

Fyziologie seminář IV. Endokrinologie

MUDr. Matej Pekař, Ph.D., MBA

Program semináře

- Obecná organizace endokrinního systému.
- Principy endokrinní regulace. Hierarchie endokrinních funkcí.

- Hormonální regulace glykémie - Insulin, glukagon.
- Štítná žláza - Hormony štítné žlázy.

- Vodní a minerální hospodářství
- Stres

Obečná organizace endokrinního systému

- Hormon – chemická látka, která slouží k přenosu informace – mezibuněčné komunikace, slouží k udržování homeostázy v organizme
- Informace se přenáší pomocí neurotransmiterů (synapse neuronů), endokrinně (hormony endokrinních žláz uvolněné do krevního oběhu ovlivňují vzdálené orgány), neuroendokrinně/neurokrinně (produkt sekrece neuronů se dostane do krve a ovlivňuje vzdálené orgány), parakrinně (působky se dostanou do extracellulární tekutiny a ovlivní vedlejší jiné buňky), autokrinně (působky se navážou na receptory té stejné buňky) a pomocí cytokinů

Chemická struktura a syntéza hormonů

- Proteiny a polypeptidy (prehormony, zásobné vezikuly, membránové receptory)
- Steroidy (molekula je odvozena od cholesterolu. Jejich syntéza vyžaduje složité enzymatické vybavení buňky, většinou se neskládají do zásoby, jaderní receptory)
- Deriváty AK tyrosinu (št. žláza a adrenalin/noradrenalin)
 - Vitamin D
 - Aminy – strukturálně velmi jednoduché působky tvořené aminokyselinami
 - Aikosanoidy - Zejména deriváty kys. arachnoidové. Patří mezi ně leukotrieny, prostaglandiny, tromboxany.
 - Malé molekuly - NO, H₂S

- Hormony se sekretují jako odpověď na nějaký stimulus
- Hormony mají různě rychlý nástup a různě dlouhé trvání účinku
- Negativní zpětná vazby slouží jako tlumící obranný mechanismus k prevenci hormonální overreakce (pozitivní zpětná vazby je např. u oxytocinu u porodu, LH u ovulace)
- Transfer krví (ve vodě rozpustné – proteiny, navázané na přenašeče – steroidy a thyroidní hormony)

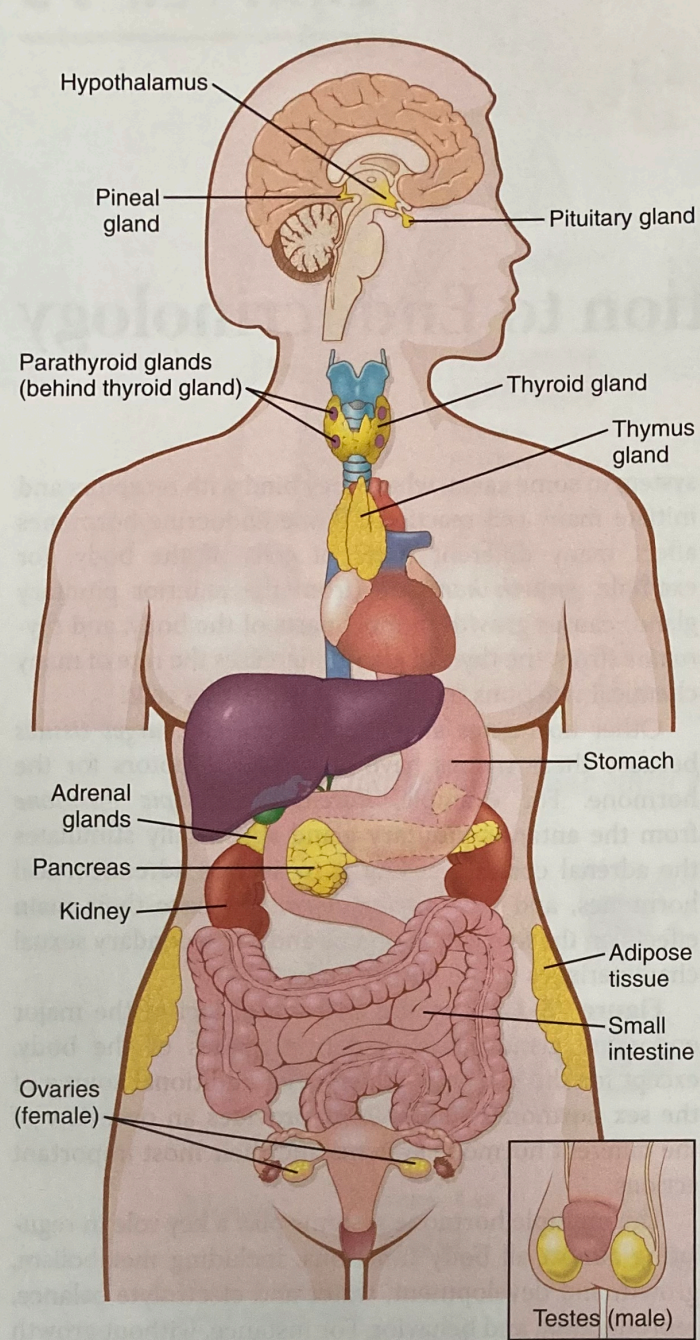


Figure 75-1. Anatomical loci of the principal endocrine glands and tissues of the body.

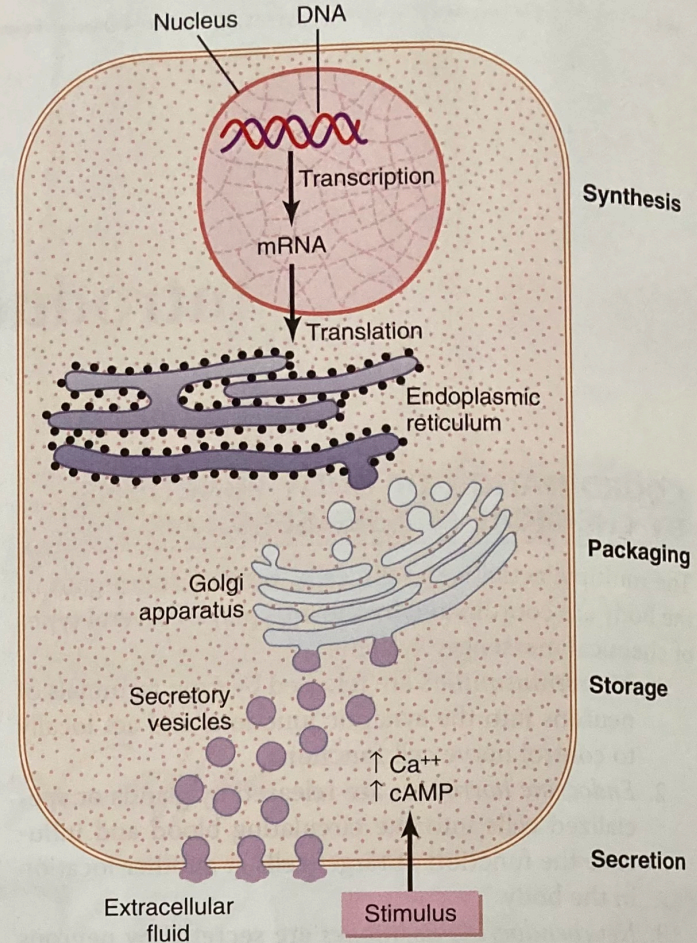


Figure 75-2. Synthesis and secretion of peptide hormones. The stimulus for hormone secretion often involves changes in intracellular calcium or changes in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in the cell.

and prolactin). In general, polypeptides with 100 or more amino acids are called *proteins*, and those with fewer than 100 amino acids are referred to as *peptides*.

