

# Osa CRH-ACTH-nadledviny

# 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, neurogenní 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- $\alpha$  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

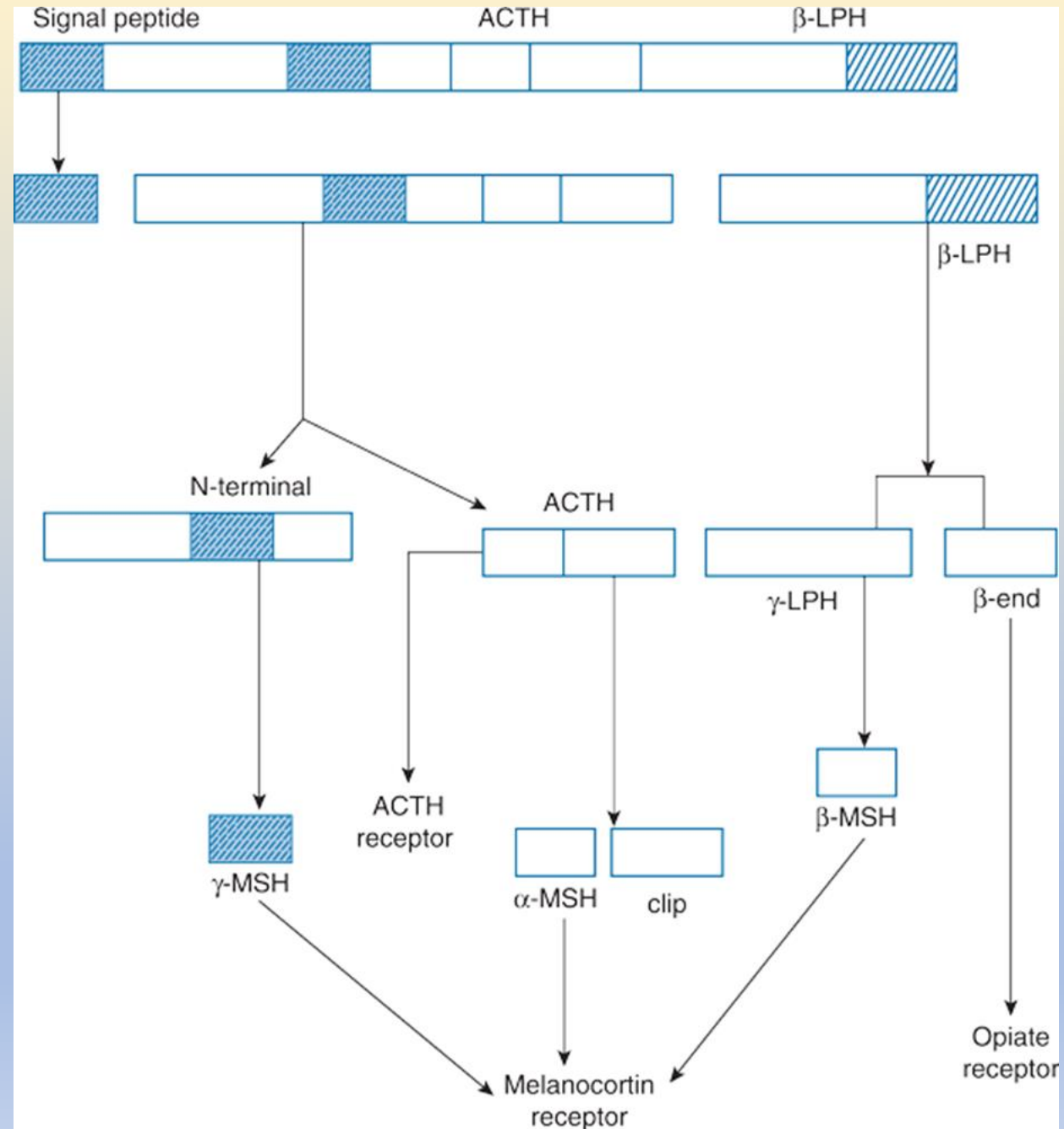
dlouhý transkript se vznikem produktů regulujících energetický metabolismus

### 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, $\beta$ -LPH, $\gamma$ -LPH

- MC1R
- Parakrinní regulace (melanocyty, keratinocyty)

## Regulace chuti k jídlu – $\alpha$ -MSH

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

## Imunitní funkce – $\alpha$ -MSH

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

## Analgesie – $\beta$ -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

$\alpha$ -MSH:	Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
$\beta$ -MSH:	Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp
$\gamma$ -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

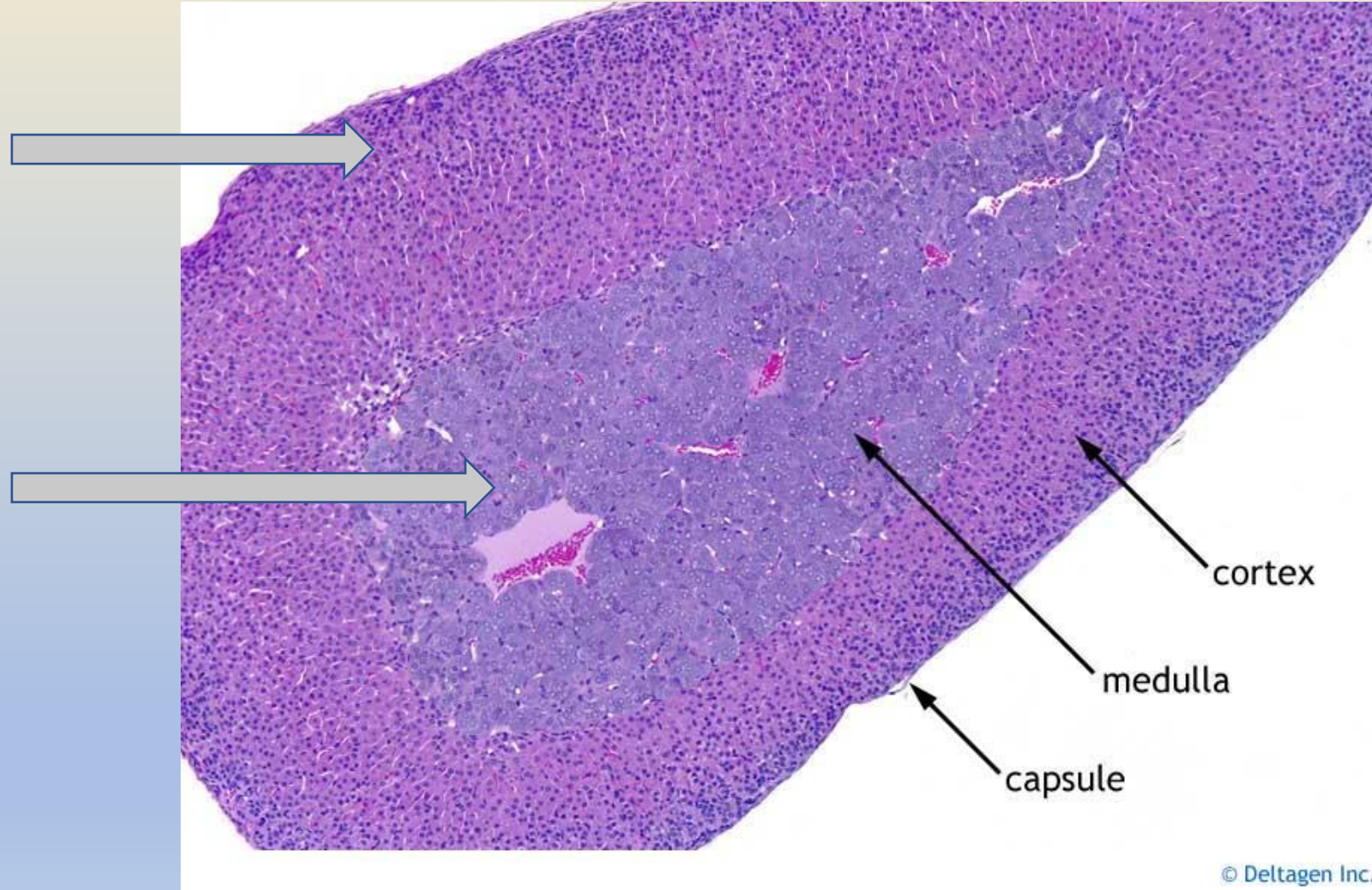
Dřeň nadledvin

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

Kortikomedulární portální systém

Funkce

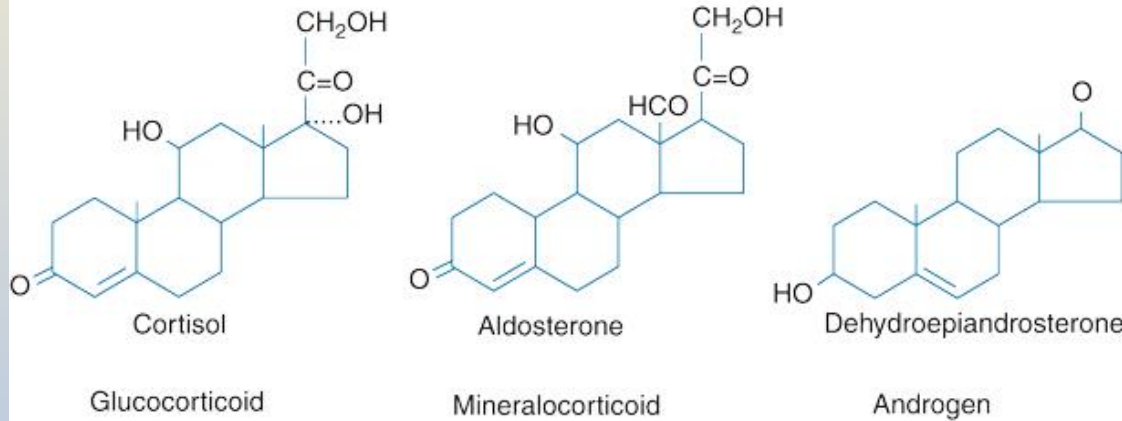
- Stresová odpověď
- Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ECT
- Krevní tlak



