

Funkce nadledvin. Stres.

Nadledviny

- Kůra nadledvin
 - Steroidní hormony
 - Glukokortikoidy (zejména metabolismus sacharidů/glukózy a proteinů)
 - Mineralokortikoidy (Na^+ , objem ECT)
 - Pohlavní hormony (reprodukční funkce)
 - Sekrece primárně řízena ACTH
 - Mineralokortikoidy – nezávislá regulace, zejména angiotensin II
- Dřeň nadledvin
 - Epinephrin (adrenalin), norepinephrin (noradrenalin), dopamin
 - Stimulace pregangliovými nervovými vlákny (cesta splachnických nervů)
 - Čelení stresu – „FIGHT OR FLIGHT“
- Vysoký průtok krve
 - Arteriální krev – malé větve frenických a renálních artérií + aorta
 - Z pleteně v pouzdře do sinusoidů dřeně (+ i sem arterioly)
 - Centrální adrenální žíla

Dřeň nadledvin

- 28 % hmoty nadledvin
- Překřížené sloupce hustě inervovaných buněk, které obsahují granula a které hraničí s venózními sinusy
- Buňky secernující adrenalin
 - 90 %
 - Větší, méně hustá granula
 - Opioid peptides – precursor preproenkephalin
 - Pozn. adrenalin výhradně zde!
- Buňky secernující noradrenalin
 - 10 %
 - Menší, velmi hustá granula
- Buňky secernující dopamin?
- Paraganglia – buňky v sousedství hrudních a břišních sympatických ganglií, cytologicky připomínají buňky dřene nadledvin
- Regulace
 - „Emergency function„
 - Člení stresu
 - Syntéza noradrenalinu, ale ne adrenalinu, je ovlivněna – zvýšena – emocionálním stresem

Kůra nadledvin

- Zona glomerulosa – 15 %
- Zona fasciculata – 50 %
- Zona reticularis – 7 %

- Všechny tři zóny secernují kortikosteron
- Zona glomerulosa
 - Enzymový systém pro syntézu aldosteronu
 - Schopnost produkce nových buněk po odstranění ZF/ZR
- Zona fasciculata + zona reticularis – enzymový systém pro produkci kortizolu a pohlavních hormonů
- Hypofysektomie – ZF + ZR = atrofie, ZG = beze změny, (angiotensin II)
- Fetální život
 - Velká nadledvina, zcela pod kontrolou AH
 - Tři zóny pouze 20 %
 - 80 % = fetální adrenální kůra – rychlá degenerace po porodu
 - Syntéza a sekrece sulfátových konjugátů androgenů, které jsou v placentě konvertovány na estrogeny