Protein and peptide hormones are synthesized on the rough end of the endoplasmic reticulum of the different endocrine cells, in the same fashion as most other proteins (**Figure 75-2**). They are usually synthesized first as larger proteins that are not biologically active (*pre-prohormones*) and are cleaved to form smaller *prohor-*

Receptory

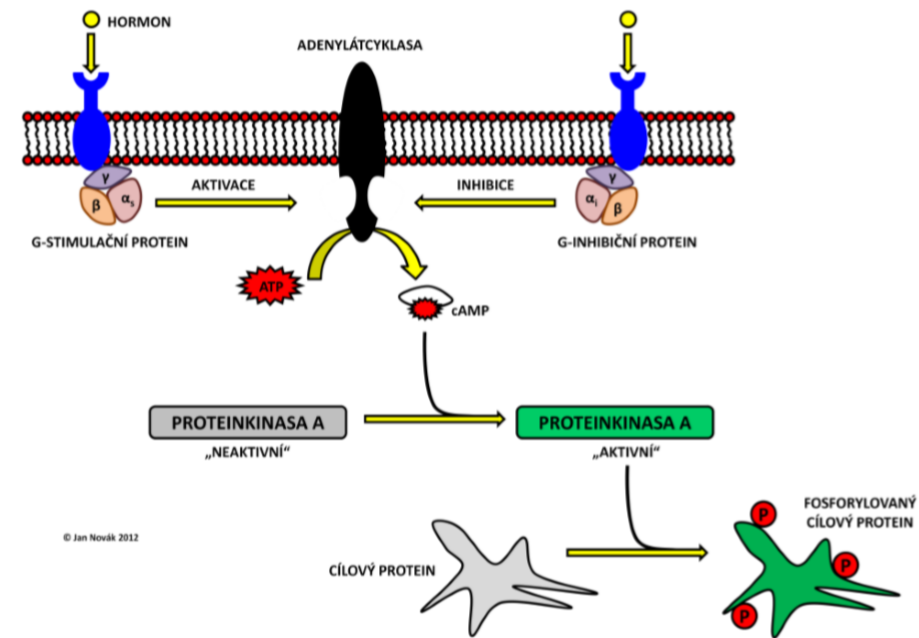
- Receptory buněčného povrchu:
 - Receptory se semimembránovými doménami. Tyto receptory se váží s G-proteinem, který aktivuje aktivitu adenylcyklázy a proteinkinázy C (receptory pro ACTH, glukagon, PTH, TSH, LH)
 - Receptory s vlastní enzymatickou aktivitou regulovanou vazbou ligandu – přímo ovlivňují intracelulární signální kaskádu. (ANP, epidermální růstový faktor, transformující růstový faktor)
 - Cytokinové receptory – mají na svém povrchu N-terminál, transmembránovou a intracelulární doménu a C-terminál, která se spojuje s intracytoplazmatickými tyrozinkinázami (GH, TNF)
 - Transportéry regulované ligandem – vazbou se svým ligandem otevírají iontové kanály a ionty v buňce pak fungují jako second messenger.

Cytoplazmatické receptory / Jaderné receptory:

- Zprostředkovávají účinky steroidních hormonů, Vitamínu D, tyreoidálních hormonů, retinoidů, eikosanoidů. Lidský genom obsahuje 48 různých nukleárních receptorů. Aktivace se děje buď vazbou s ligandem nebo také pomocí intracelulárních signálních kaskád. Aktivované receptory se váží na DNA responsivní elementy promotérů jednotlivých genů nebo na jiné transkripční faktory příslušného genu. Ovlivňují pak jejich transkripci.

ADENYLÁTCYKLASOVÝ SYSTÉM (DRUHÝM POSLEM JE cAMP)

Ústřední prvkem adenylátcyklosového systému je adenylátcyklasa, enzym, který z ATP vytváří cAMP (cyklický adenosinmonofosfát). Adenylátcyklasa je ovlivnitelná pomocí dvou G-proteinů, a to prostřednictvím jejich α_s a α_i podjednotek. Vazba α_s podjednotky vede k aktivaci adenylátcyklasy, a je tak urychlena tvorba cAMP. Jakmile se cAMP nahromadí dostatečné množství, váže se na enzym proteinkinasu A2. Vazbou na proteinkinazu A se tato stává aktivní a je zahájena fosforylační kaskáda, jejímž výsledkem je fosforylace cílových proteinů. Vazba α_i podjednotky výše popsanou dráhu tlumí a dochází ke snížení hladiny cAMP v cytosolu.



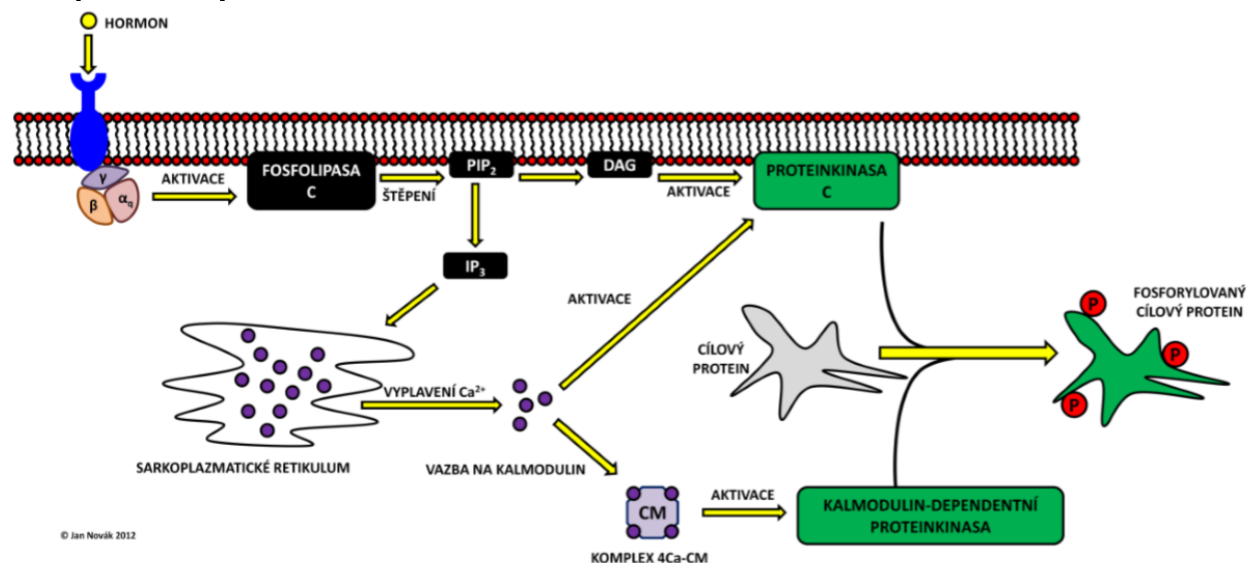
Obrázek 8 – Adenylátcyklosový systém

INOSITOLTRISFOSFÁTOVÝ SYSTÉM (DRUHÝMI POSLY JSOU IP₃, DAG A Ca²⁺)

Základním bodem systému je enzym fosfolipasa C. Tento enzym je možné aktivovat pomocí G_q-proteinu. Napojení α_q podjednotky ji aktivuje. Aktivovaná fosfolipasa pak štěpí fosfolipidy buněčné membrány, konkrétně fosfatidylinositolbisfosfát. Jeho štěpením vznikají diacylglycerol (DAG) a inositoltrisfosfát (IP₃)

DAG difunduje dále membránou a napojuje se na proteinkinasu C, čímž ji aktivuje, a ta zahajuje fosforylaci cílových proteinů.

