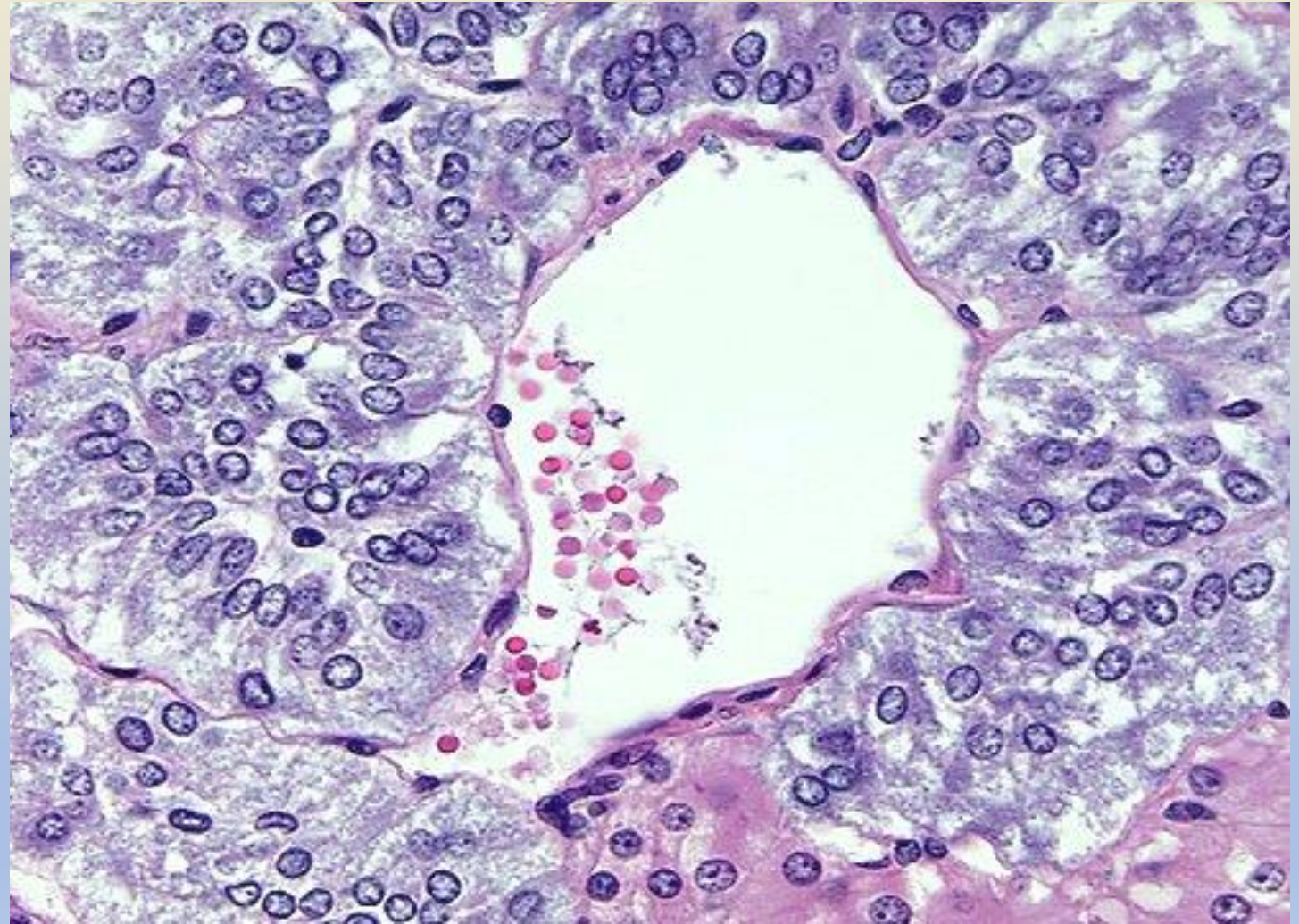
Buňky secernující adrenalin
(90 %)



Buňky secernující noradrenalin
(10 %)

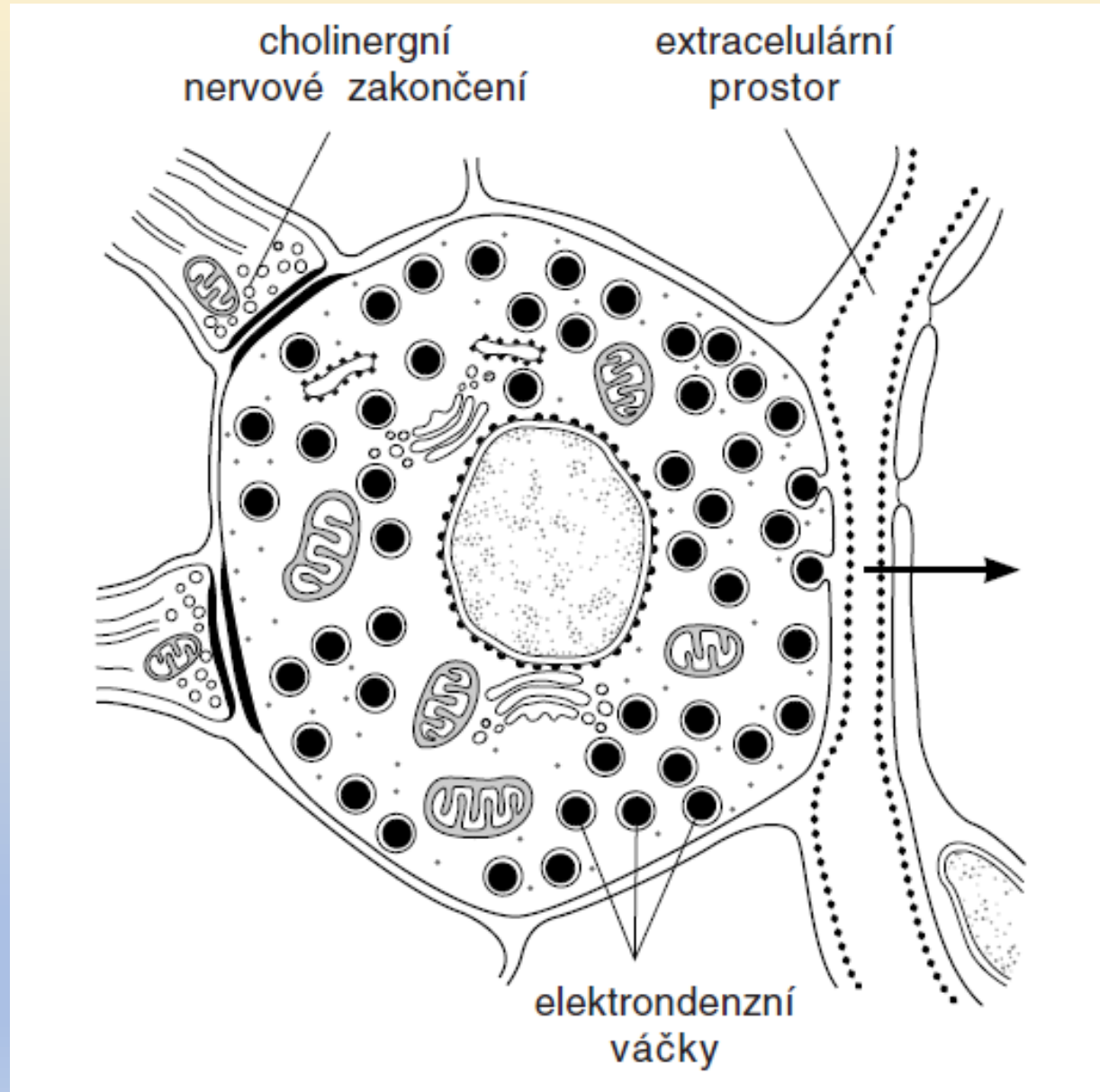


Buňky secernující dopamin
(?)