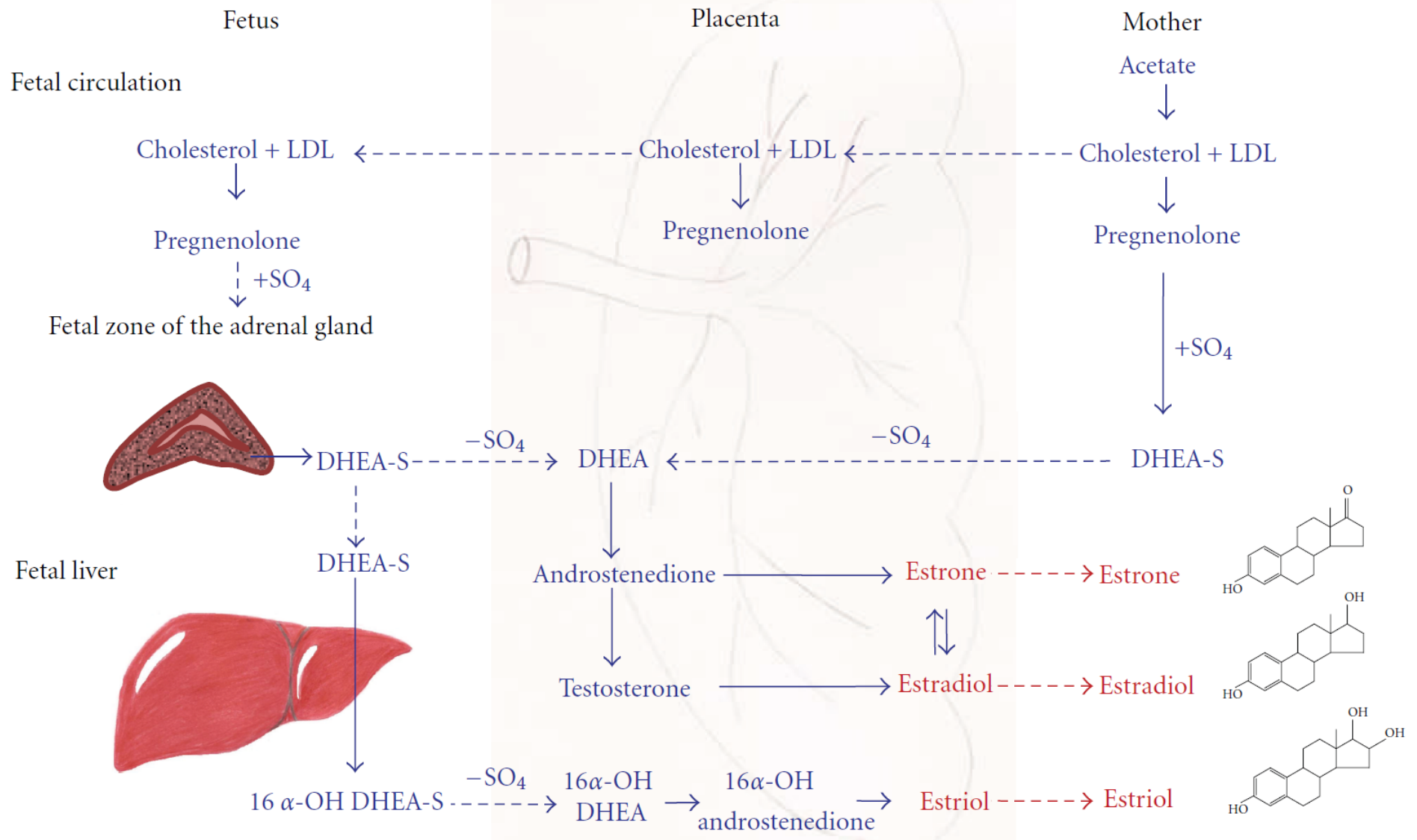


FIGURE 1: The role of maternal, placental, and fetal units in the biosynthesis of estrone, estradiol, and estriol. (LDL: low-density lipoproteins; DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate; OH: hydroxyl). This figure has been modified from [8, 14].

Kaludjerovic J, Ward WE: **The Interplay between Estrogen and Fetal Adrenal Cortex.** *Journal of Nutrition and Metabolism* 2012. doi:10.1155/2012/837901

Dřeň nadledvin - katecholaminy

- Noradrenalin, adrenalin, dopamin
- Poločas cca 2 min (methoxylace, oxidace - VMA)
- Moč – volné nebo konjugované metabolity
- Biosyntéza
 - PNMT – mozek, dřeň nadledvin, indukována glukokortikoidy
 - Vysoké koncentrace glukokortikoidů (kúra-dřeň nadledvin)
 - Změny v koncentraci glukokortikoidů? (hypofysektomie)
 - Nezbytnost glukokortikoidů pro normální vývoj dřene nadledvin
- V plazmě zejména konjugáty se sulfáty
 - Dopamin - 95%
 - Adrenalin a noradrenalin - 70%
 - Inaktivní!
 - Velmi nízké hladiny katecholaminů
 - Noradrenalin 1.8 nmol.L^{-1}
 - Adrenalin 0.16 nmol.L^{-1}
 - Dopamin 0.23 nmol.L^{-1}
- Pozn.
 - vnitřní srdeční adrenergní (ICA) buňky (adrenalin) - změny?
 - Sympatická ganglia/autonomní nervový systém (dopamin)

Chromogranin A

- Adrenalin a noradrenalin v granulech s ATP a chromograninem A
- Sekrece je iniciována acetylcholinem uvolněným z preganglionových neuronů inervujících sekreční buňky
- Kyselý glykoprotein
- Přítomen výhradně v denzních sekrečních granulech buněk normální, ale také nádorové neuroendokrinní tkáně
- Zvýšené množství cirkulujícího CgA – různé hormony secernující nebo nesecernující neuroendokrinní nádory
- Prediktor (negativní) u NETs pankreatu
- Role stále zkoumána
 - Kardioprotekce při katecholaminy indukovaném stresu

Adrenomedulin (ADM)