IP₃ se váže na svůj receptor na sarkoplazmatickém retikulu a to vede k vylití vápníku do cytosolu. V cytosolu se pak vápník váže na proteinkinasu C (stejně jako DAG) a posilňuje její funkci. Dále se váže na vazebný protein kalmodulin, vzniklý komplex pak aktivuje tzv. kalmodulin-dependentní proteinkinasu, která se tímto aktivuje a fosforyluje další cílové proteiny.

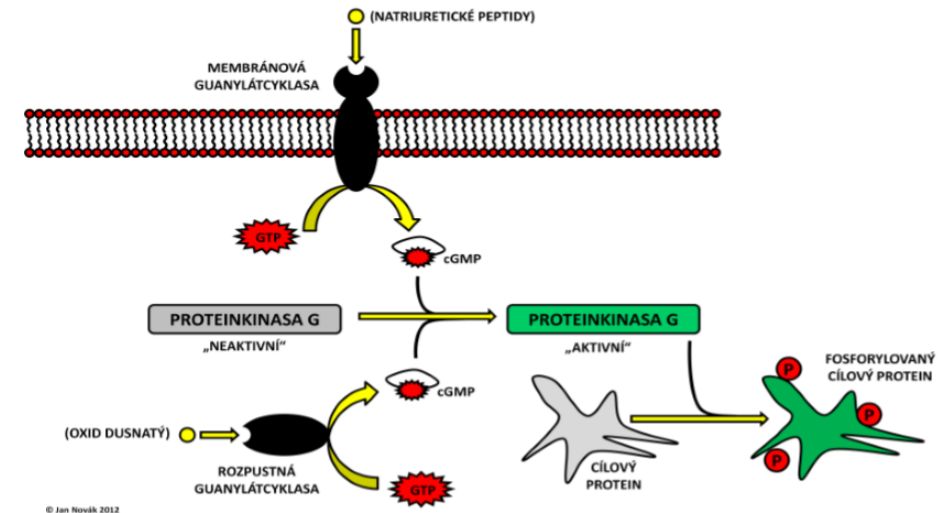


© Jan Novák 2012

Obrázek 9 – Inositoltrisfosfátový systém

GUANYLÁTCYKLASOVÝ SYSTÉM (DRUHÝM POSLEM JE cGMP)

Guanylátcyklasa je enzym, který najdeme v buňce ve dvou podobách: a) jako rozpustnou guanylátcyklasu v cytosolu b) jako membránovou guanylátcyklasu v membráně buňky. V obou případech obsahuje guanylátcyklasa vazebné místo pro vazbu určitého působku, tento působek ji vždy aktivuje a vyvolá tvorbu cGMP. Vzniklé cGMP se pak váže na proteinkinasu G3, která fosforyluje cílové proteiny. V případě rozpustné guanylátcyklasy je působkem, který se váže do vazebného místa NO (oxid dusnatý), s rozpustnou guanylátcyklasu se hojně potkáme v hladké svalovině cév, kde NO vyvolává jejich vazodilataci. Přes membránovou formu zase fungují natriuretické peptidy, které díky ní zvyšují natriurézu (vyučování vody a sodíku) v ledvinách.