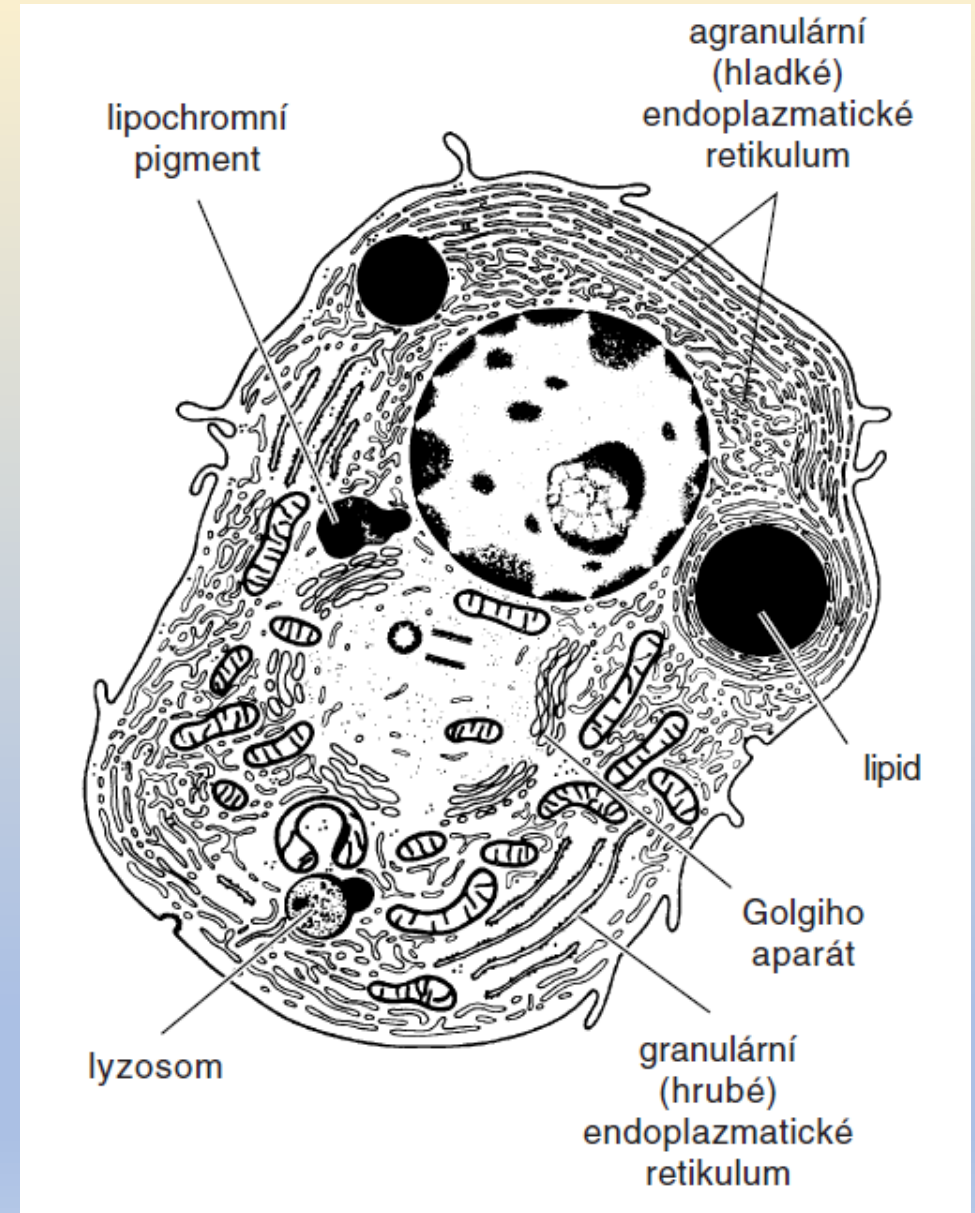


Sekreční vezikula obsahují kromě katecholaminů také ATP, neuropeptidy – adrenomedulin, ACTH, VIP, vápník, hořčík a chromograniny.

Dřeň - NA



Kůra



Dřeň nadledvin

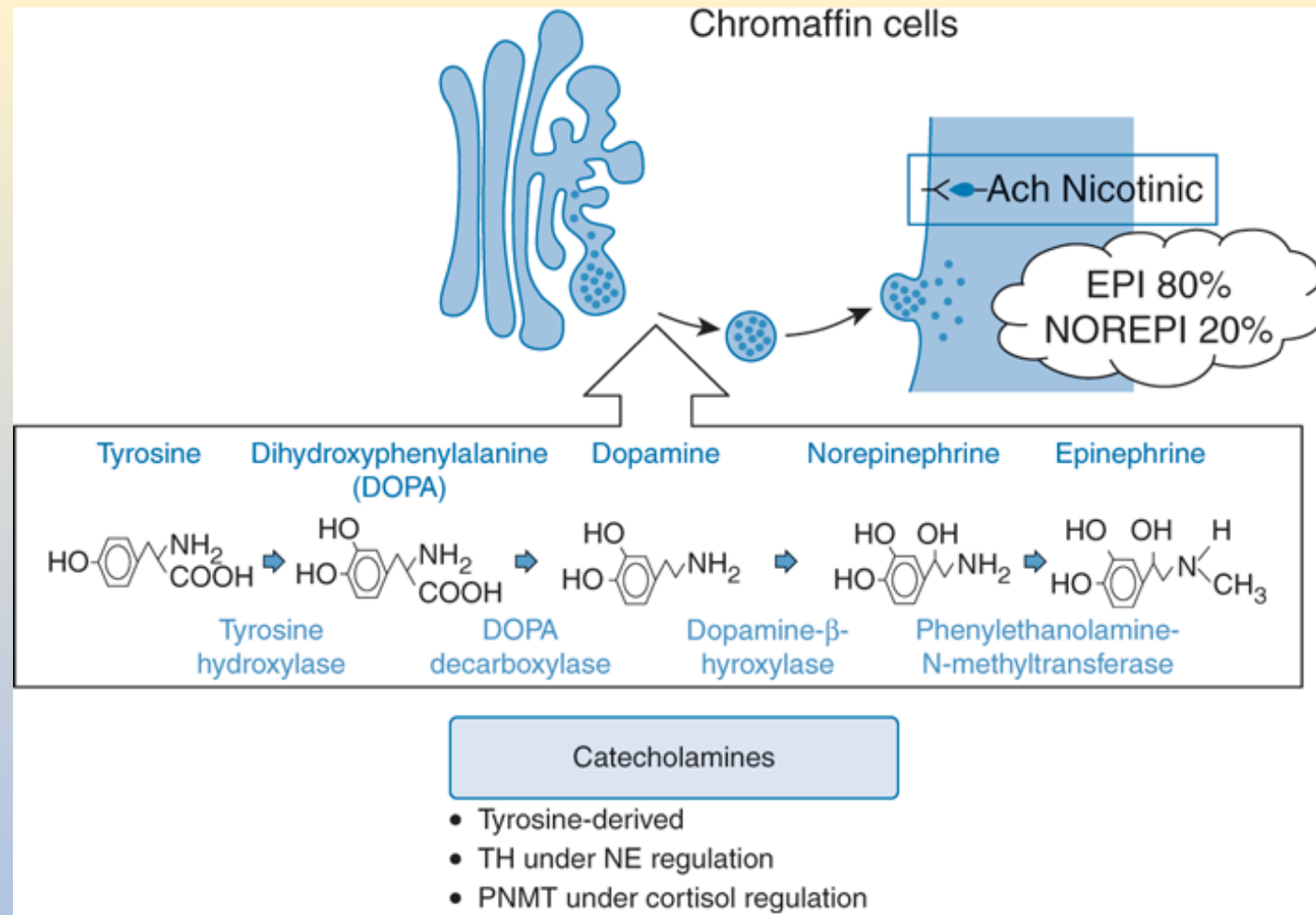
Pregangliové neurony sympatiku

acetylcholin

Sympatický nervový ganglion – dřeň

Cholinergní receptory chromafinných 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 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 – intersticiium
7. Modulace uvolnění NA vlastním NA přes $\alpha 2$ -AR (inhibice)
8. Transport k cílovým orgánům