- 52 AMK, cyklický peptid lehce homologní s CGRP
- *ADM*
- Receptory
 - Calcitonin receptor-like (CALCRL)+RAMP2 (AM1)
 - Calcitonin receptor-like (CALCRL)+RAMP3 (duální CGRP/AM receptor AM2)
- Peptid s vazodilatačním působením
- Původně izolován z lidského feochromocytomu
- V poměrně vysokých koncentracích také v mozku
- Nadledviny, cévy, myokard (feochromocytom, ganglioneuroblaston, neuroblastom)
- Neurotransmitter, neuromodulátor, neurohormon?
- Regulace angiogeneze a zvýšená tolerance buněk k hypoxii a oxidativnímu stresu
- Pravděpodobně pozitivní vliv při hypertenzi, infarktu myokardu, chronické obstrukční plicní nemoci, případně u dalších nemocí kardiovaskuláru

Účinky adrenalinu a noradrenalinu

- Adrenergní receptory
 - α_{1-2} - a β_{1-3} -adrenergní receptory
 - 3 subtypy α_1 and 3 subtypy α_2 receptorů
- Metabolické účinky:
 - Glykogenolýza (kosterní sval + játra) - β -adrenergní receptory (cAMP) a α -adrenergní receptory (intracelulární Ca^{2+})
 - Mobilizace FFA
 - Zvýšená hladina plasmatického laktátu
 - Zvýšený metabolismus + opožděný mírný vzestup metabolismu
 - Kožení vazokonstrikce a snížené ztráty tepla?
 - Zvýšená svalová aktivita?
 - Oxidace laktátu?
 - Stimulace (β) nebo inhibice (α) sekrece inzulínu a glukagonu
- Zvýšení ostražitosti (bdělosti) (úzkost, strach)
- Poznámka – feochromocytom, pulzní/kontinuální sekrece A a NA

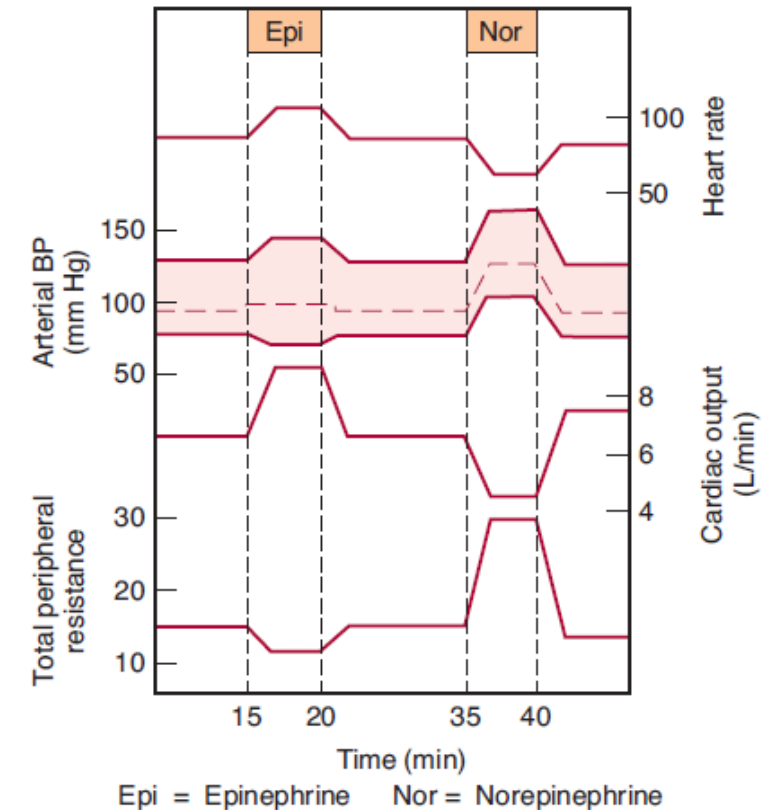


FIGURE 22-5 Circulatory changes produced in humans by the slow intravenous infusion of epinephrine and norepinephrine. Barret, K.E., Boitano, S., Barman, S.M., Brooks, H.L. Ganong's Review of Medical Physiology. 23rd Ed. McGraw-Hill Companies 2010