Obrázek 10 – Guanylátcyklasový systém

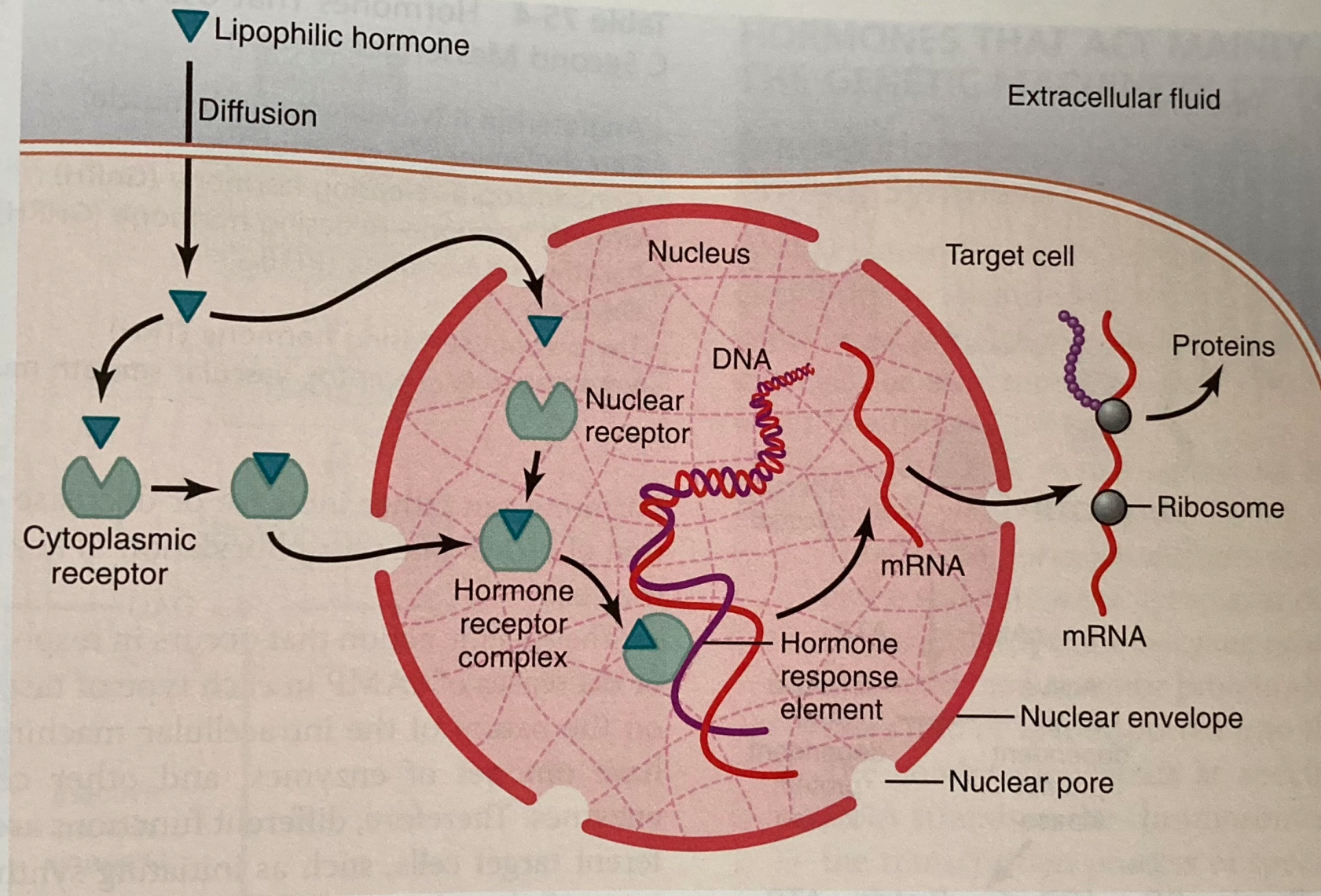


Figure 75-6. Mechanisms of interaction of lipophilic hormones, such as steroids, with intracellular receptors in target cells. After the hormone binds to the receptor in the cytoplasm or in the nucleus, the hormone-receptor complex binds to the hormone response element (promoter) on the DNA. This action either activates or inhibits gene transcription, formation of messenger RNA (*mRNA*), and protein synthesis.

Hierarchie endokrinních funkcí

- Hypothalamus – hypofýza – endokrinní žlázy – cílová tkáň – zpětná vazba

Adenohypofýza

- Přední lalok hypofýzy – gl. Pituitaria
- Z Rathkeho výchlípky (embryogenicky invaginace faryngeálního epitelu)
- 6 hlavních hormonů
- Růstový hormon
- Adrenokortikotropin (kortikotropin)
- Thyroidu stimulující hormon (thyrotropín)
- Prolaktin
- FSH
- LH

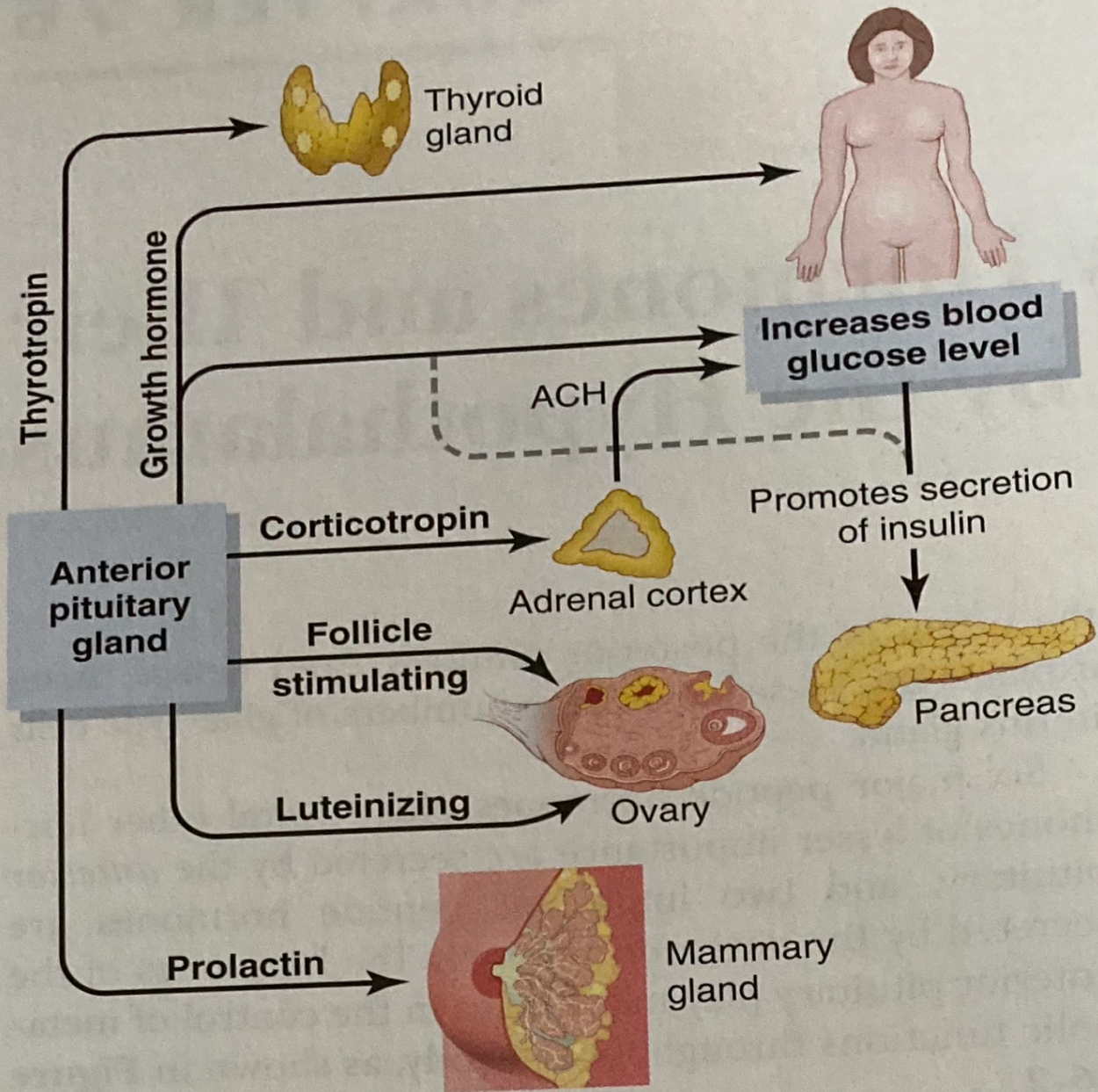


Figure 76-2. Metabolic functions of the anterior pituitary hormones. ACH, adrenal corticosteroid hormones.

are
abo
Eac
per
ho
tio

th
se
ca

P
B
tl
le
r
A
1
1

Epitax (α) Delta (δ)