Konstitutivní sekrece

- Spontánní
- Nezávislá na Ca^{2+}

Regulovaná sekrece

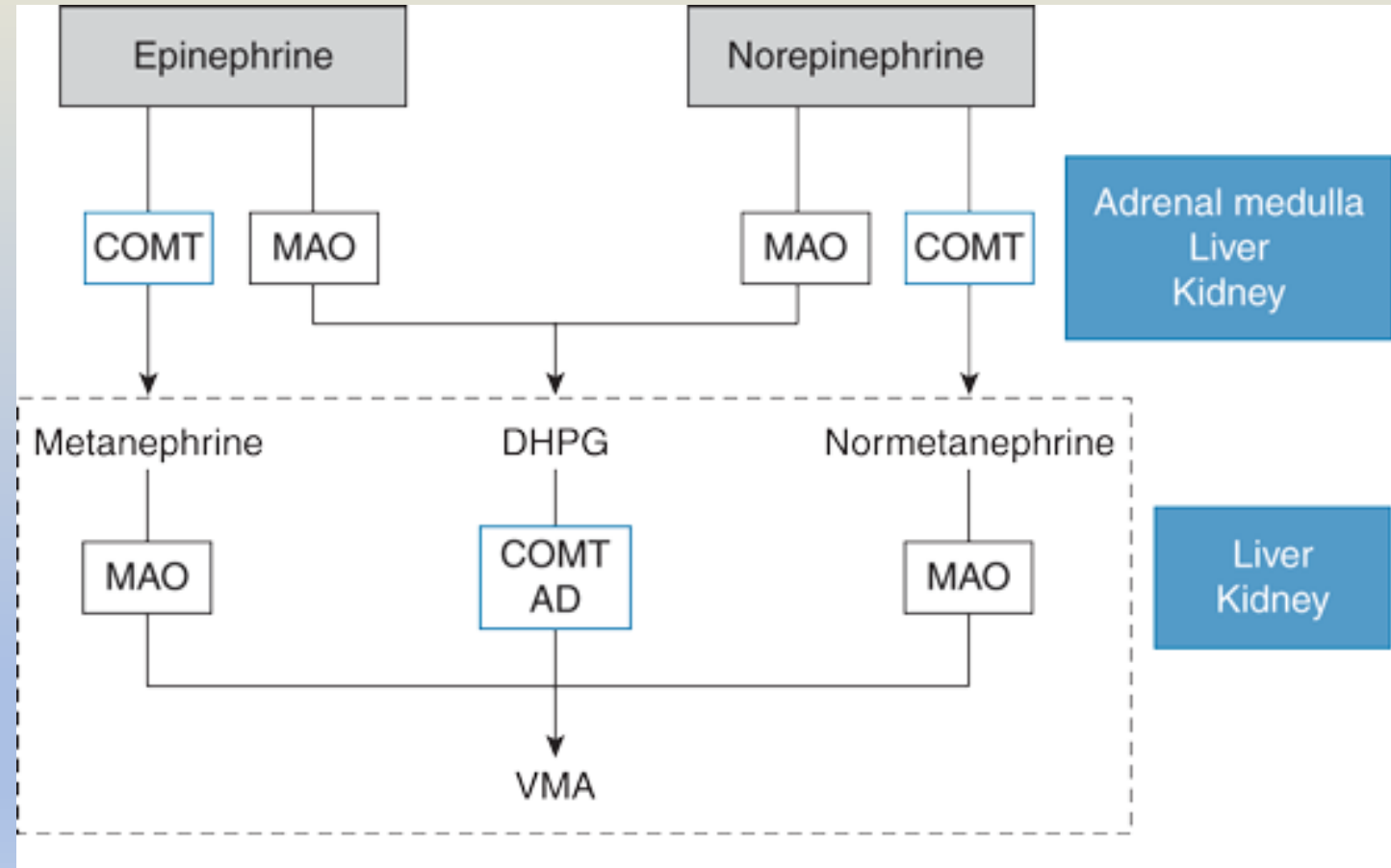
- Závislá na Ca^{2+}
- Složitý systém sortingu a „balení“

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
- 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
α 1-adrenergní α 1A, α 1B, α 1D	Převážně $G_{Q/11}$	Aktivace PLC α , aktivace PKC, zvýšení koncentrace intracelulárních Ca ²⁺ iontů	Noradrenalin > adrenalin >> (isoprenalin)
α 2-adrenergní α 2A, α 2B, α 2C	Převážně $G\alpha_i$ a G_0	Snížení aktivity AC (opačný účinek k β -AR). Aktivace K ⁺ IK, inhibice Ca ²⁺ IK. Aktivace PLC β nebo PLA ₂ .	Adrenalin = noradrenalin >> isoprenalin
β 1-adrenergní	$G\alpha_s$	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Isoprenalin > adrenalin = noradrenalin
β 2-adrenergní	$G\alpha_s$	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Isoprenalin > adrenalin >> noradrenalin
β 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 α_2 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