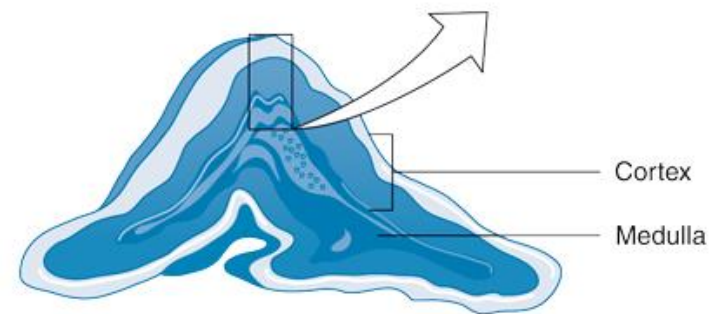
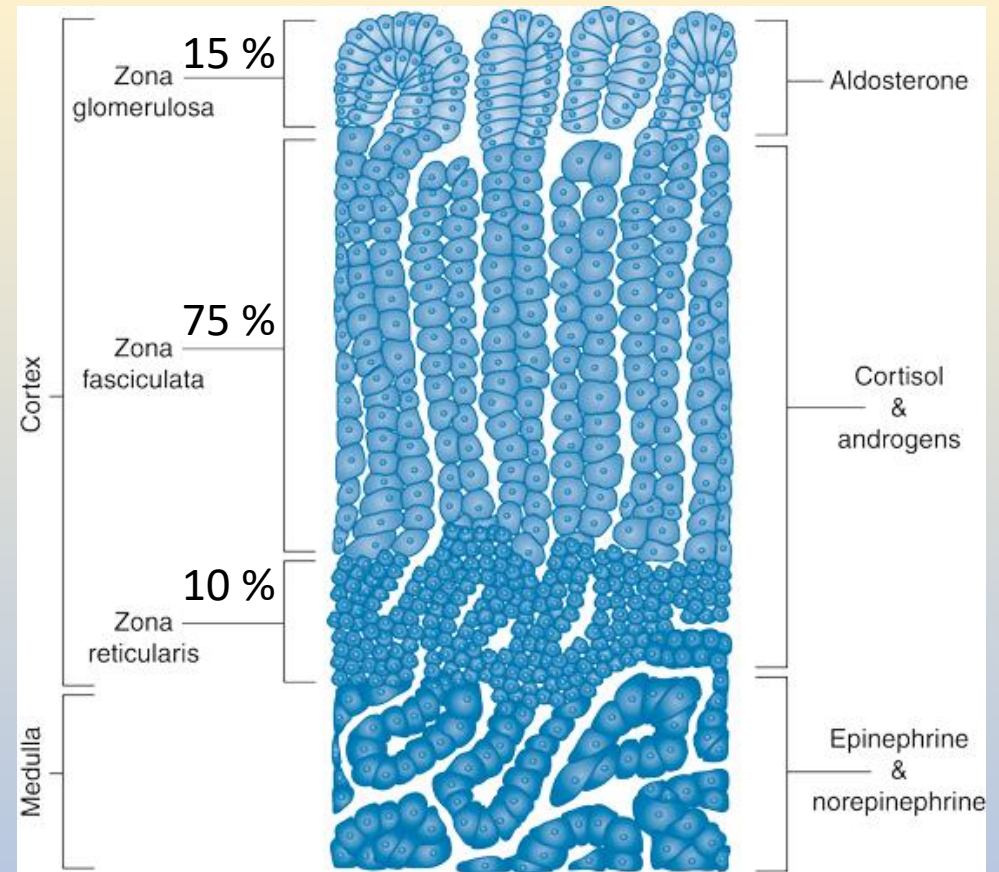
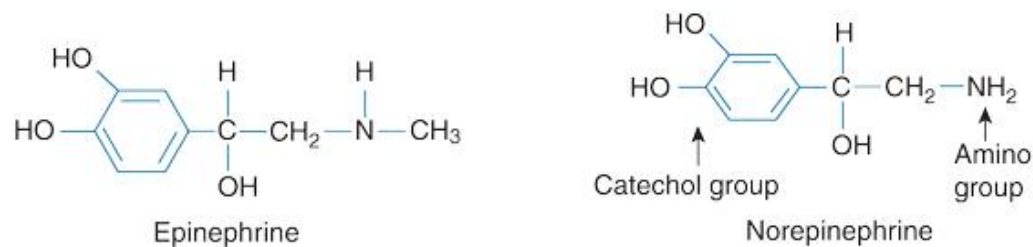


# Hormony nadledvin

## Adrenal cortex (steroid) hormones



## Adrenal medulla hormones (Catecholamines)



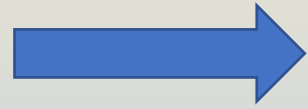
ER

Lipidové kapénky

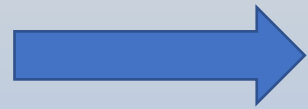
Funkční architektura nadledvin umožňuje transport steroidních hormonů do dřeně, a tím ovlivňuje aktivitu enzymů zapojených v syntéze katecholaminů.

# Dřeň nadledvin

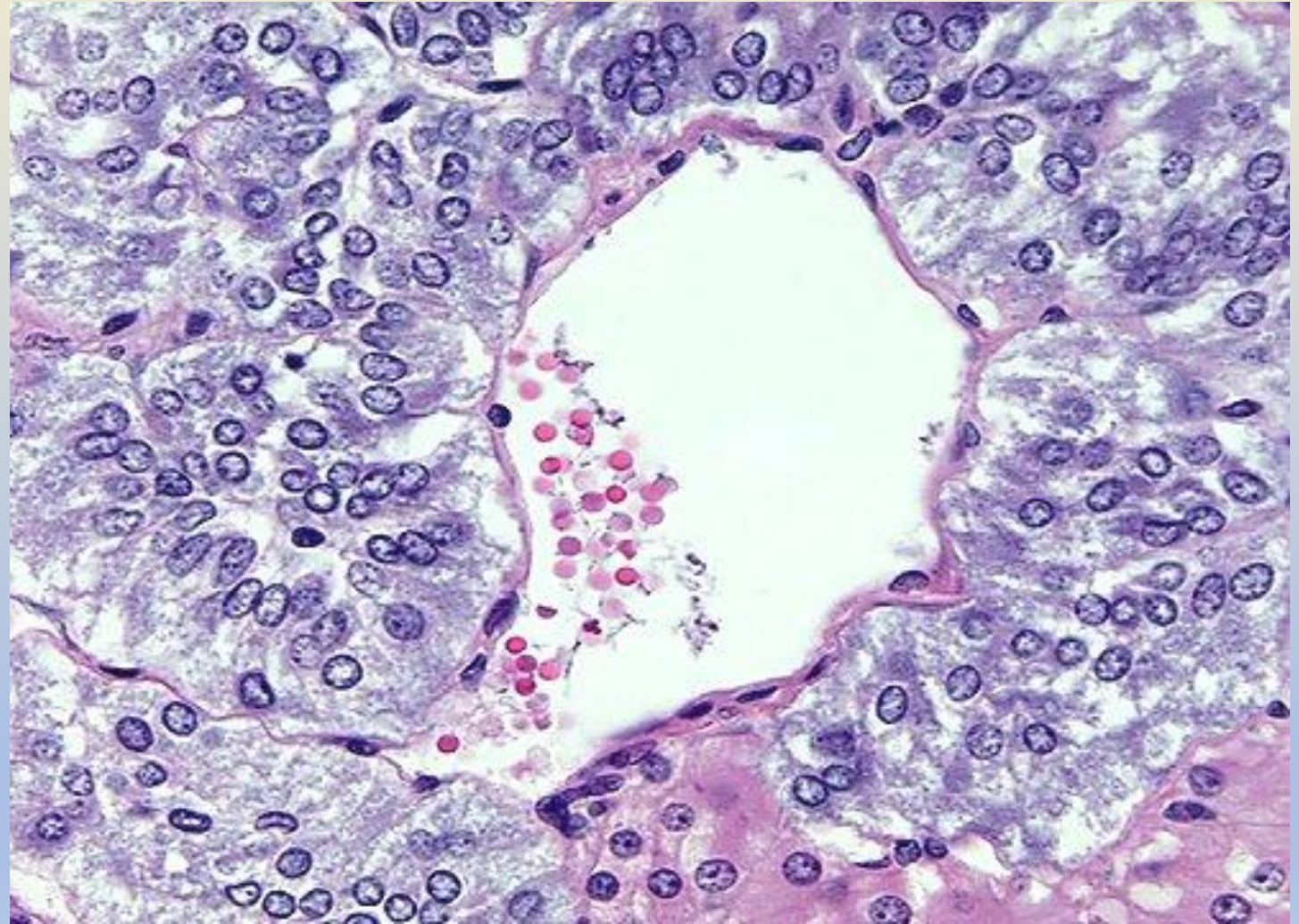
Buňky secernující adrenalin  
(90 %)