Alpha Receptors		Beta Receptors	
1. Vasoconstriction of <ol style="list-style-type: none"> Coronary arteries Veins 2. ↓motility of GIT smooth muscle cells			
α1 (postsynaptic)	α2 (presynaptic)	β1 (postsynaptic)	β2 (postsynaptic)
Gq protein coupled Activates Phospholipase C PIP2 → IP3 + DAG	Gi protein coupled Inhibits Adenyl Cyclase ATP → X → cAMP	Gs protein coupled Activates Adenyl Cyclase ATP → cAMP	
1. Vasoconstriction of blood vessels of <ol style="list-style-type: none"> Skin GIT Kidney Brain 2. Contraction of smooth muscles of <ol style="list-style-type: none"> Ureter Vas deferens Urethral sphincter Uterus Ciliary body (mydriasis) 3. Glucose metabolism <ol style="list-style-type: none"> Gluconeogenesis Glycolysis 	1. Glucose metabolism <ol style="list-style-type: none"> Inhibits insulin release Stimulates glucagon release 2. Contraction of anal sphincter 3. Inhibits release of Norepinephrine	1. The heart <ol style="list-style-type: none"> ↑heart rate (+ chronotropic) ↑impulse conduction (+dromotropic) ↑contraction (+ inotropic) ↑ejection fraction 2. ↑renin release by Juxtaglomerular cells 3. ↑hunger <ol style="list-style-type: none"> ↑ghrelin release by stomach 	1. Smooth muscle relaxation of <ol style="list-style-type: none"> Bronchus Bronchioles Detrusor muscle Uterine muscle 2. Contraction of urethral sphincter 3. ↑renin release by Juxtaglomerular cells 4. Glucose metabolism <ol style="list-style-type: none"> Inhibits insulin release Stimulate <ol style="list-style-type: none"> Gluconeogenesis Glycolysis 5. Lipolysis 6. Thickened salivary secretion

Adrenergní receptory a kardiovaskulární systém

- β_1 (adrenalin, noradrenalin):
 - Zvýšená síla a rychlost kontrakce
 - Zvýšená excitabilita myokardu se sklonem k extrasystolám a arytmiím
- β_2 (adrenalin):
 - Vazodilatace – játra, kosterní sval (převažující = pokles periferní rezistence)
- α_1 (noradrenalin):
 - Vazokonstrikce téměř ve všech orgánech

Účinky dopaminu

- Ne zcela známé
 - Pravděpodobně je zapojen do regulace objemu ECT a iontové rovnováhy = regulace TK?
 - Absence jakéhokoliv z pěti podtypů dopaminového receptoru = hypertenze
 - D1R, D2R, D5R významné pro udržování normálního redoxního stavu
- Renální vazodilatace po i.v. aplikaci
- Vazodilatace v mezenteriální oblasti
- Pozitivně inotropní účinek na srdce (β_1 AR), zvýšení systolického tlaku s prakticky nulovou změnou tlaku diastolického
- Natriuréza (Na^+/K^+ -ATPáza)
- Léčba traumat a kardiogenního šoku

Kůra nadledvin

- Hormony kůry nadledvin = deriváty cholesterolu
 - C21 steroidy s dvouhlíkatým řetězcem v poloze C17
 - Mineralokortikoidy (účinek na vylučování Na^+ a K^+ převládá)
 - Glukokortikoidy (účinek na sacharidový(glukózový) a proteinový metabolismus převládá)
 - Všechny však mají oba typy aktivit!
 - C19 steroidy s keto nebo hydroxylovou skupinou v poloze C17
 - Androgenní aktivita
 - C18 steroidy s 17-keto nebo hydroxylovou skupinou a bez angulární methylové skupiny v poloze C10
- Hormony:
 - Aldosteron, deoxykortikosteron (mineralokortikoidy)
 - Kortizol, kortikosteron (glukokortikoidy)
 - dehydroepiandrosteron (DHEA, sulfatovaný), androstendion (androgeny)
- ! Výrazné odchylky v rámci živočišných druhů!

Deficit enzymů syntézy hormonů kůry nadledvin

- Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)
 - Autosomálně recesivní
 - Vrozený deficit některého z enzymů
 - Deficit syntézy a sekrece kortizolu
 - Zvýšená tvorba ACTH
 - Prenatální virilizace (vysoká koncentrace androgenů *in utero*)
 - Nejčastěji:
 - Deficit 21 β -hydroxylázy, pozn. „sůl ztrácející forma“
 - Deficit 11 β -hydroxylázy, pozn. „hypertenzní forma“
 - 3 β -hydroxysteroid dehydrogenáza II
 - Deficit 17 α -hydroxylázy
- Kongenitální lipoidní adrenální hyperplazie = CAH
 - Defektní konverze cholesterolu na pregnenolon
- Adrenogenitální syndrom

Transport a metabolismus glukokortikoidů

- α -globulin transkordin (syn. globulin vázající kortikosteroidy, CBG)
- Albumin (v daleko menší míře)
- Poločas pro kortizol 60 – 90 min
- Poločas pro kortikosteron 50 min
- Vazebná místa CBG saturována, pokud hladina celkového plasmatického kortizolu přesáhne $200 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ = vzestup volné frakce!
- Syntéza CBG stimulována estrogeny
- Během těhotenství se zvyšuje hladina CBG
- Snížená hladina CBG při cirhóze, nefróze, mnohočetném myelomu
- Zvýšená hladina CBD = nová rovnováha!