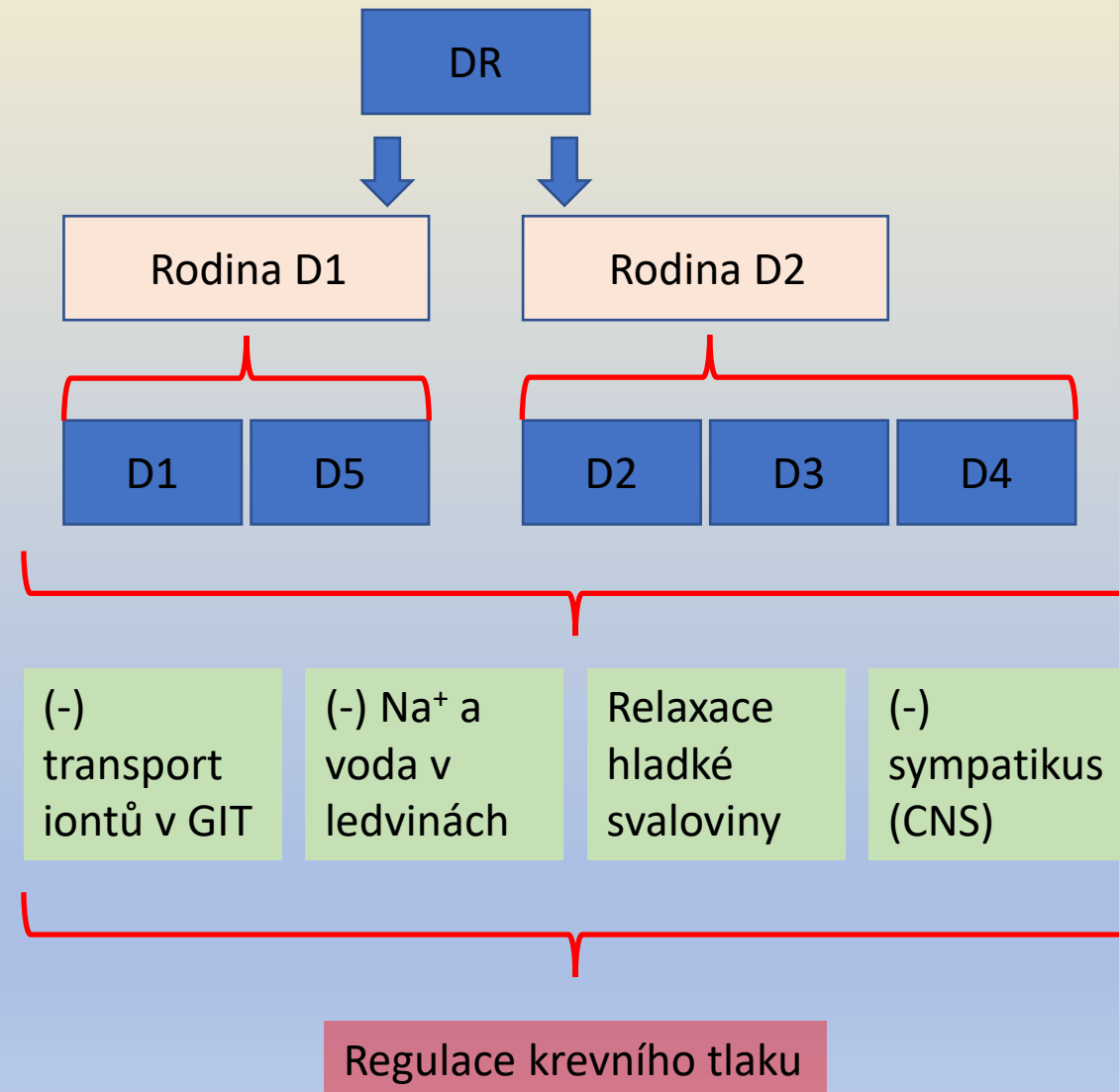
Klinický význam

- 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 inzulínu
- **Srdce**
 - (+) inotropie
 - (+) systolický TK
 - (0) diastolický TK



Chromogranin A a adrenomedulin (AMD)

Charakteristika

- Kyselý glykoprotein
 - Prekurzorový protein pro:
 - Vasostatin-1
 - Vasostatin-2
 - Pankreastatin
 - Catestatin
 - Parastatin
 - Chromafinní buňky AM
 - β -buňky pankreatu
 - Paraganglia
 - ECL buňky
- 
- ```
graph LR; V1[Vasostatin-1] --> eNOS[eNOS]; V2[Vasostatin-2] --> eNOS;
```

## Funkce a význam

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

## 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

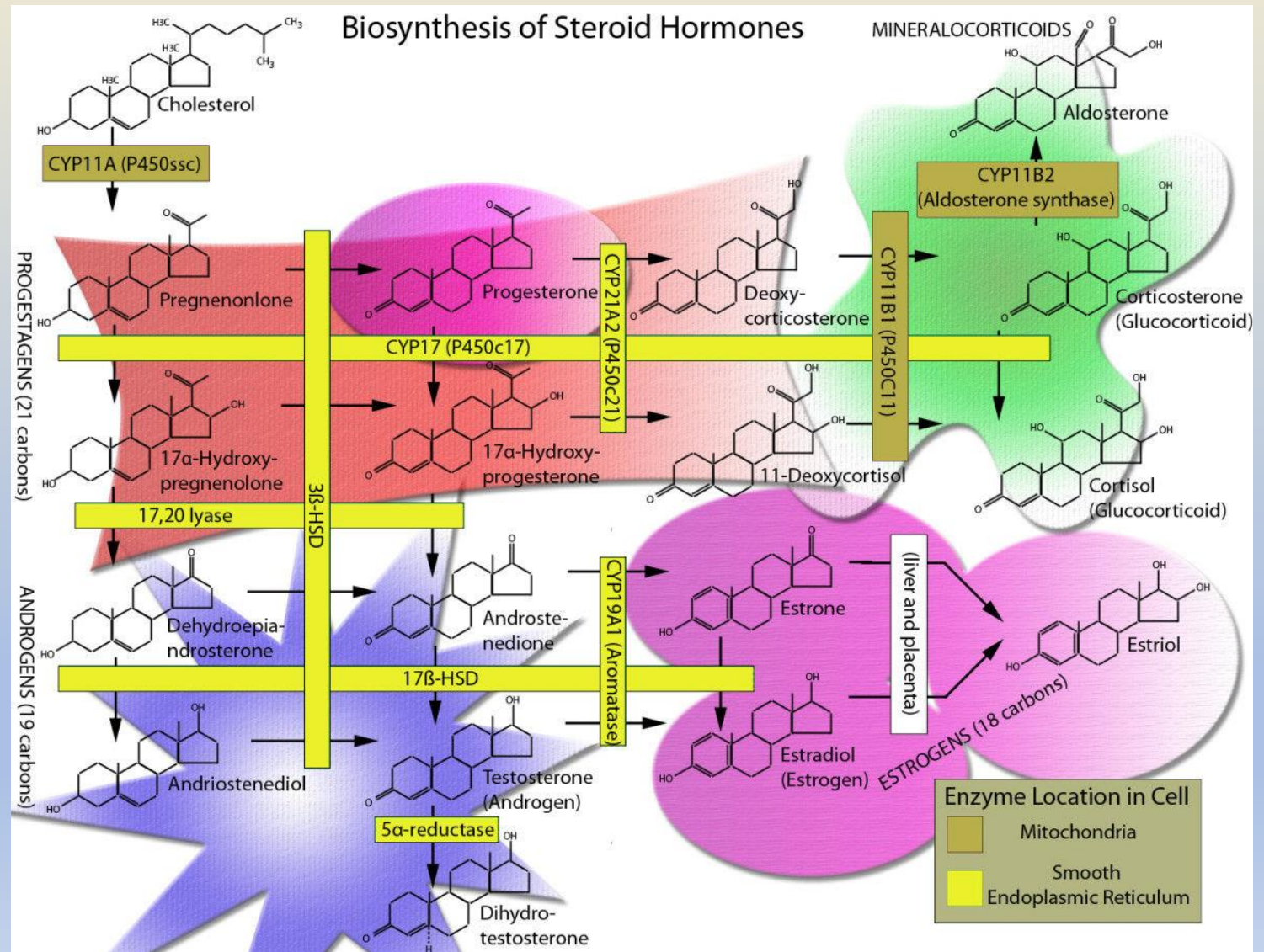
STAR (STeroid Acute Regulatory) proteiny

- 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  $\mu\text{g}/\text{den}$ )