Buňky secernující noradrenalin  
(10 %)



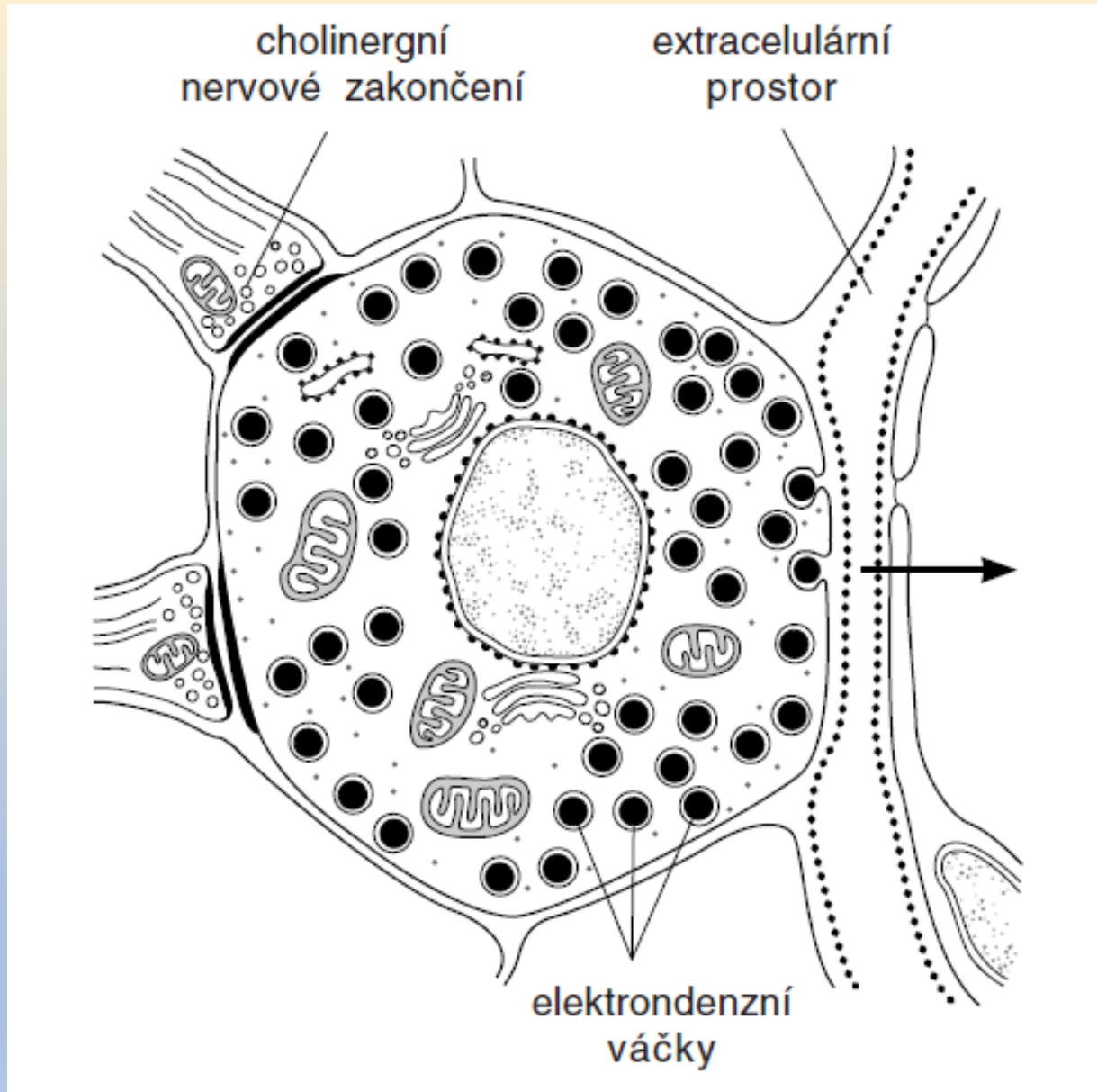
Buňky secernující dopamin  
(?)



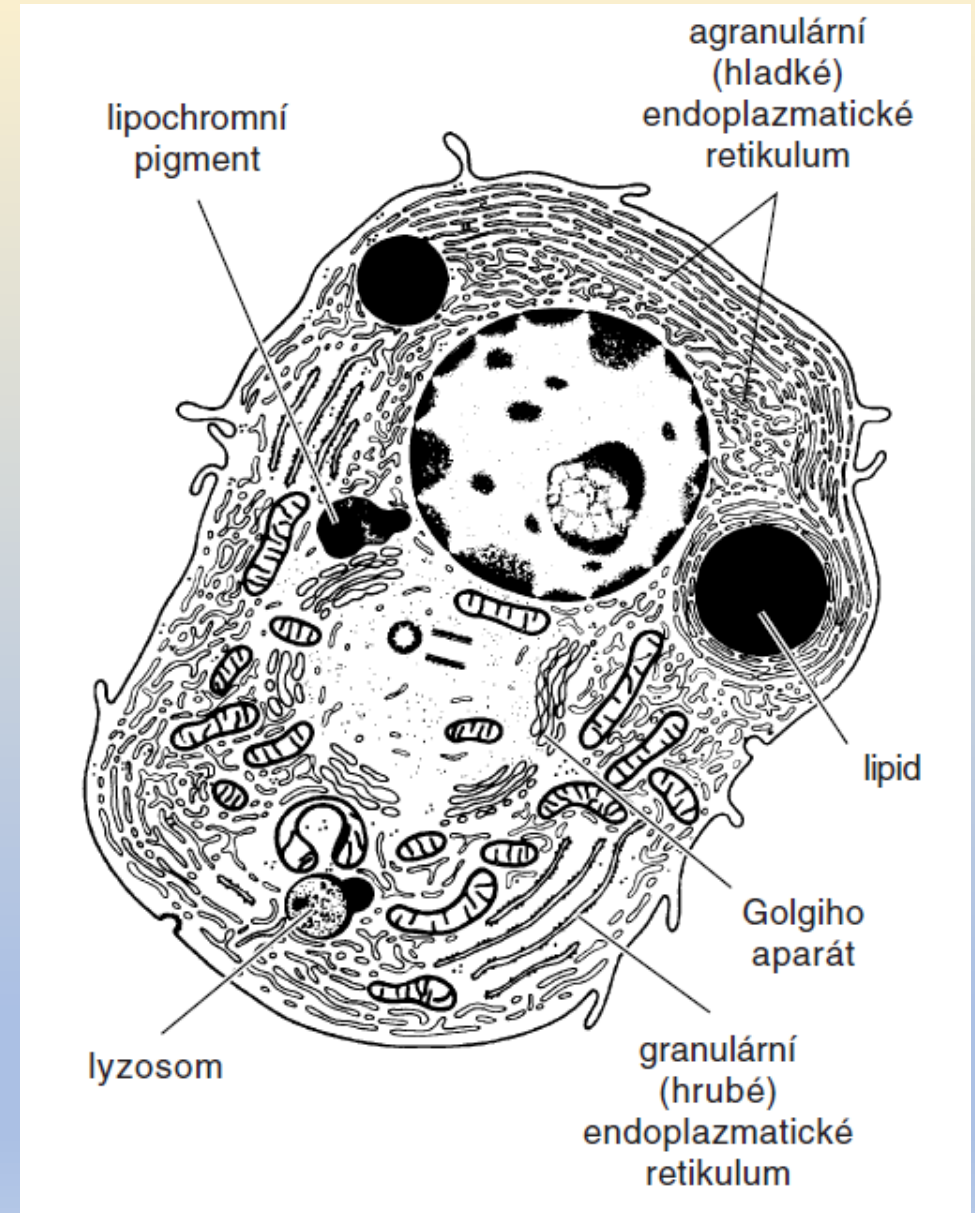
Sekreční vezikula obsahují kromě katecholaminů také ATP, neuropeptidy – adrenomedulin, ACTH, VIP, vápník, hořčík a chromograniny.