- Metabolizace v játrech
- Redukce kortizolu na dihydrokortizol a následně na tetrahydrokortizol, který je konjugován s kyselinou glukuronovou
- 11β hydroxysteroid dehydrogenáza v některých tkáních
 - Typ 1 – konverze kortizolu na kortizon + zpětná reakce
 - Typ 2 – téměř výhradní konverze kortizolu na kortizon
 - Kortizon dále redukován a konjugován
- Cca 10% kortizolu je v játrech konvertováno na 17-ketosteroidní deriváty kortizolu a kortizonu
 - Ty následně konjugovány se sulfáty a dále vyloučeny močí

Transport a metabolismus aldosteronu

- Pouze slabá vazba na bílkoviny
- Krátký poločas (20 min)
- Hladina celkového plazmatického aldosteronu $0.06 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
- V játrech konverze na tetrahydroglukuronidové deriváty (40 %) a v játrech a ledvinách na 18-glukuronid (acidolabilní konjugát, 5 %)
- 1 % v moči ve volné formě

Transport a metabolismus 17-ketosteroidů

- Významným adrenálním androgenem je - 17-ketosteroid dehydroepiandrosteron
- Vznikají rovněž z kortizolu
- Etiocholanolon

Fyziologické účinky glukokortikoidů

- Glukokortikoidový receptor (GR, GCR, NR3C1)
 - Téměř ve všech tkáních
 - Bez glukokortikoidu ve formě komplexu s Hsp70/90 + FKBP52
 - Význam v neuroendokrinní integraci?
- Po vazbě dimerizace
- DNA sekvence = glucocorticoid response elements, GREs

Fyziologické účinky glukokortikoidů

- Intermediární metabolismus

- Zvýšený katabolismus proteinů

- Snížení zásoby proteinů ve všech tkáních s výjimkou jater – snížená proteosyntéza a současně zvýšený katabolismus proteinů
 - Snížená transport AMK do extrahepatálních tkání
 - Zvýšená hladina jaterních a plazmatických proteinů (díky mobilizaci z extrahepatálních tkání)
 - Omezený transport AMK do buněk kosterního svalstva
 - Současná zvýšená utilizace AMK v játrech

- 6- 10-násobné zvýšení glukoneogeneze

- Tvorba sacharidů z proteinů a některých dalších látek v játrech
 - Kortizol zvyšuje množství enzymů nezbytných pro konverzi AMK na Glu v hepatocytech
 - Kortizol způsobuje mobilizaci AMK z extrahepatálních tkání, zejména z buněk kosterního svalu – viz výše.

Fyziologické účinky glukokortikoidů

- Protiinzulínový účinek v periferních tkáních
 - Snížená utilizace Glu buňkami periferních tkání
 - Kortizol navíc zpomaluje rychlost utilizace Glu
 - Kortizol potlačuje oxidaci NADH na NAD⁺.
 - Pozn. Zvýšená glykémie a „adrenální diabetes“
 - Vysoké hladiny glukokortikoidů snižují sensitivitu mnoha tkání, zejména pak kosterního svalu a tukové tkáně, k inzulínu (snížený příjem Glu a její utilizace)
 - Zvýšené hladiny FFA?
- Mobilizace FAA
 - Absence α -glycerofosfátu = zvýšená mobilizace FFA?
 - Obesita? – zvýšená stimulace chuti k jídlu