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

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



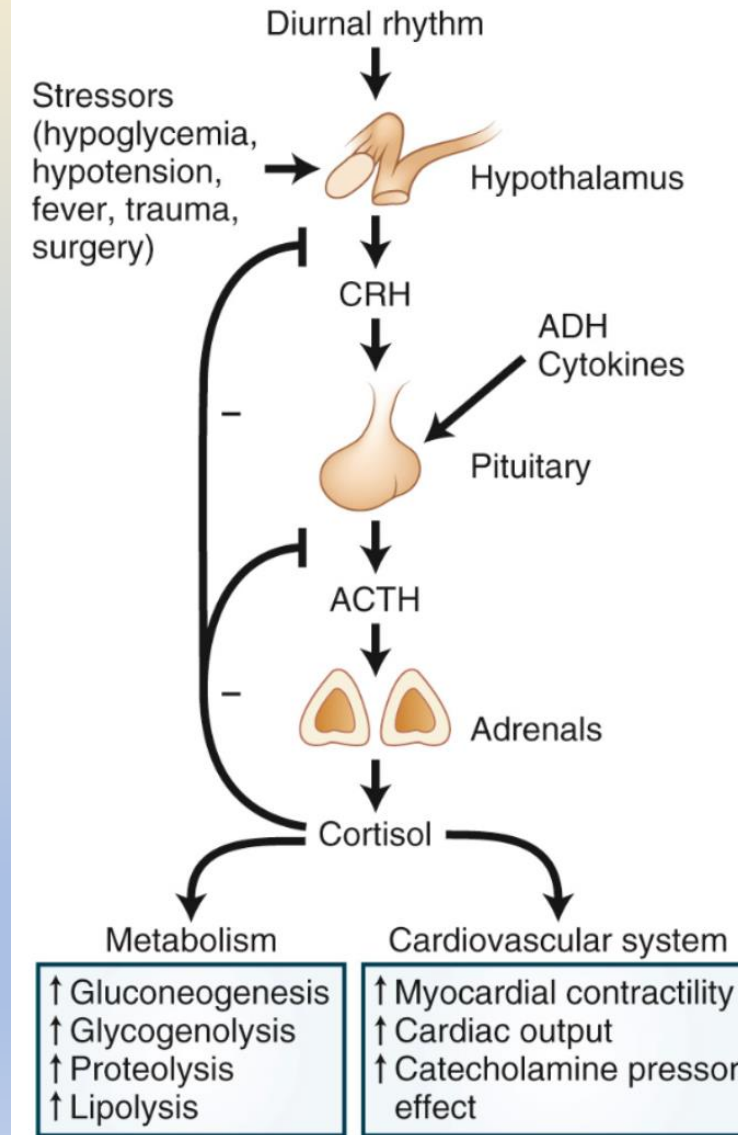
# Regulace syntézy a sekrece

## Glukokortikoidy

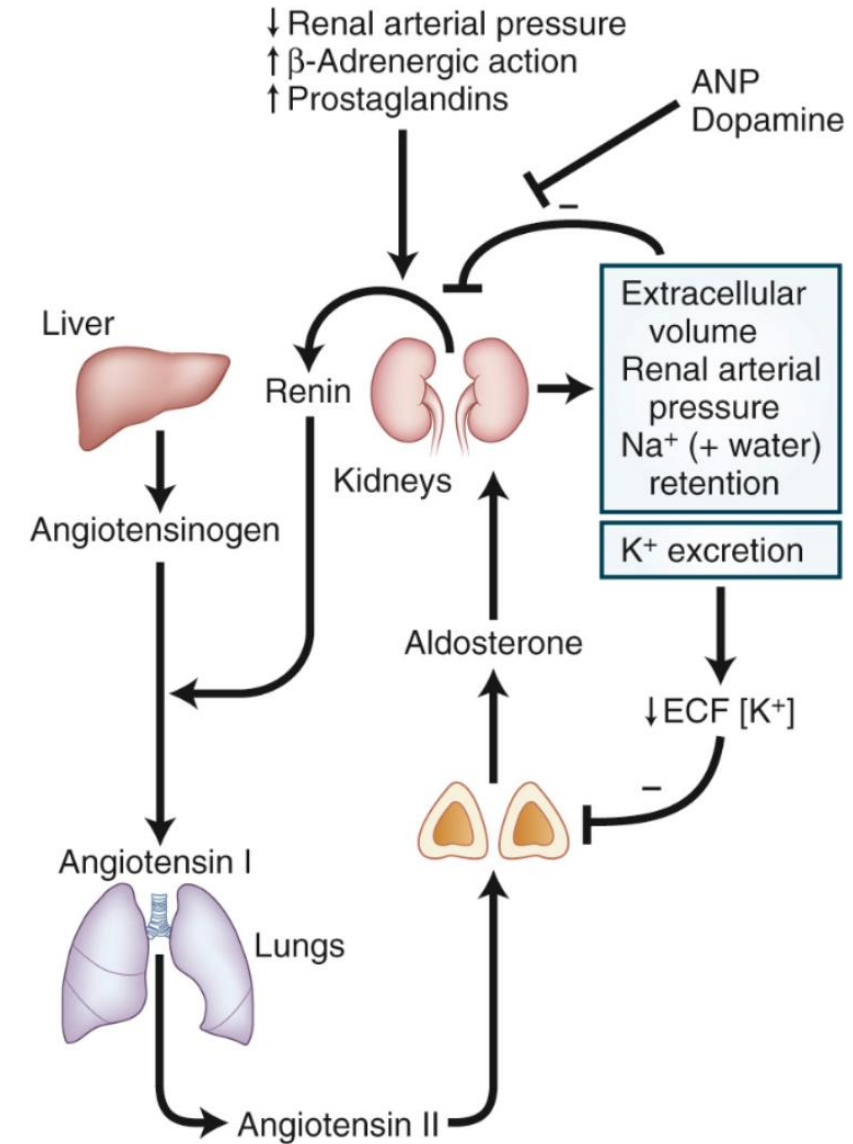
- ACTH –  $G\alpha_s$  - aktivace AC a PAK
- Fosforylace cholesterol ester hydrolázy
- Zvýšení dostupnosti cholesterolu
- Zvýšení syntézy STAR

## 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



A Regulation of cortisol secretion



B Regulation of aldosterone secretion



# Metabolismus glukokortikoidů

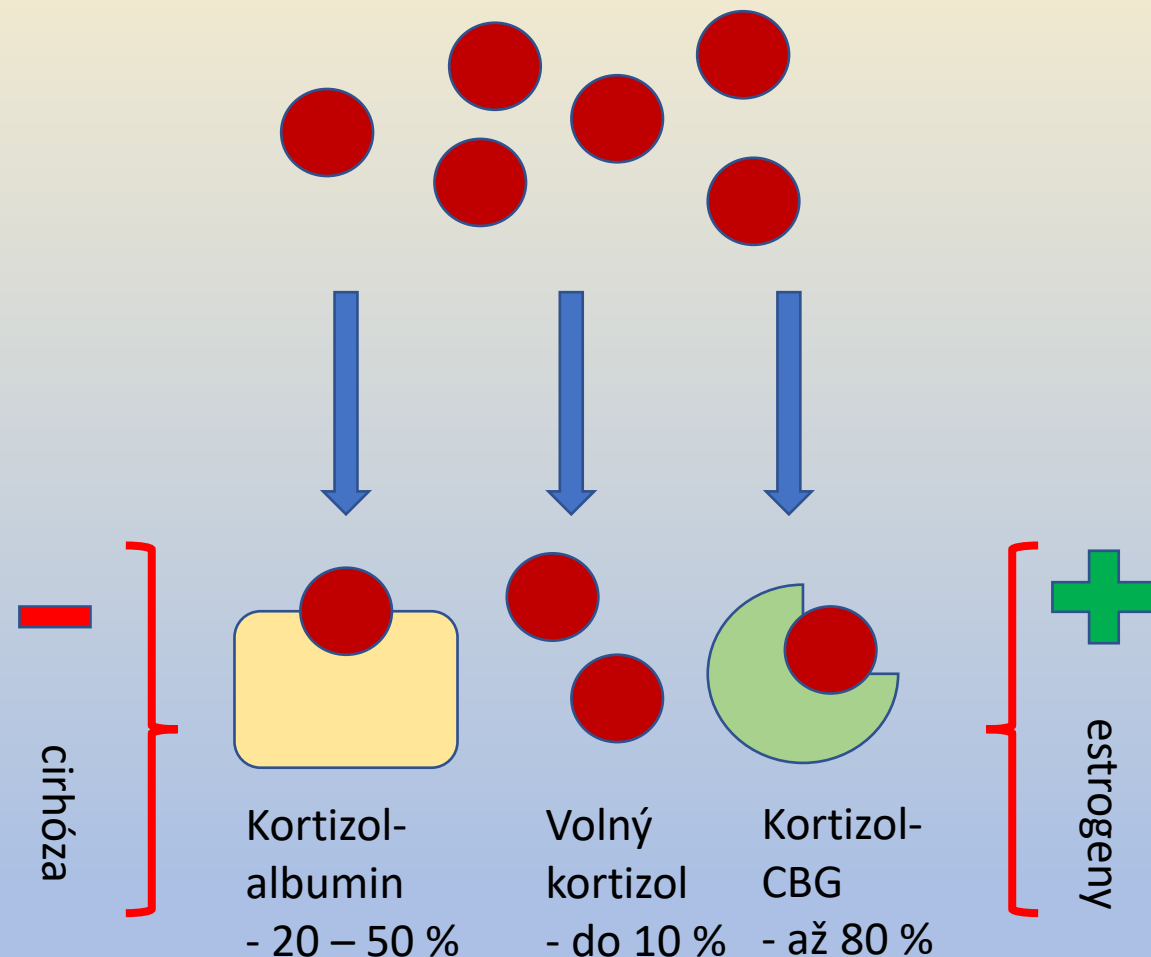
- Lipofilní
  - Konjugáty
  - Vazba na proteiny CBG (transcortin, kortizol-vázající globulin) a albumin
- Poločas 70 – 90 min