Dřeň - NA



Kůra



# Dřeň nadledvin

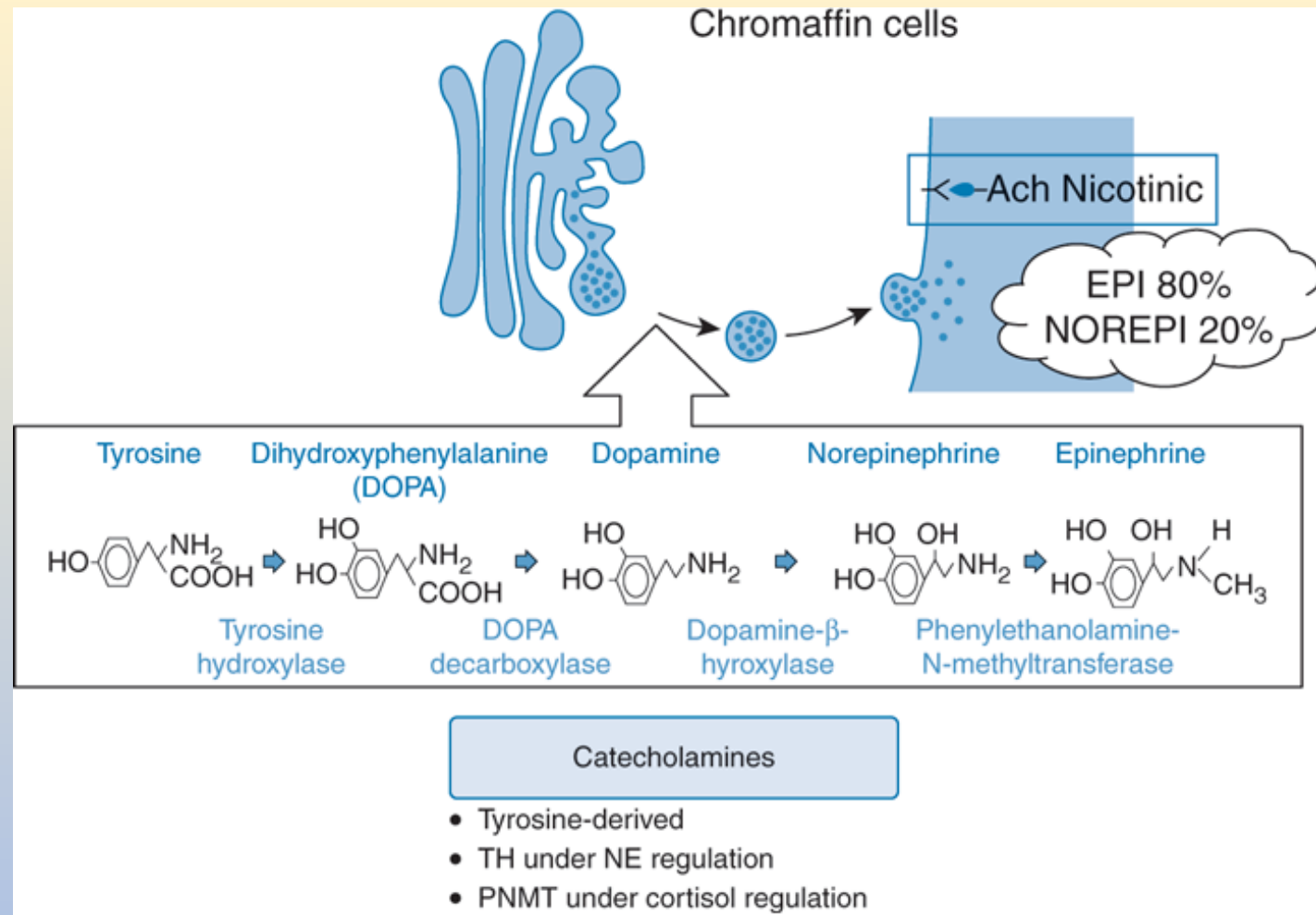
Pregangliové neurony sympatiku

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  $\text{Na}^+$  iontů a depolarizace
3. Aktivace napěťově řízených  $\text{Ca}^{2+}$  iontových kanálů
4. Influx  $\text{Ca}^{2+}$  iontů
5. S napěťově 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

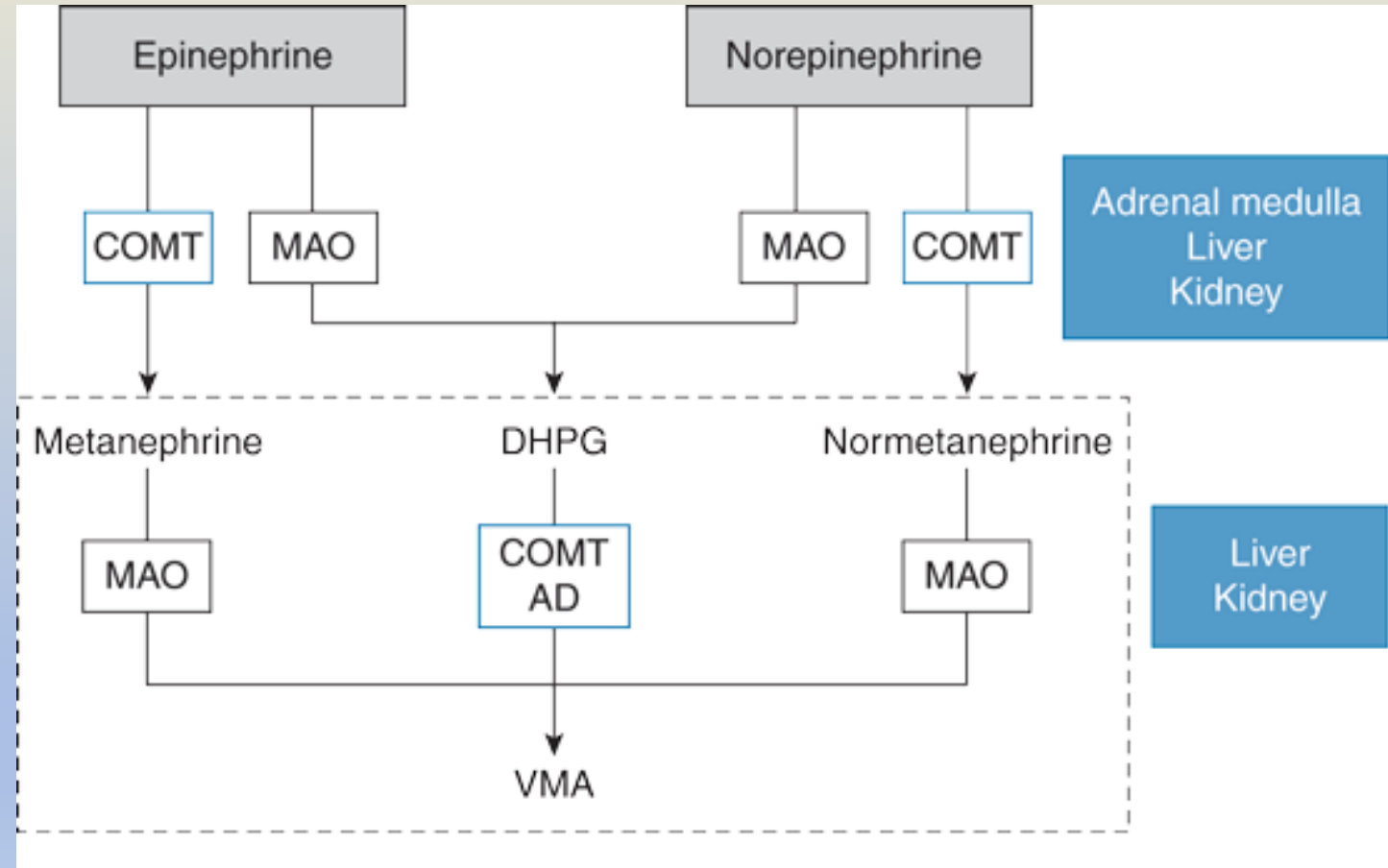
- Závislá na  $\text{Ca}^{2+}$
- Složitý systém sortingu a „balení“

# 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

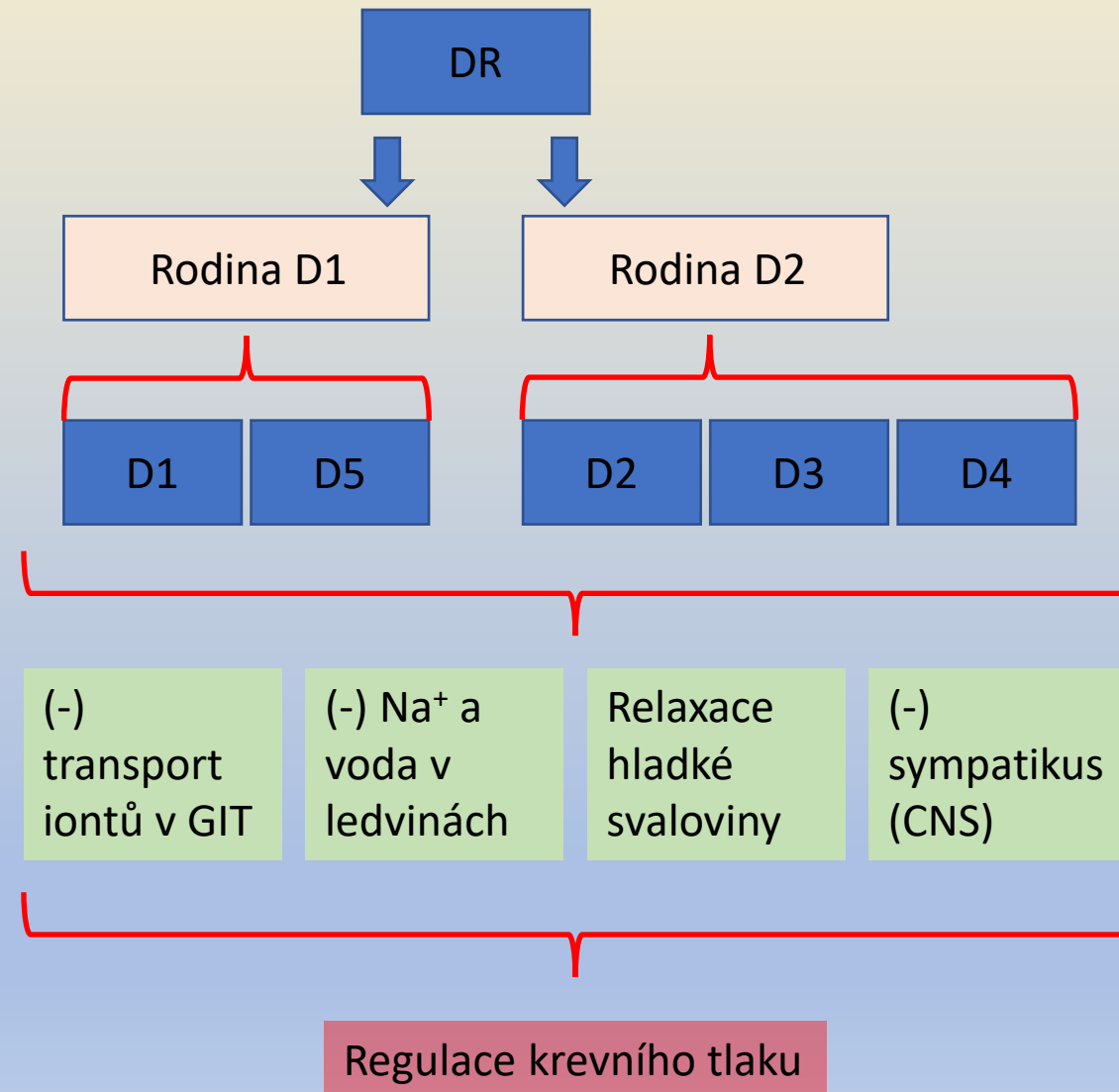
## Klinický význam

- 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 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
  - $\beta$ -buňky pankreatu
  - Paraganglia
  - ECL buňky
- 
- A blue arrow points from the text 'Vasostatin-1' and 'Vasostatin-2' to the text 'eNOS', indicating that these substances are precursors for eNOS.