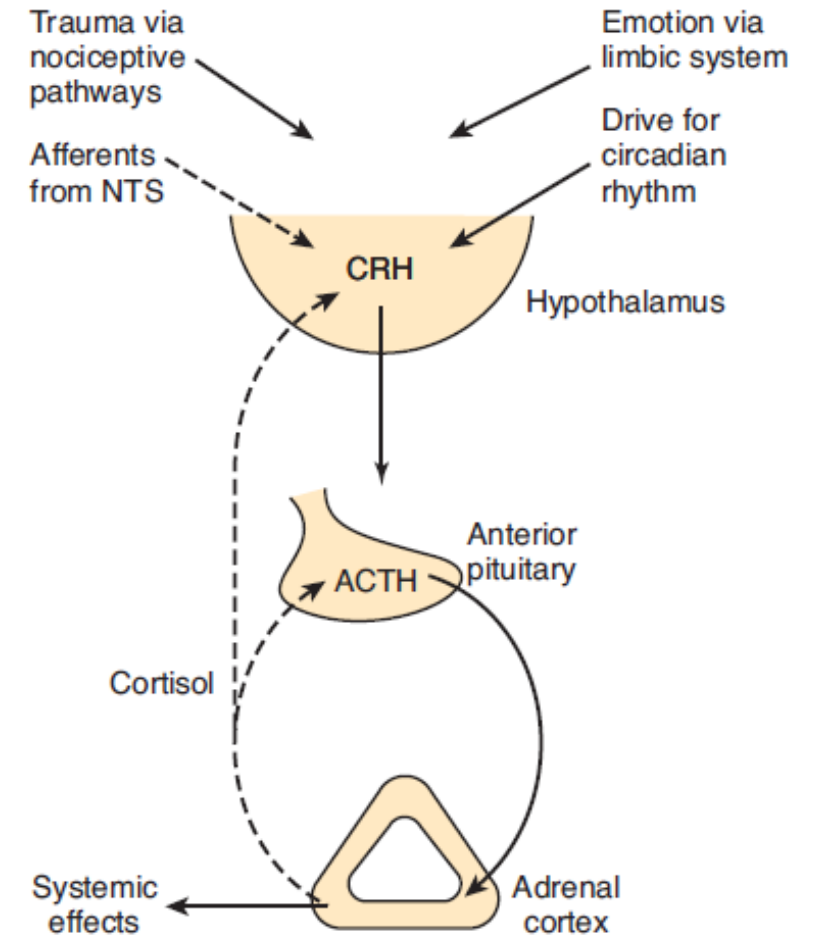
Fyziologické účinky glukokortikoidů

- Permisivní účinky
 - = pro řadu metabolických procesů musí být přítomno malé množství glukokortikoidů, a to i přes to, že samy o sobě nemají schopnost vyvolat tyto procesy
 - Nezbytné pro kalorigenní účinek glukagonu a katecholaminů
 - Nezbytné pro lipolytické, ale i presorické a bronchodilatační účinky katecholaminů
- Glukokortikoidy inhibují sekreci ACTH
- Glukokortikoidy obnovují vaskulární reaktivitu
- Glukokortikoidy zvyšují glomerulární filtraci
- Odolávání stresu a zánětu (trauma, infekce, intenzivní chlad/teplo, operace...)
 - Rychlá mobilizace AMK a FFA = substráty pro syntézu nových proteinů, zdroj energie
 - Syntéza purinů, pyrimidinů, kreatin fosfátu
 - Protizánětlivý účinek vysoké hladiny kortizolu:
 - Blokace časných fází zánětu
 - Rychlé rozpoznání zánětlivé reakce a zvýšená rychlost hojení
 - Stabilizace lysozomálních membrán = nejdůležitější protizánětlivý účinek
 - Snížení permeability stěny kapilár
 - Snížená migrace leukocytů do místa zánětu a fagocytóza poškozených buněk
 - Potlačení funkcí imunitního systému, snížení reprodukce lymfocytů
 - Tlumení horečky – snížení uvolňování IL-1 z leukocytů

Regulace sekrece glukokortikoidů

• ACTH

- Polypeptid, 39 AMK
- Štěpný peptid s 24 AMK a plným účinkem
- Jeho sekrece regulována kortikoliberinem (CRH, paraventriculární jádro hypothalamu, 41 AMK)
- ACTH stimuluje adrenokortikální buňky zvýšením hladiny cAMP
 - Maximální účinek 3 min
 - Aktivace protein kinázy C = iniciace konverze cholesterolu na pregnenolon
- ACTH zvyšuje syntézu a sekreci adrenálních androgenů
- Fyziologický stres zvyšuje produkci ACTH, a tím také sekreci adrenokortikálních hormonů
 - Sekrece kortizolu se zvyšuje až 20x
- Kortizol současně snižuje syntézu a sekreci ACTH
- Pozn. Významný cirkadiánní rytmus
- Pozn. Spolu s ACTH je uvolňováno také několik peptidů,
 - = POMC