Neurohypofýza

- je z neruální tkáně hypothalamu
- ADH – antidiuretický hormon
- Oxytocin

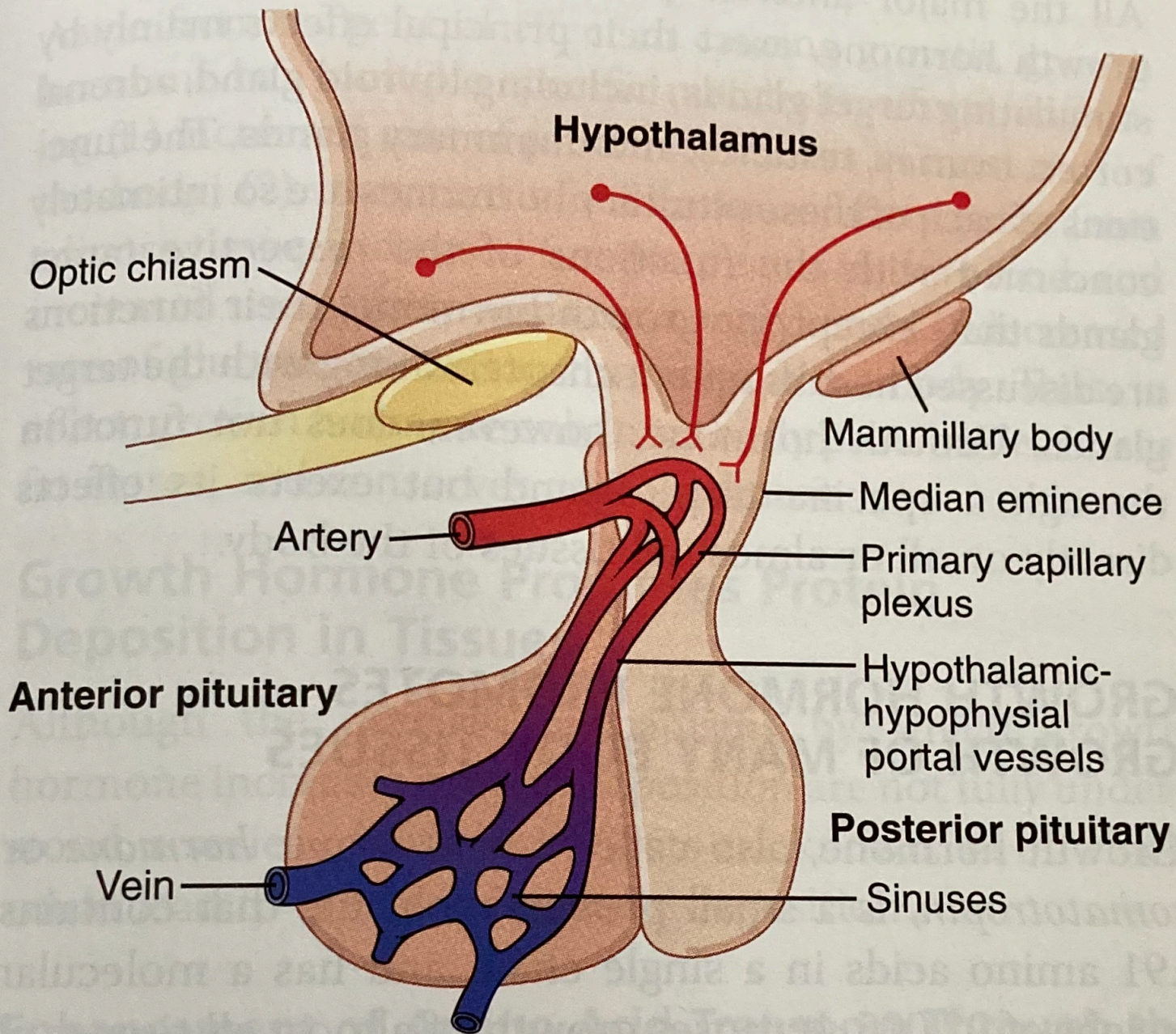


Figure 76-4. Hypothalamic-hypophysial portal system.

Table 76-2 Hypothalamic Releasing and Inhibitory Hormones That Control Secretion of the Anterior Pituitary Gland

Hormone	Structure	Primary Action on Anterior Pituitary
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	Peptide of 3 amino acids	Stimulates secretion of TSH by thyrotropes
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	Single chain of 10 amino acids	Stimulates secretion of FSH and LH by gonadotropes
Corticotropin-releasing hormone (CRH)	Single chain of 41 amino acids	Stimulates secretion of ACTH by corticotropes
Growth hormone–releasing hormone (GHRH)	Single chain of 44 amino acids	Stimulates secretion of growth hormone by somatotropes
Growth hormone inhibitory hormone (somatostatin)	Single chain of 14 amino acids	Inhibits secretion of growth hormone by somatotropes
Prolactin-inhibiting hormone (PIH)	Dopamine (a catecholamine)	Inhibits synthesis and secretion of prolactin by lactotropes

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

Table 76-1 Cells and Hormones of the Anterior Pituitary Gland and Their Physiological Functions

Cell	Hormone	Chemistry	Physiological Action
Somatotropes	Growth hormone (GH) (somatotropin)	Single chain of 191 amino acids	Stimulates body growth; stimulates secretion of insulin-like growth factor-1; stimulates lipolysis; inhibits actions of insulin on carbohydrate and lipid metabolism
Corticotropes	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (corticotropin)	Single chain of 39 amino acids	Stimulates production of glucocorticoids and androgens by the adrenal cortex; maintains size of zona fasciculata and zona reticularis of cortex
Thyrotropes	Thyroid-stimulating hormone (TSH) (thyrotropin)	Glycoprotein of two subunits, α (89 amino acids) and β (112 amino acids)	Stimulates production of thyroid hormones by thyroid follicular cells; maintains size of follicular cells
Gonadotropes	Follicle-stimulating hormone (FSH)	Glycoprotein of two subunits, α (89 amino acids) and β (112 amino acids)	Stimulates development of ovarian follicles; regulates spermatogenesis in the testis
	Luteinizing (LH) hormone	Glycoprotein of two subunits, α (89 amino acids) and β (115 amino acids)	Causes ovulation and formation of the corpus luteum in the ovary; stimulates production of estrogen and progesterone by the ovary; stimulates testosterone production by the testis
Lactotropes- Mammotropes	Prolactin (PRL)	Single chain of 198 amino acids	Stimulates milk secretion and production

Růstový hormon (GH – Growth hormone) (též somatotropin, somatotropný hormon)

- Hormony adenohypofýzy ovlivňují cílové žlázy, výjimkou je GH
- GH ovlivňuje téměř všechny tkáně
- Protein 191 AK
- Růst všech tkání těla, které jsou růstu schopné (mitózy i diferenciace)
- Zvyšuje syntézu proteinů, mobilizuje MK z tukových buněk, snižuje utilizaci glukózy (snížené vychytávání gluk svalovými a tukovými bb, zvýšená glukoneogeneze v játrech, zvýšená sekrece inzulínu)
- Stimuluje růst kostí (epifyzální chrupavky dlouhých kostí, osteoblasty v periostu)
- Působí přes somatomediny – podobné účinky na růst jako insulin (somatomediny = insulin-like growth factors IGFs) (nedostatek IGF1 = somatomedin C pygmejové)

Regulace sekrece GH

- Sekrece výrazně klesá po pubertě (dále v starobě klesne na pouhých 25 % dospělé hladiny)
- GHRH – growth hormone-releasing hormone (hypothalamus)
- Stimulace: hladovění (hlavně nedostatek proteinů), hypoglykémie, nízká koncentrace MK v krvi, cvičení, excitace (vzrušení), trauma, hluboký spánek, ghrelin (orexigenní hormon žaludku)
- Inhibice: hyperglykémie, stárnutí, obezita, somatostatin, exogenní GH, somatomediny (IGF)

Poruchy sekrece GH

- Hypo

- Panhypopituitarismus (vrozený, získaný – nejčastěji z destrukce nádorem – útlak žlázy nebo trombóza tepen adenohypofýzy)
- Nanismus (u dětí a adolescentů, proporční trpaslík – včetně vnitřních orgánů)
- Nedostatek hormonu v dospělosti způsobuje rychlejší stárnutí (pokles depozice proteinů a výměna za tuk, sarkopenie)