## Funkce a význam

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

## 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

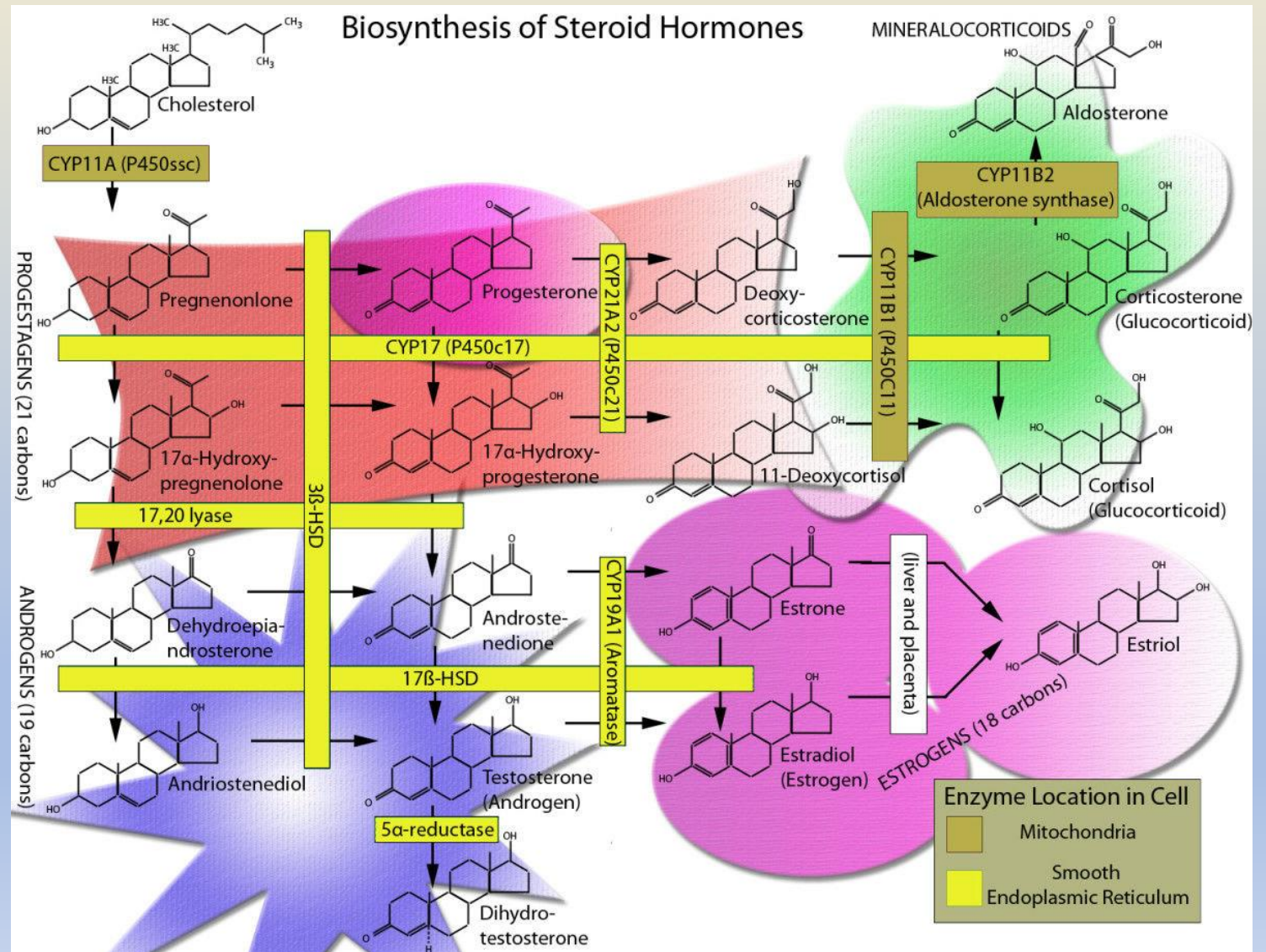
STAR (STeroid Acute Regulatory) proteiny

- 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.**



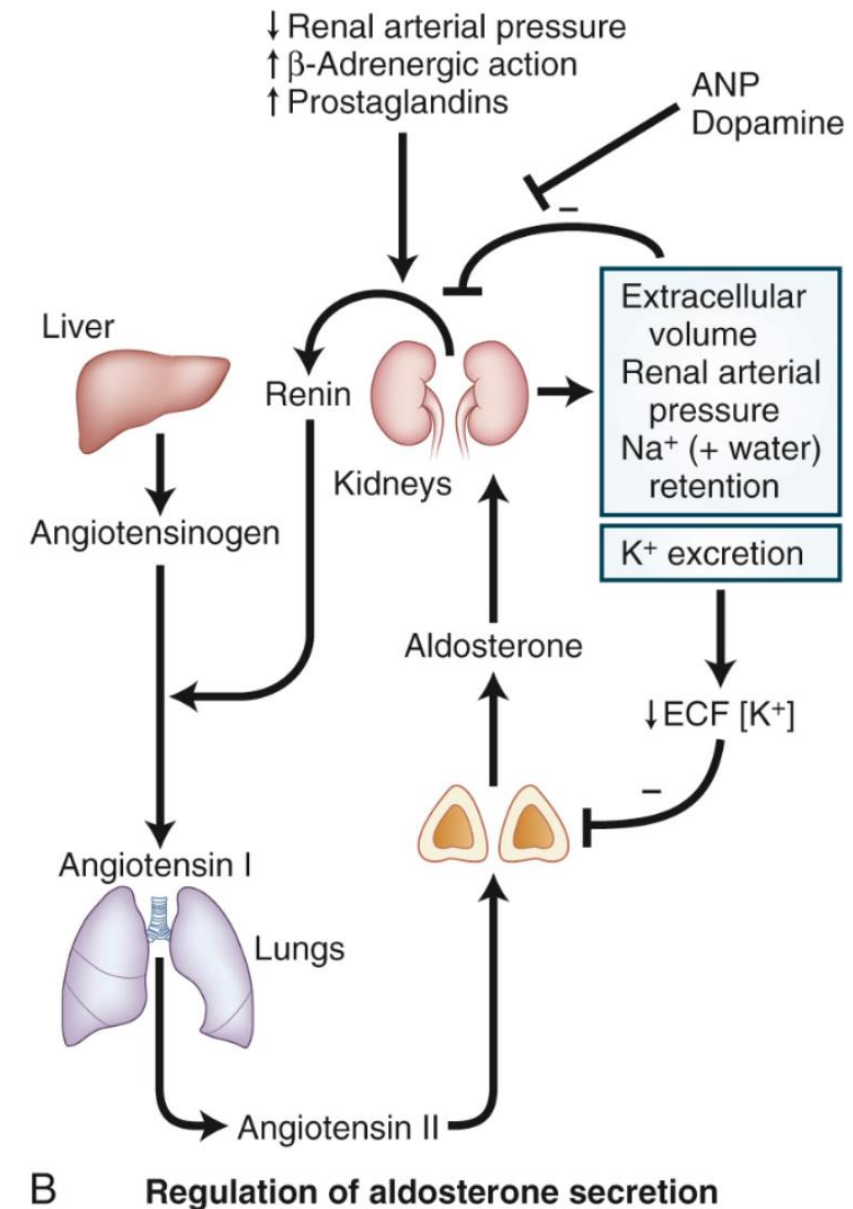
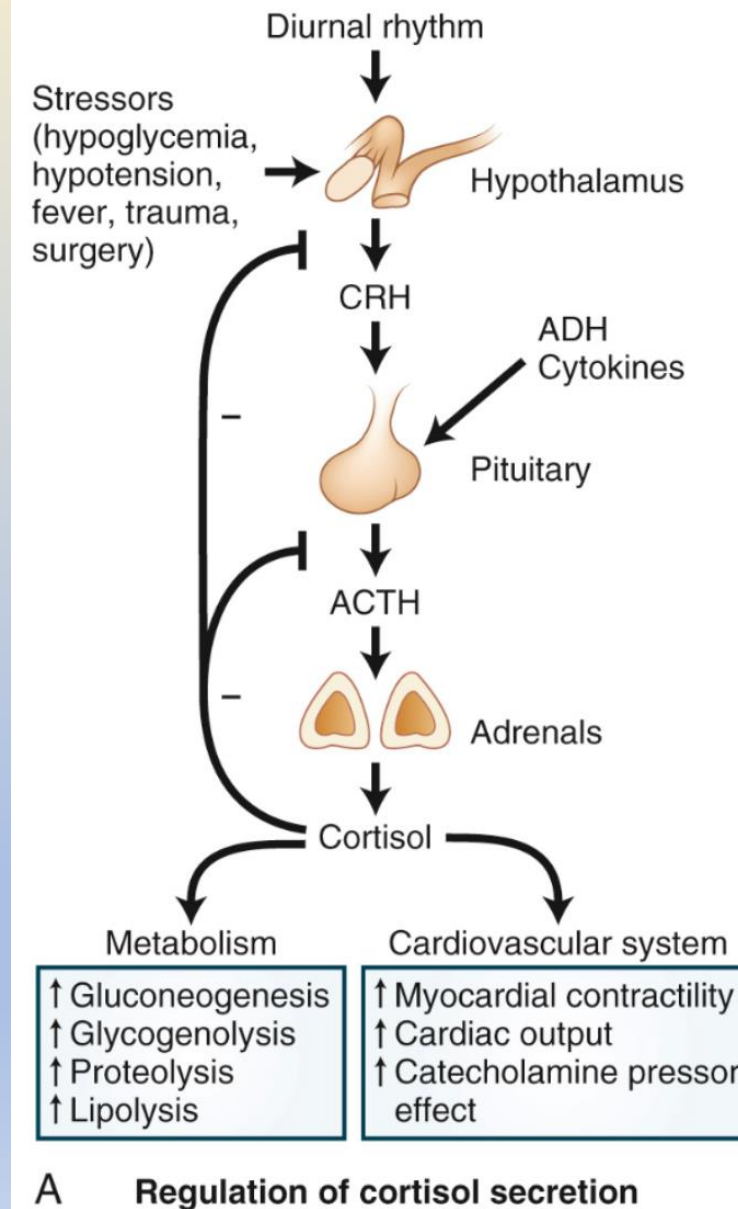
# Regulace syntézy a sekrece