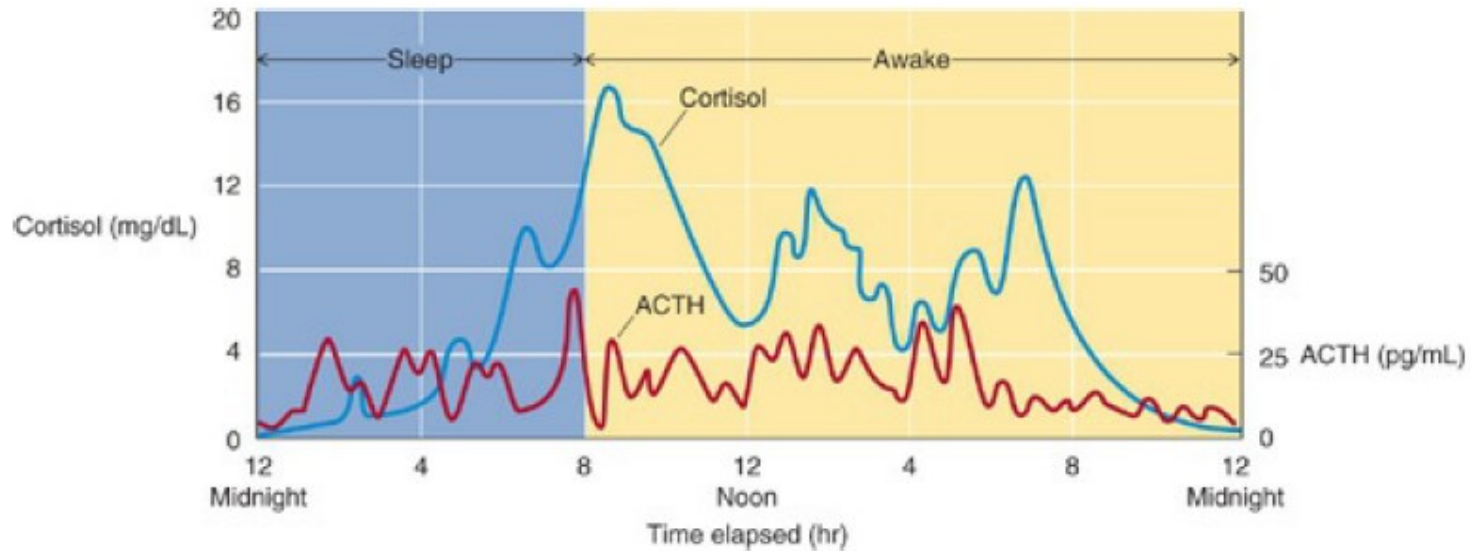


Figure 50-5 Rhythm of ACTH and cortisol. The corticotrophs release ACTH in a circadian rhythm, greater in the early morning hours and less late in the afternoon and early evening. Superimposed on the circadian rhythm is the effect on the corticotrophs of the pulsatile secretion of CRH by the hypothalamus. Thus, ACTH levels exhibit both circadian and pulsatile behavior. Although both ACTH and cortisol are secreted episodically, the duration of the ACTH bursts is briefer, reflecting the shorter half-life of ACTH in plasma. (Data from Young JB, Landsberg L: *Catecholamines and the adrenal medulla*. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed, pp 665-728. Philadelphia: WB Saunders, 1998.)

Účinky mineralokortikoidů

- Cytosolový receptor (=mineralokortikoidní receptor, MR, MLR, MCR)
- Rovnocenná afinita pro mineralokortikoidy i glukokortikoidy
- Pozn. Výrazný mineralokortikoidní účinek kortizolu
- Exprimován v mnoha tkáních (ledviny, tlusté střevo, srdce, CNS – hipokampus, hnědá tuková tkáň, atd.)
- Vazba s ligandem = exprese proteinů, které regulují transport iontů a vody
 - epitelové Na^+ kanály (ENaC) na apikálních membránách – zvýšení kotransportu Na^+ do buněk
 - bazolaterální membránová Na^+/K^+ -ATPáza – transport Na^+ ven z buněk
 - Kináza regulovaná sodíkem a glukokortikoidy - SGK1, serin-threonin protein kináza)
- SGK1 zvyšuje aktivitu ENaC
- Negenomický účinek?
 - Zvýšení aktivity membránových Na^+/K^+ výměnných systémů
 - 10 – 30 min