- Hyper

- gigantismus (hyperglykemie, vyčerpání a destrukce Langerhansových beta buněk, DM), pokud nádor, pak destrukce žlázy a vznik panhypopituitarismu
- akromegálie

ADH – antidiuretický hormon (vasopressin)

- Produkován v neuronech – ncl. supraopticus (5/6) a ncl. paraventricularis (1/6)
- Sekreční granula axony dopravené a následně skladované v neurohypofýze
- Vyplavován pokud dojde ke zvýšení osmolarity (o 1%, osmoreceptory v hypothalamu) nebo ke snížení plazmatického objemu (o 5%, mechanoreceptory atria)
- Polypeptid s 9 AK - od oxytocinu se liší jen ve dvou AK v pozici 3 a 8 (částečně stejný efekt)
- ADH se váže na několik typů receptorů a reguluje osmolaritu krevní plazmy prostřednictvím snížení renální sekrece vody, při vyšších koncentracích zvyšuje periferní odpor cév, udržuje krevní tlak při hypovolémii
 - V_2 se nacházejí ve sběracím kanálku ledvin. Pomocí V_2 receptorů je zajištěno zabudování akvaporinů do apikální membrány sběracích kanálků. Ke správné funkci je nutné, aby existovala osmotická stratifikace ledvinné dřeně zajištěná Henleovou kličkou. Díky této osmotické stratifikaci je dřeň výrazně hyperosmolární, tudíž má tendenci táhnout vodu ven ze sběracího kanálku. Sběrací kanálek je však za normálních okolností pro vodu nepropustný.
 - V_{1A} se nacházejí v hladké svalovině cév vyvolává jejich kontrakci, tím zvyšuje periferní odpor cév a v konečném důsledku i zvýšení krevního tlaku - reagují až na mnohem vyšší koncentraci ADH
 - V_{1B} se nacházejí v hypofýze, kde stimulují vyplavování ACTH
 - *Alkohol snižuje sekreci ADH – vypijeme víc piva než vody, protože ho rychleji vymočíme*
 - *Hypo – diabetes insipidus (žíznivka) – produkce až 20 l moči / 24 hod*

Oxytocin

- Kontrakce dělohy při porodu – pozitivní zpětná vazba
- Ejekce mléka při kojení

Hormony štítné žlázy

- Gl. thyroidea – nachází se kaudálně od laryngu (u operace pozor na n.laryngeus recurrens – inervace hlasivek)
- Sekretuje 2 hlavní hormony – T4 (thyroxin) a T3 (trijodthyronin)
- T4 a T3 zvyšují metabolismus organismu – jejich nedostatek vede k poklesu metabolismu o 40 až 50 %, naopak excesivní aktivita vede k 60 až 100 % zvýšení metabolismu nad normál
- sekrece T4 a T3 je primárně kontrolována TSH (thyroid stimulating hormone – sekrece v adenohypofýze)

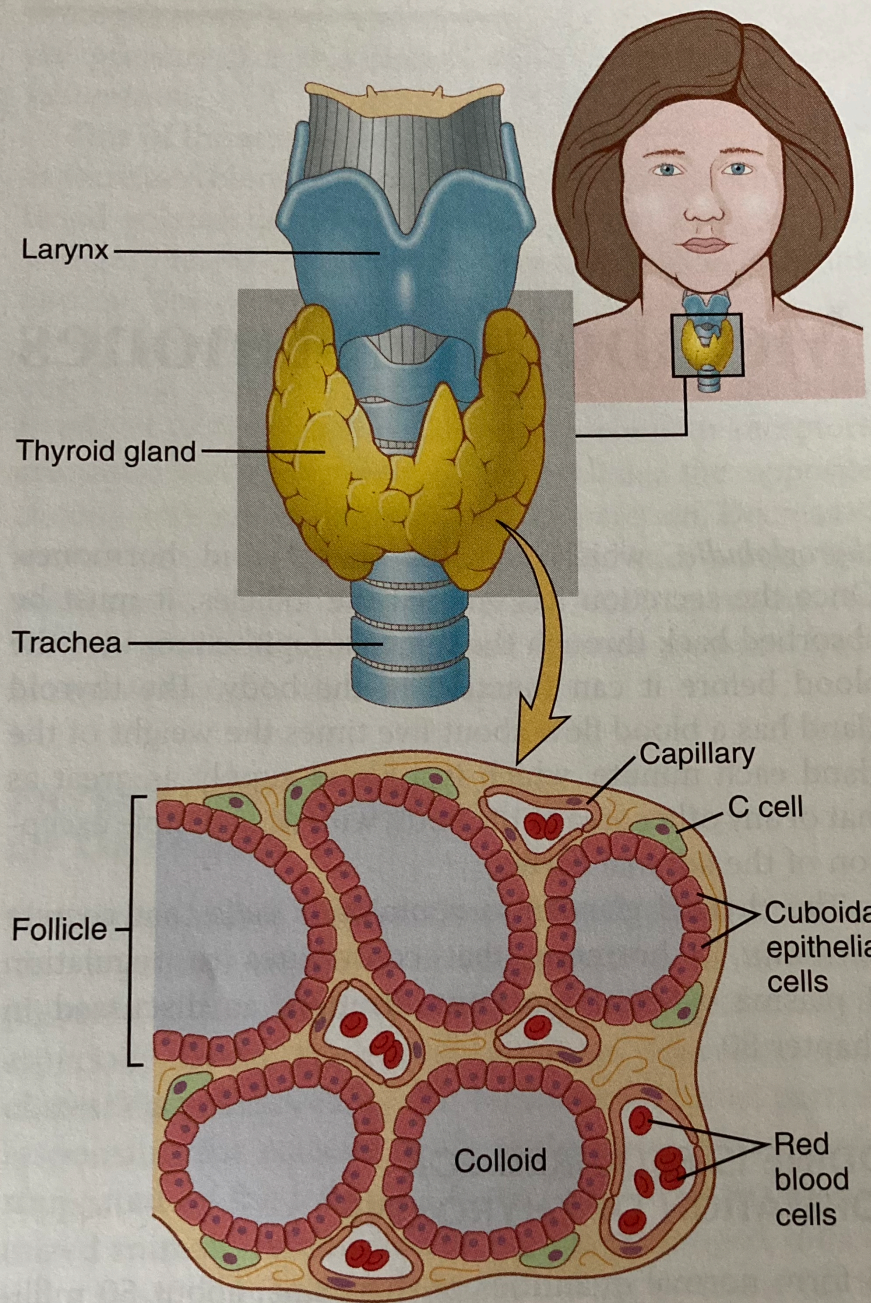


Figure 77-1. Anatomy and microscopic appearance of the thyroid gland, showing secretion of thyroglobulin into the follicles.