## Detoxikace, eliminace

- 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 (konverze kortizolu na kortizon)
  - Tubulární systém



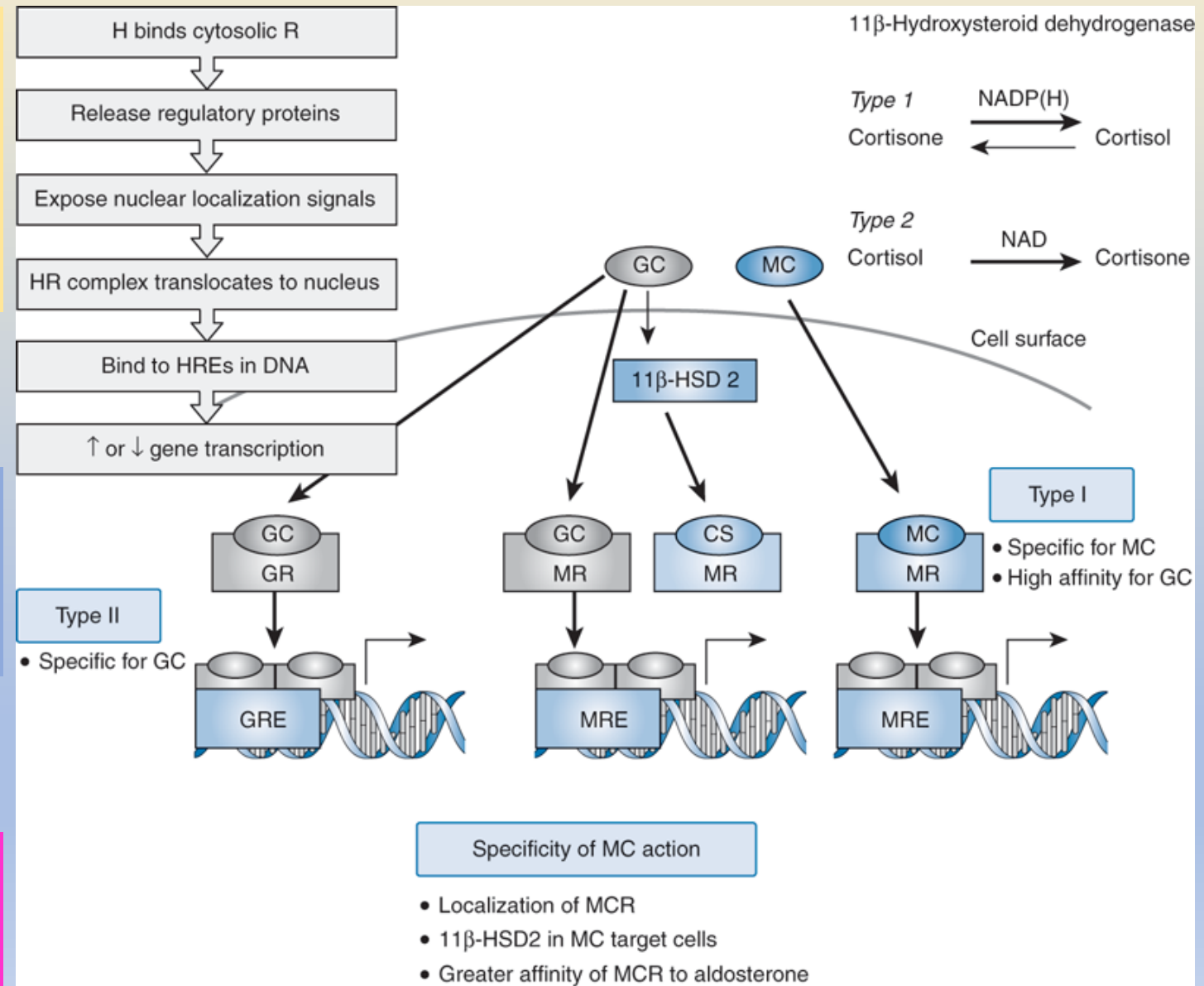
**Konverze kortizolu na kortizon je zásadní pro prevenci vazby kortizolu na mineralokortikoidní receptor.**

# 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

| 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:

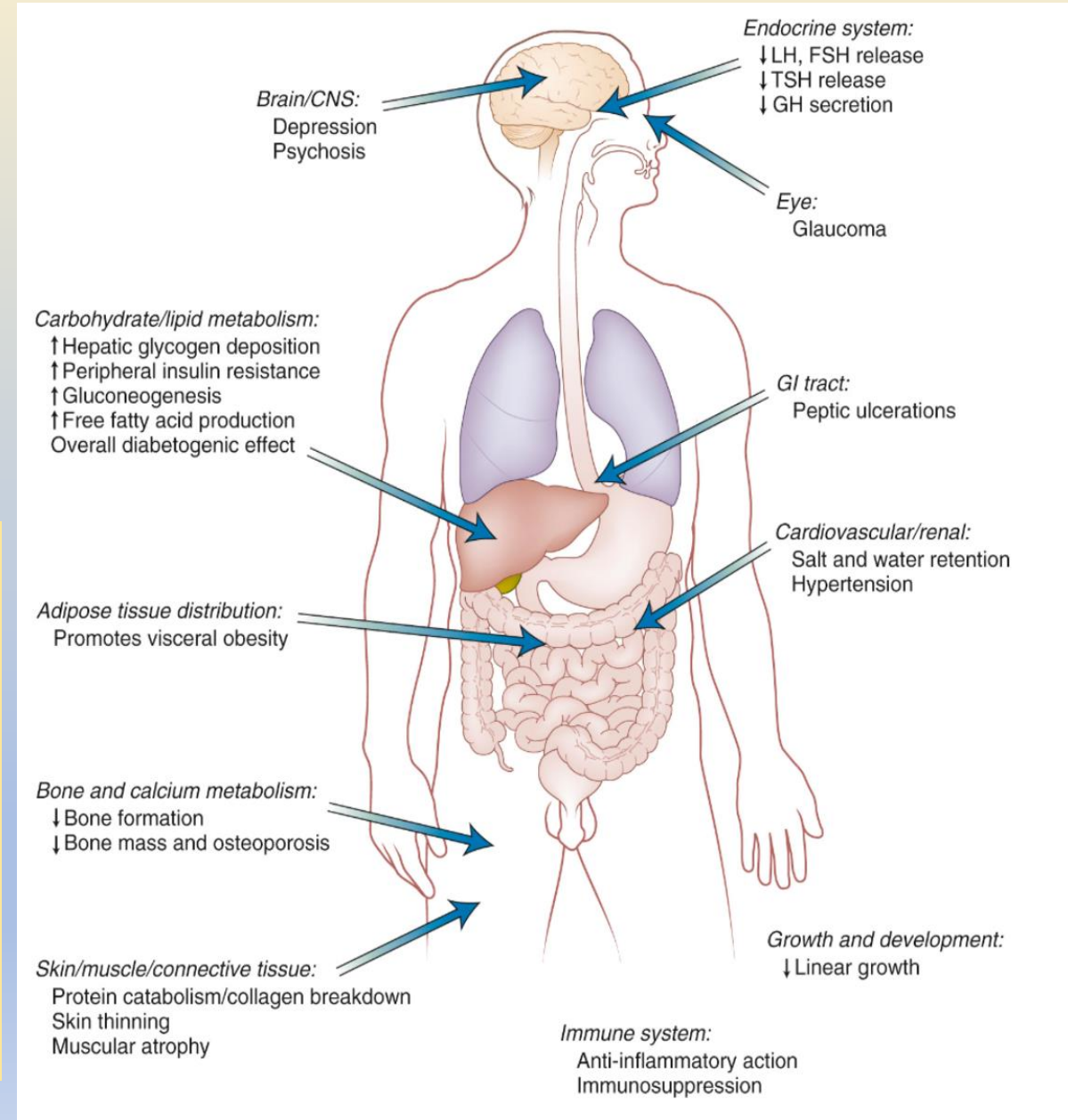
- Zvýšení senzitivity ke katecholaminům ( $\alpha_2$ -AR)
- Zvýšení senzitivity k angiotenzinu II
- Inhibice NO-zprostředkované vazodilatace
- Stimulace syntézy angiotenzinogenu
- V závislosti na aktivitě HSD11B2 zvýšení retence  $\text{Na}^+$  v distálním tubulu a zvýšení exkrece  $\text{K}^+$
- Zvýšení 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 diferenciaci monocytů do makrofágů
- Inhibice syntézy imunoglobulinů a cytokinů
- Inhibice sekrece histaminu a serotoninu ze žírných buněk
- Inhibice syntézy prostaglandinů (cytoplazmatická fosfolipáza A2)