## 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





# Metabolismus glukokortikoidů

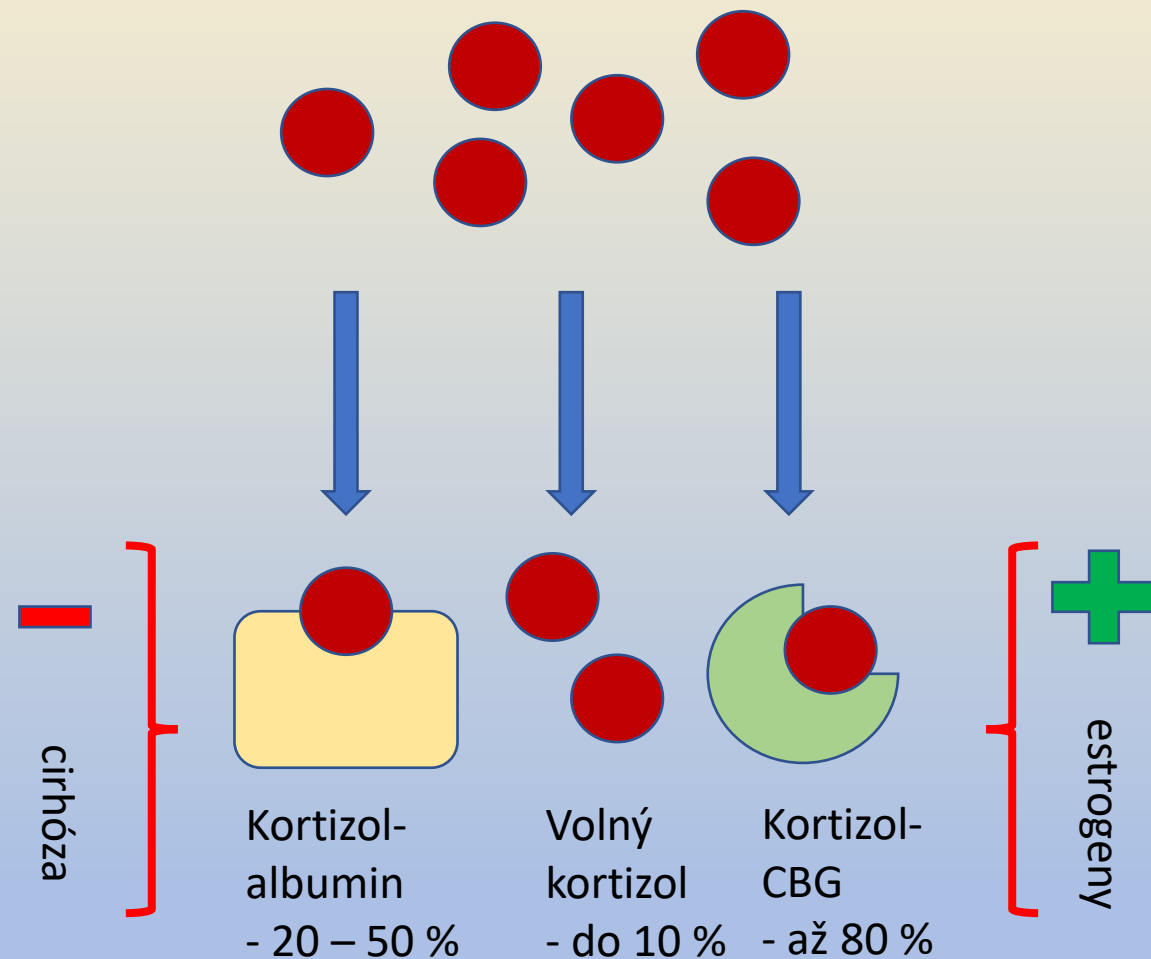
- Lipofilní
  - Konjugáty
  - Vazba na proteiny CBG (transcortin, kortizol-vázající globulin) a albumin
- Poločas 70 – 90 min

## 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



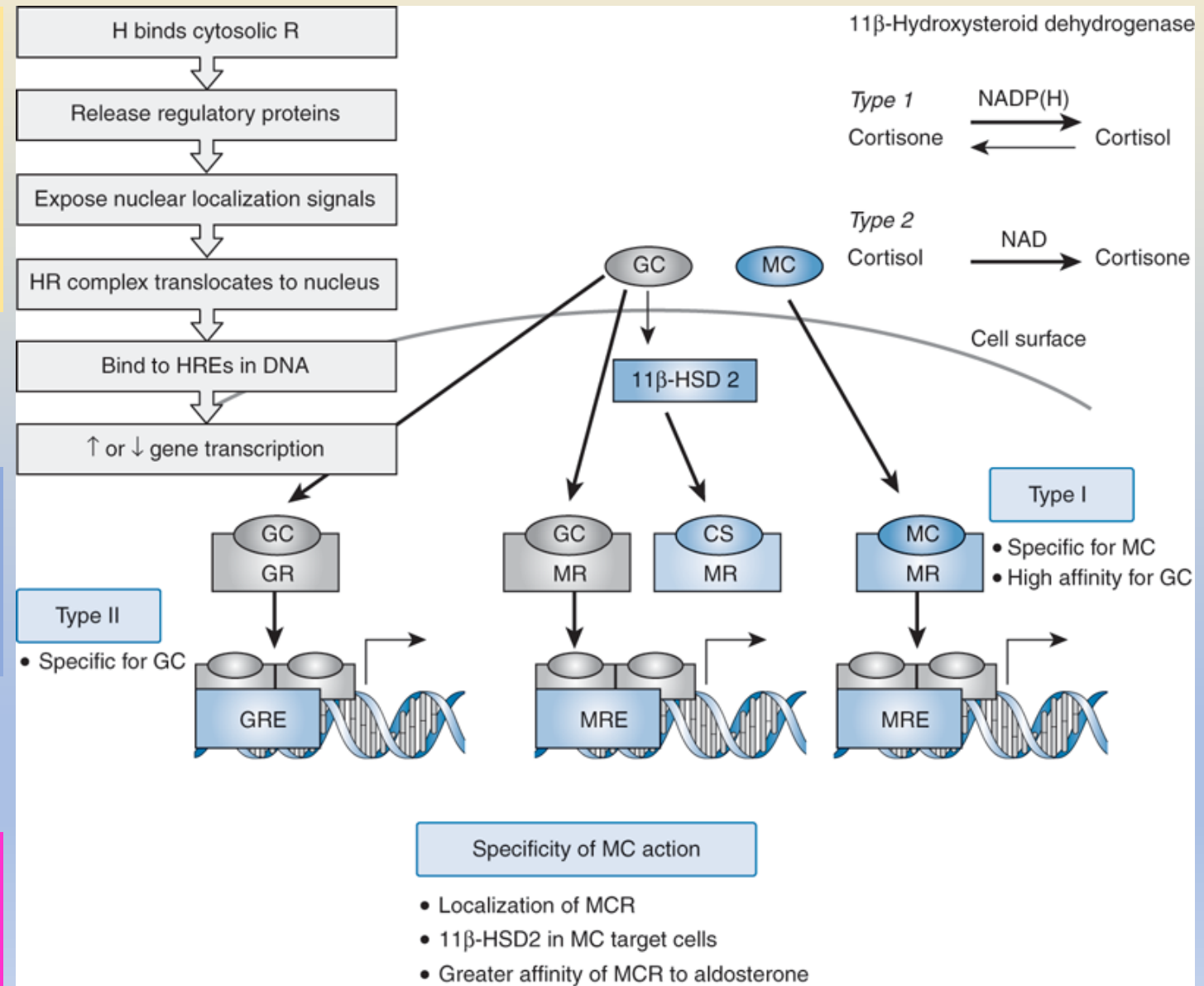
**Konverze kortizolu na kortizon je zásadní pro prevenci vazby kortizolu na mineralokortikoidní receptor.**