Syntéza hormonů št. žlázy

- k formaci thyroxinu je zapotřebí jód
- Jód je vstřebáván z GIT do krve podobně jako chloridy. Většina I je vyloučena hned ledvinami, asi 1/5 I je vychytána z krve štítnou žlázou.
- Prvním krokem při tvorbě hormonů št. žlázy je transport I do buněk žlázy a do folikulů – aktivní transport pomocí iodidové pumpy – sodium-iodid symporter (transportuje jeden iodidový iont se 2 sodiovými ionty přes basolaterální membrány z plasmu dovnitř buňky za spotřeby energie z ATP Na/K pumpy (vytvoří gradient pro vstup Na do buňky).
- 30-násobný gradient I uvnitř buňky oproti plasmě (při maximální aktivitě může narůst až na 250-násobek) – reguluje ho hlavně hladina TSH.
- Z buňky pomocí pendrinu (Chlorid-iodid counter transporter) putuje I do folikulu spolu s Thyroglobulinem (obsahuje aminokyselinu Tyrosin) pro formaci T4 a T3 (RT3). Za pomoci thyroid peroxidázy se oxiduje iodid a může proběhnout syntéza hormonů.

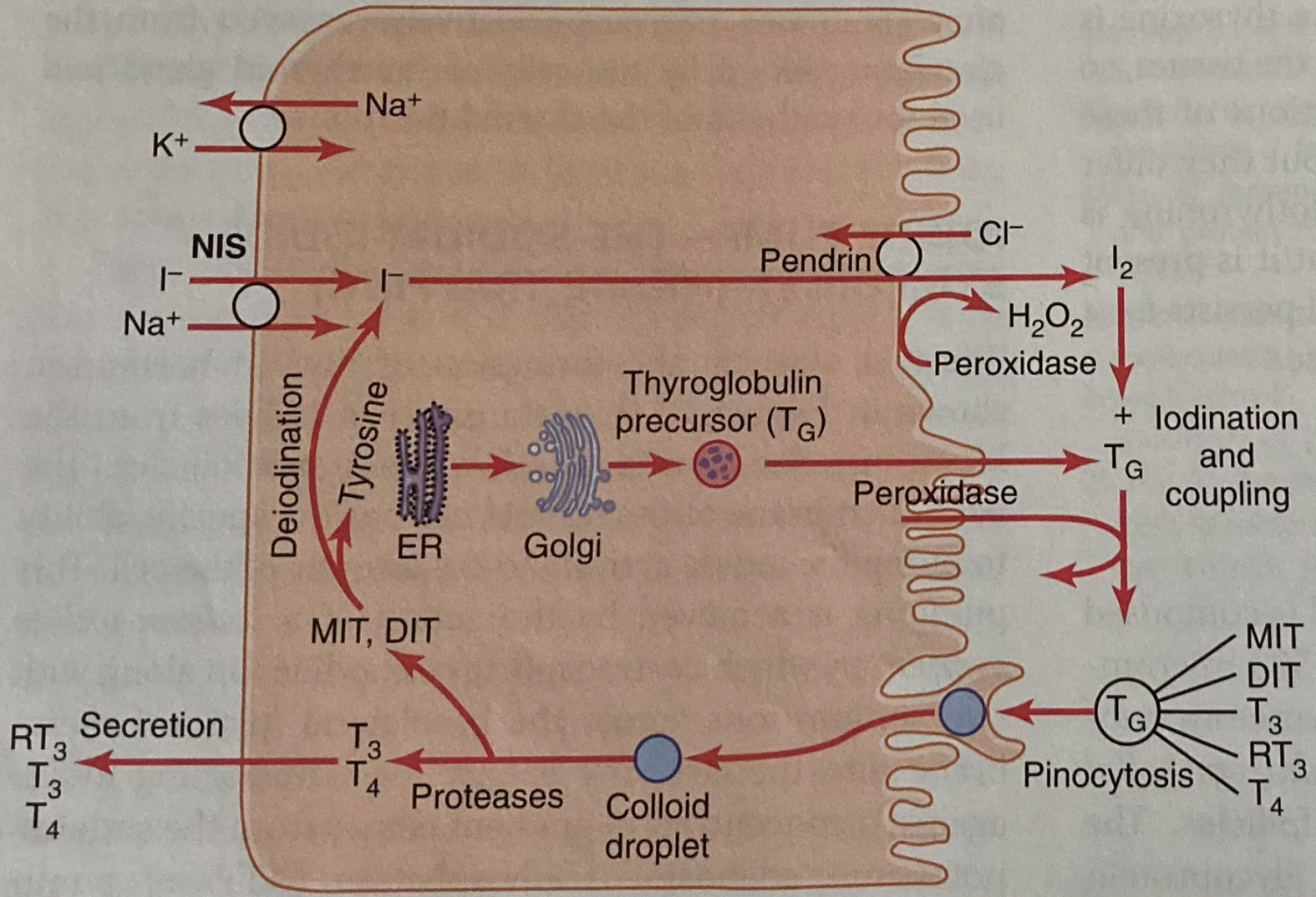


Figure 77-2. Thyroid cellular mechanisms for iodine transport, thyroxine and triiodothyronine formation, and thyroxine and triiodothyronine release into the blood. DIT, diiodotyrosine; ER, endoplasmic reticulum; I^- , iodide ion; I_2 , iodine; MIT, monoiodotyrosine; NIS, sodium-iodide symporter; RT_3 , reverse triiodothyronine; T_3 , triiodothyronine; T_4 , thyroxine; T_G , thyroglobulin.