Zvýšení krevního tlaku

Protizánětlivé a  
imunosupresivní účinky



# 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

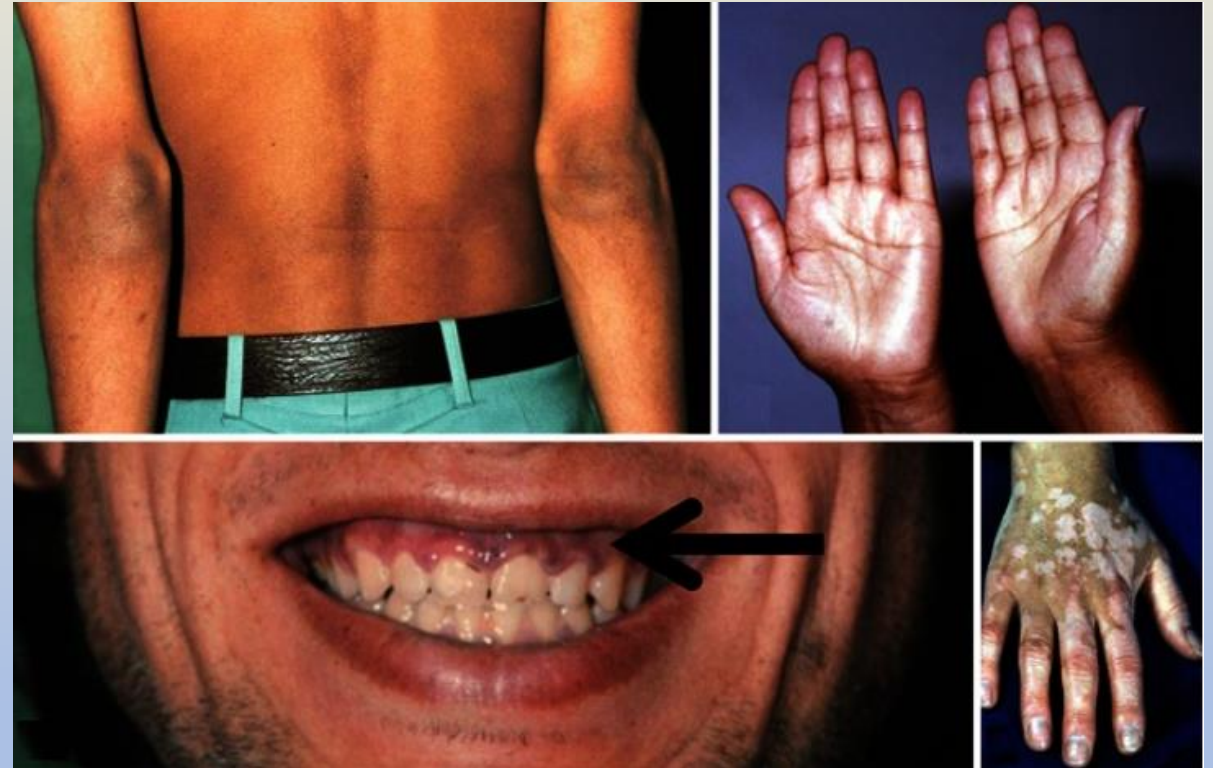
**Glukokortikoidy se vyznačují nejen glukokortikoidní, ale také mineralokortikoidní aktivitou a schopností zpětnovazebně ovlivnit osu CRH-ACTH-GC**