# 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:

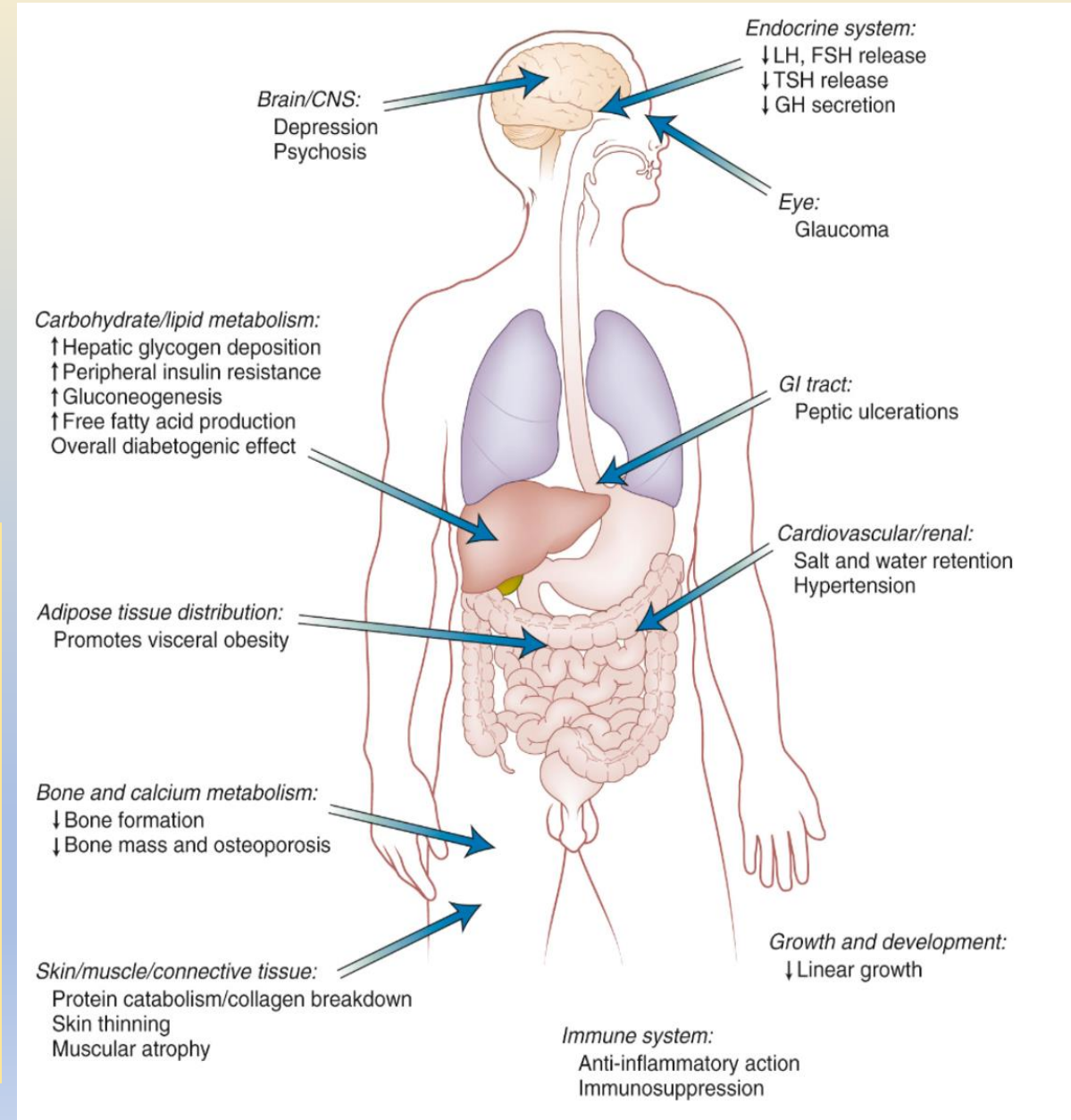
- Zvýšení senzitivity ke katecholaminům ( $\alpha_2$ -AR)
- Zvýšení senzitivity k angiotenzinu II
- Inhibice NO-zprostředkované vazodilatace
- Stimulace syntézy angiotenzinogenu
- V závislosti na aktivitě HSD11B2 zvýšení retence  $\text{Na}^+$  v distálním tubulu a zvýšení exkrece  $\text{K}^+$
- Zvýšení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

Dlouhodobá aplikace glukokortikoidů:

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

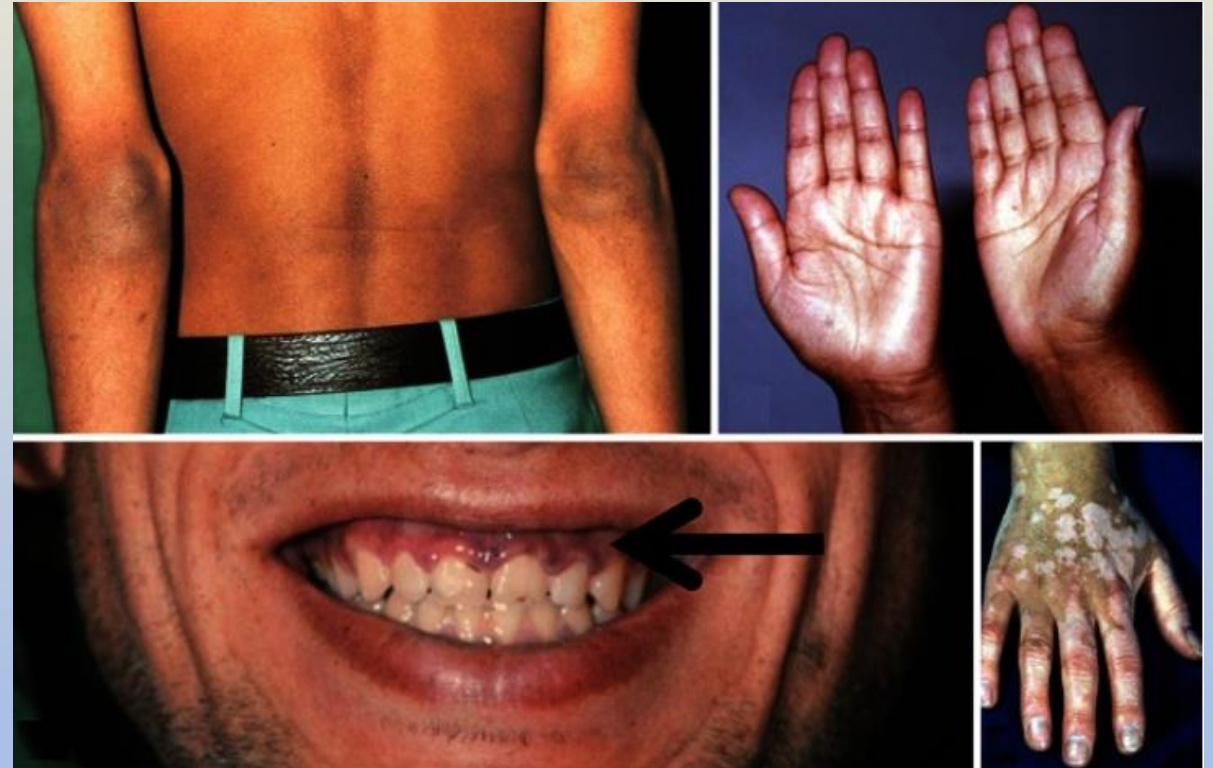
**Glukokortikoidy se vyznačují nejen glukokortikoidní, ale také mineralokortikoidní aktivitou a schopností zpětnovazebně ovlivnit osu CRH-ACTH-GC**