Účinek mineralokortikoidů (MC)

- Aldosteron
- Zvýšení zpětné resorpce Na^+ a vody v ledvinných tubulech z primární moči, dále z potu, slin a obsahu tlustého střeva = retence Na^+ v ECT
 - To zvyšuje objem ECT (simultánní osmotická resorpce téměř ekvivalentního množství vody) = konečná změna koncentrace sodíku v ECT je velmi malá
 - ! Na^+ jsou vyměňovány za K^+ a H^+ , diuréza K^+ a H^+ za zvýšení kyselosti moči
 - Aldosteron stimuluje transport K^+ z ECT do buněk, a to téměř ve všech tkáních
 - Snížení plasmatické koncentrace K^+
 - Změny v elektrické excitabilitě biomembrán
 - Deficit aldosteronu = kardiotoxicita, slabá srdeční kontrakce, rozvoj arytmií
- MC působí primárně na hlavní buňky (P buňky) sběrných kanálků
- Pozn. Sekundární účinky nadbytku MC a únikový fenomén

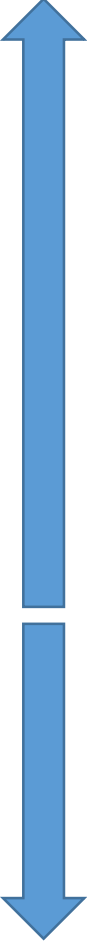
Syndrom zdánlivého nadbytku mineralokortikoidů

- autozomálně recesivní onemocnění vedoucí k hypertenzi a hypokalémii
- Inhibice nebo absence 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 2
 - Kortizol s výrazně mineralokortikoidním účinkem
 - Klinický obraz hyperaldosteronismu
 - Nízké plazmatické hladiny aldosteronu a reninu jsou však nízké
 - Lékořice!!!! – kyselina glycyrrhetinová jako inhibitor 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 2

Regulace sekrece aldosteronu

- Vliv ACTH
 - nutný pro sekreci aldosteronu, ale má jen malý vliv na řízení rychlosti sekrece
- Zvýšená koncentrace draselných iontů v ECT = výrazné zvýšení sekrece aldosteronu
 - Zvýšení pouze o 1 mmol.L^{-1} , např. po jídle bohatém na draslík
 - Draslík stimuluje konverzi cholesterolu na pregnenolon a konverzi kortikosteronu na aldosteron
- Zvýšená aktivita renin-angiotensionového systému (zvýšená hladina angiotensinu II) velmi výrazně zvyšuje sekreci aldosteronu
 - ANP inhibuje sekreci reninu a snižuje reaktivitu zona glomerulosa na angiotensin II
- Zvýšená koncentrace sodíku v ECT snižuje velmi slabě sekreci aldosteronu
 - Zvýšenou sekreci aldosteronu by vyvolal pokles Na^+ o 20 mmol.L^{-1}

Hypo-/hyperfunkce nadledvin u člověka – celkový přehled

- 
- Adrenogenitální syndrom – nadbytečná sekrece androgenů
 - Cushingův syndrom – zvýšená sekrece glukokortikoidů
 - měsícovitý obličej, pletorický vzhled s obezitou trupu, purpurové strie na břicho, hypertenze,
 - osteoporóza, deplece proteinů, mentální poruchy, často diabetes
 - Hyperaldosteronismus – zvýšená sekrece mineralokortikoidů
 - K^+ deplece a Na^+ retence, obvykle bez otoků, ale slabost, hypertenze, tetanie, polyurie, hypokalemická alkalóza
 - primární hyperaldosteronismus; Connův syndrom - adenom zona glomerulosa, unilaterální nebo bilaterální adrenální hyperplazie, adrenální karcinom
 - sekundární hyperaldosteronismus se zvýšenou hladinou reninu - cirhóza, srdeční selhání, nefróza, sůl ztrácející forma adrenogenitálního syndromu
 - Addisonova choroba – primární adrenální hypofunkce – proč hyperpigmentace?
 - Sekundární adrenální insuficiencie – onemocnění hypofýzy se sníženou sekrecí ACTH
 - Terciární adrenální insuficiencie – porucha hypothalamu s porušením sekrece CRH
 - Hyporeninemický hypoaldosteronismus – renální onemocnění se sníženou hladinou reninu
 - Pseudohypoaldosteronismus – resistance k účinku aldosteronu
 - - hyperkalémie, ztráty vody, hypotenze, metabolická acidóza