# Glukokortikoidy – klinické aspekty

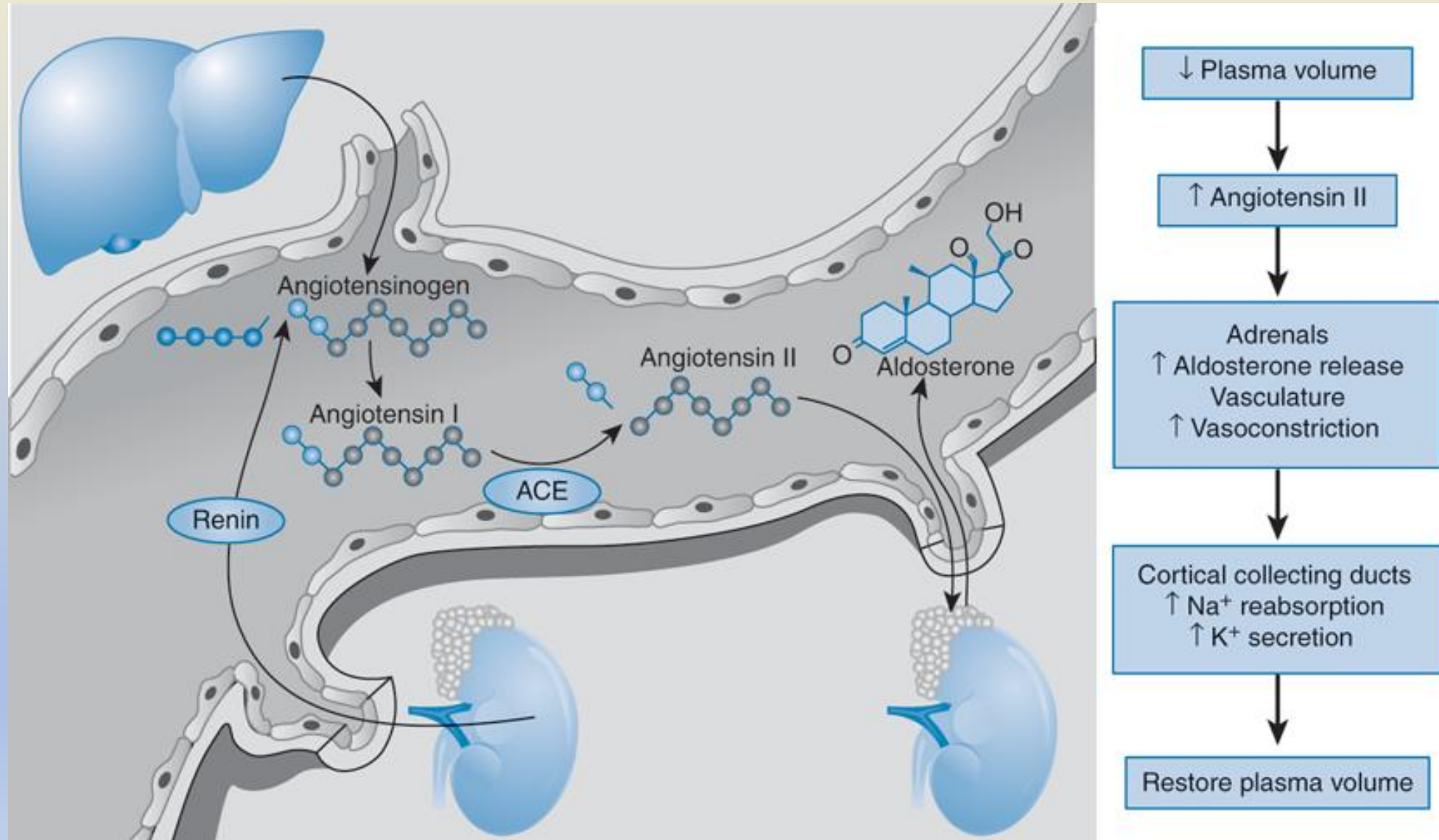


Cushingův syndrom



Addisonova choroba

# Mineralokortikoidy – regulace sekrece aldosteronu





# Účinky mineralokortikoidů

## Receptory

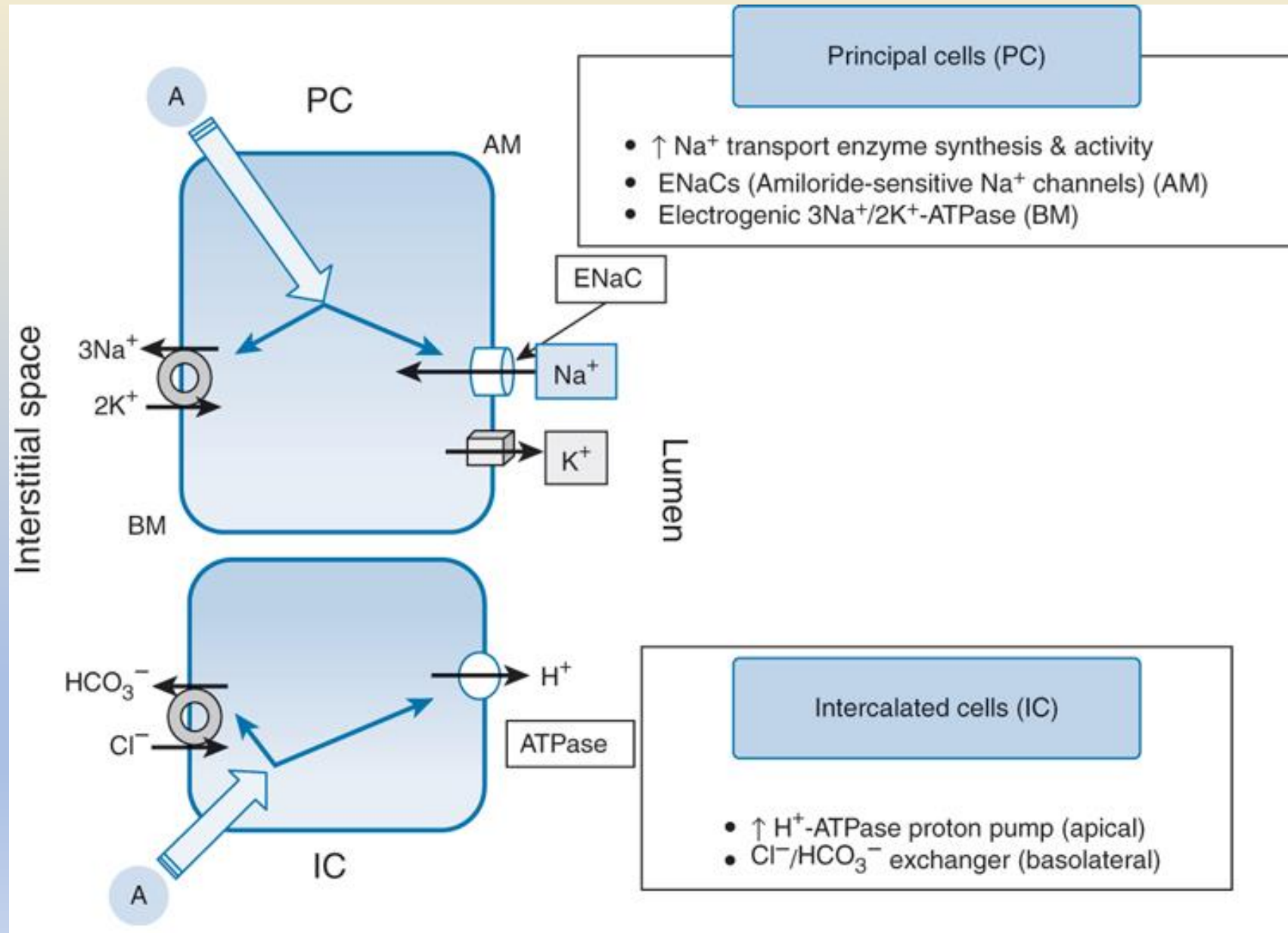
- Omezená distribuce
- Keratinocyty
- Neurony (CNS)
- Myocyty
- Buňky hladké svaloviny velkých cév

## 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

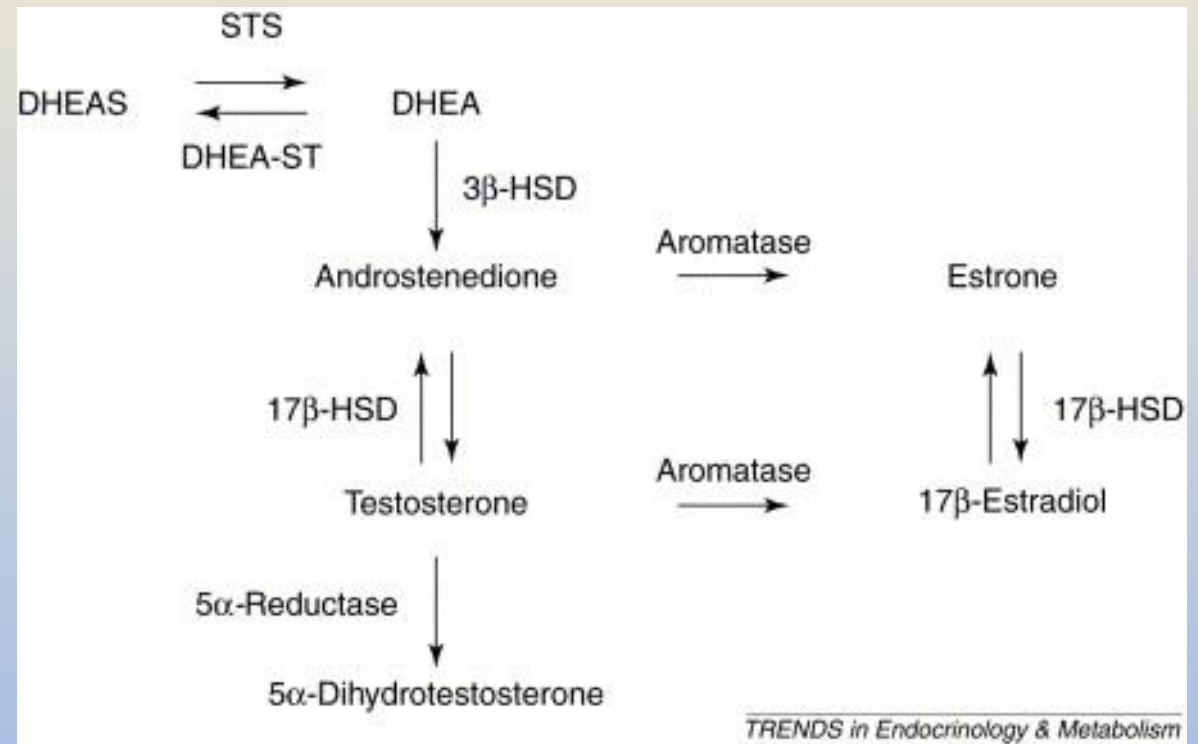


# Androgeny nadledvin

- 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 vaječníků 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 lipoidní 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 😊

# Poznámka - 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