# Glukokortikoidy – klinické aspekty

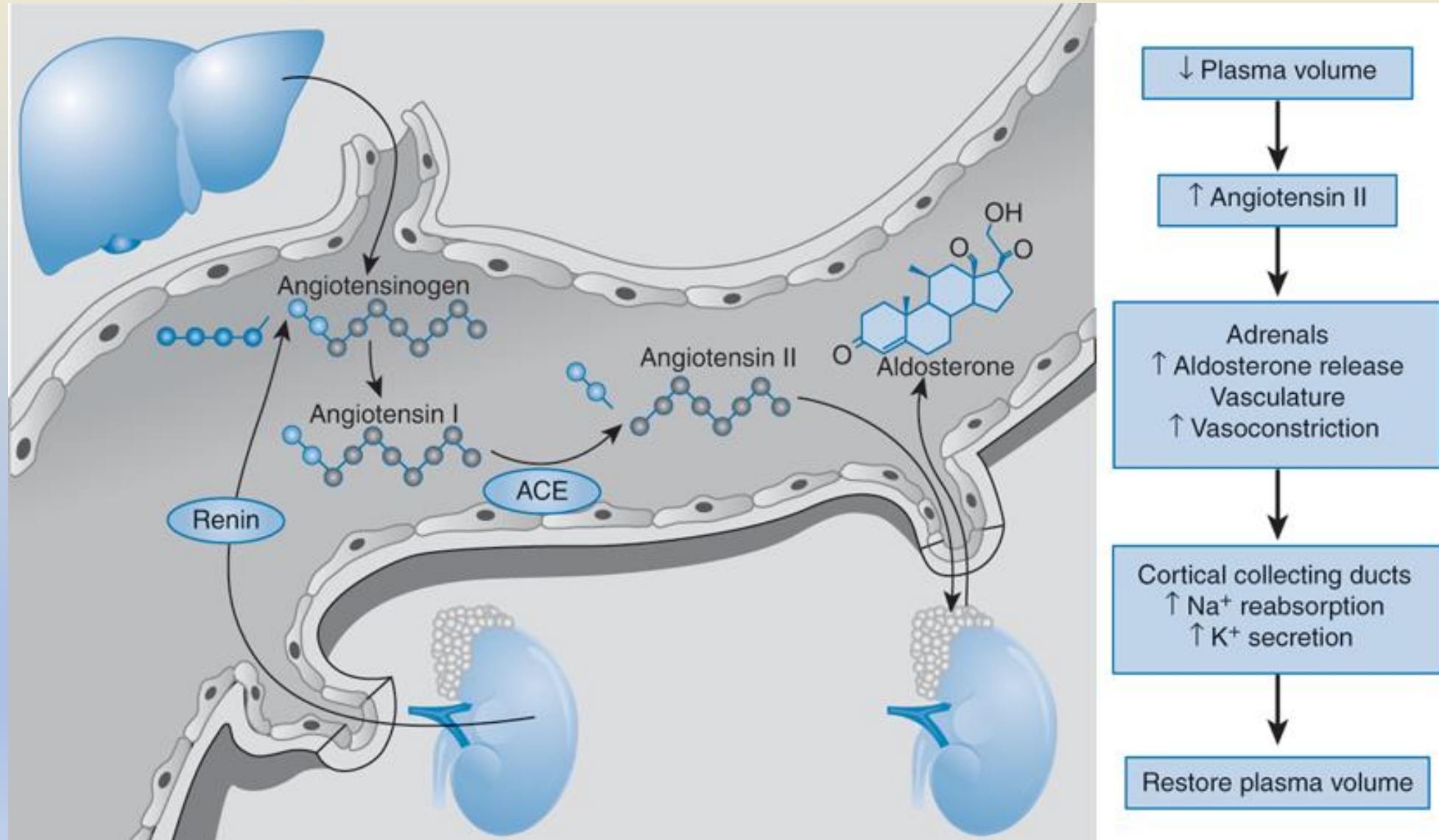


Cushingův syndrom



Addisonova choroba

# Mineralokortikoidy – regulace sekrece aldosteronu





# Účinky mineralokortikoidů

## Receptory

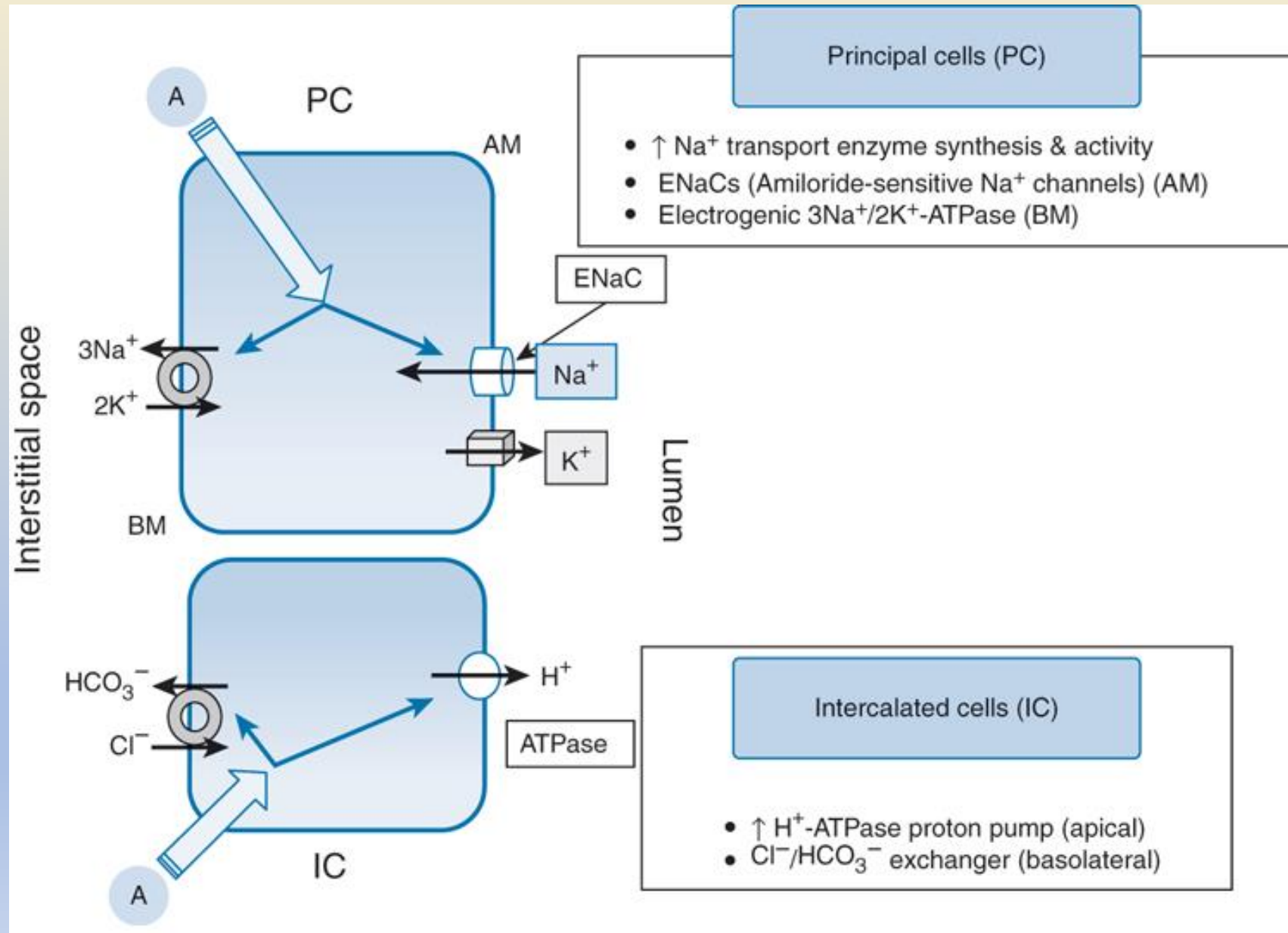
- Omezená distribuce
- Keratinocyty
- Neurony (CNS)
- Myocyty
- Buňky hladké svaloviny velkých cév

## Hlavní účinky aldosteronu

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

## Mechanismus účinku

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

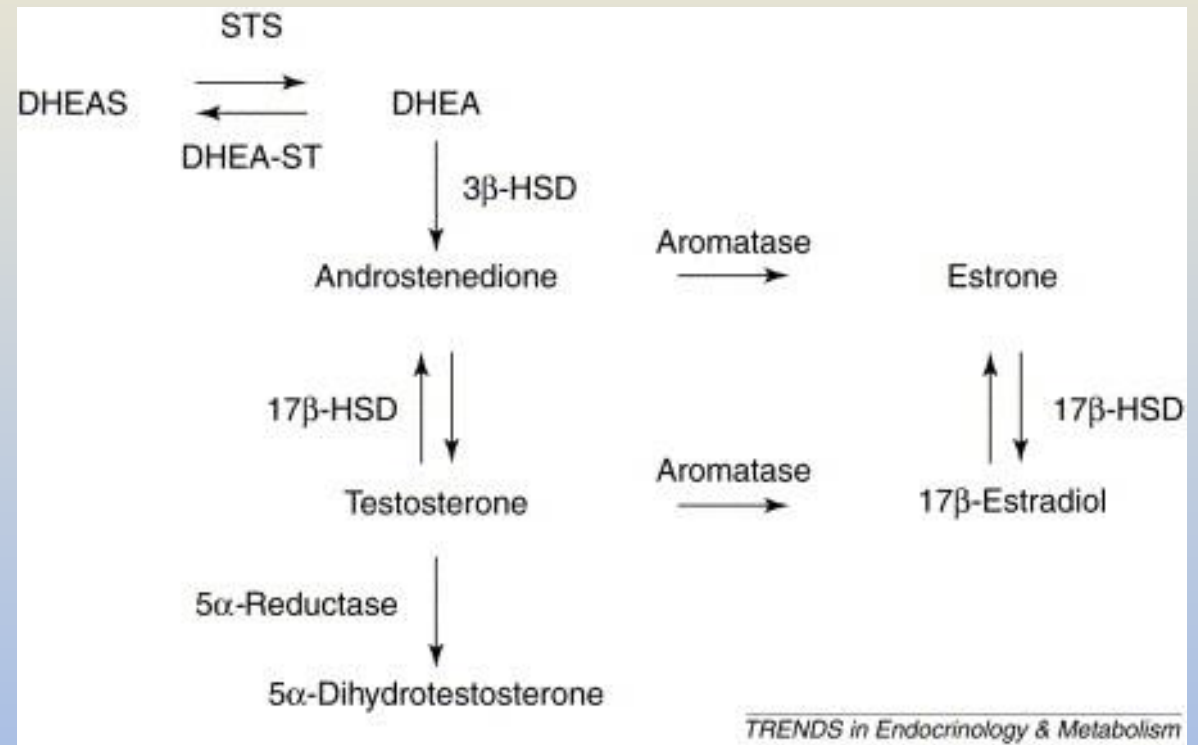


# Androgeny nadledvin

- 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 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