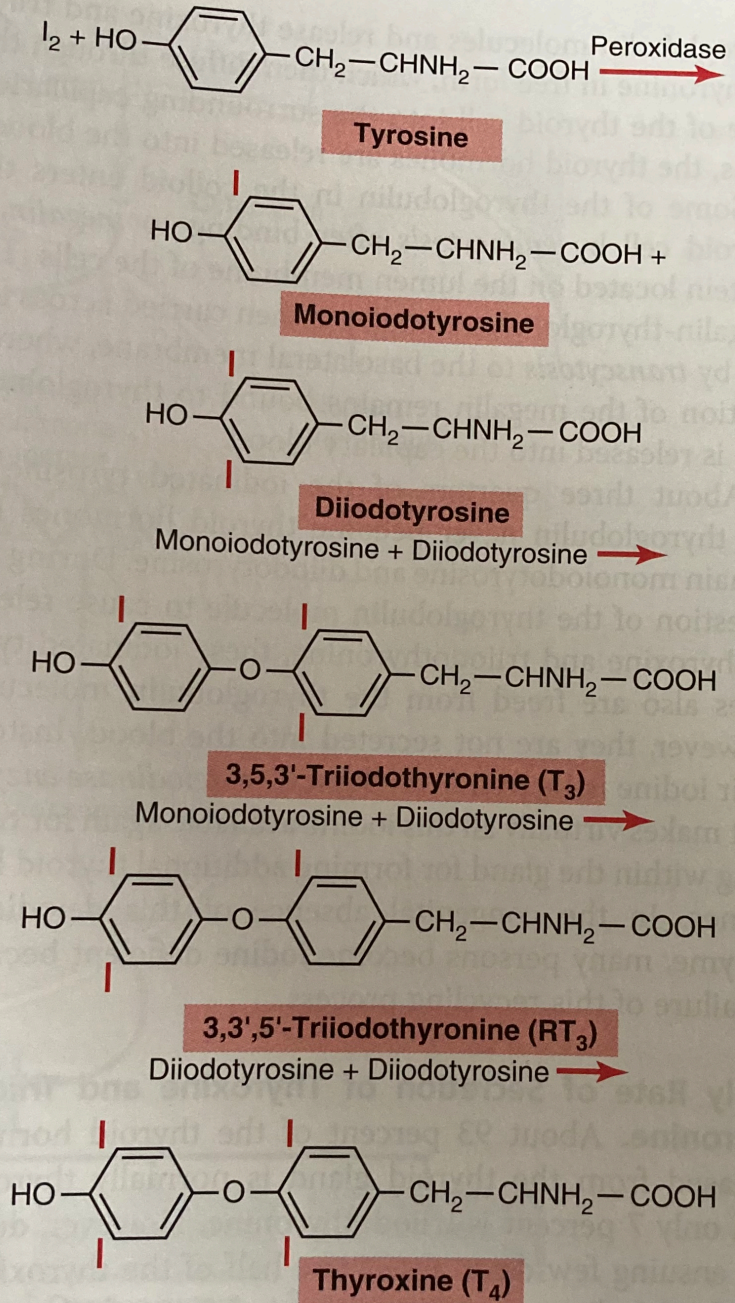


Figure 77-3. Chemistry of thyroxine and triiodothyronine formation.

Transport v krvi

- 93 % sekretovaného hormonu št. žlázy je T4 a 7 % T3. V průběhu pár dnů se deioduje většina T4 na T3.
- T4 je považován za prehormon T3. T3 je považován za aktivní formu hormonu. Jak T3 tak i T4 mají vliv na cílové buňky, avšak T3 má mnohem vyšší afinitu k jaderním receptorům a proto obstarává většinu aktivity z hormonů št. žlázy.
- Oba hormony se vážou k bílkovinám plasmy a udržují se tak delší dobu v krevním oběhu (thyroxin binding globulin nebo albumin nebo další). Jen 0,1 % T4 je volně v plasmě fT4 (free). T3 se váže též na bílkoviny. Jen méně než 1 % T3 je volně. Poločas rozpadu T4 je 7 dní a T3 1 den.
- RT3 – vytváří se velmi malé množství, u lidí nemá prokázaný účinek.

Pomalý ale dlouhodobý účinek

- Hormony štítné žlázy zvyšují metabolismus postupně (u T4 prvních 10 dnů) a jejich aktivity se vytrácí též postupně (u T4 dalších 30 dnů).
- Čili hormony št. žlázy mají pomalý nástup a dlouhodobý účinek.
- T3 má 4x rychlejší nástup (2-3 dny).

Funkce – genomické / nongenomické

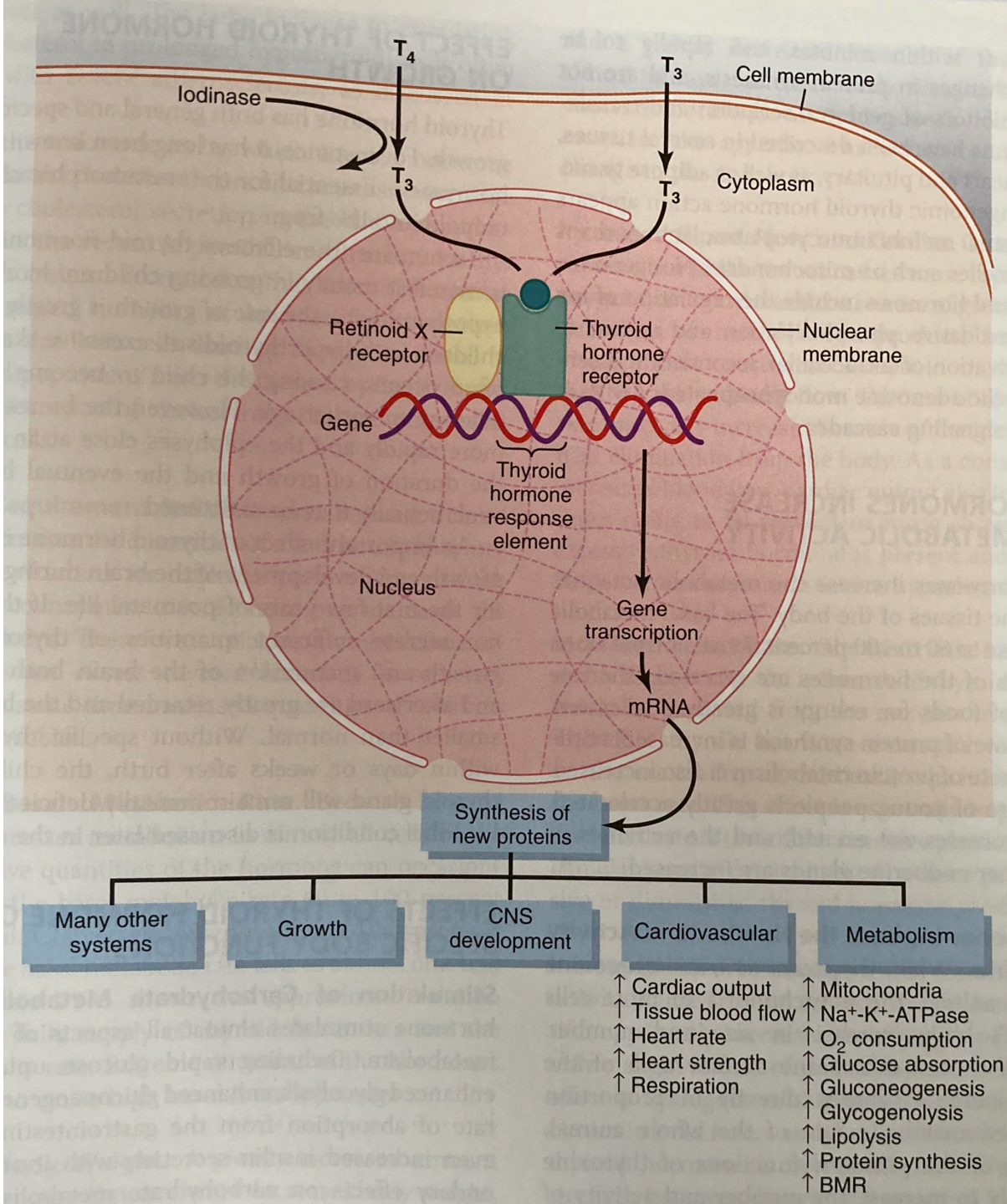
- Thyroidální hormony aktivují jaderní receptory. Receptor vytvoří heterodimer s retinoid X receptorem a naváže se na specifický thyroid hormone response element na DNA. Iniciuje transkripci. Vzniká velké množství různých mRNA a translací v ribozomech vznikají stovky nových proteinů (některé ve větším množství než jiné). Účinky hormonů št. žlázy jsou pak výsledkem enzymatické a jiné aktivity těchto nově syntetizovaných proteinů.
- Nongenomické funkce hormonů št. žlázy – objevují se příliš brzy na to, aby je způsobila transkripce genů – působí na membrány, cytoplasmu, mitochondrie. Nejsou přesně popsány. Mezi příklady patří regulace iontových kanálů a oxidační fosforylace, ovlivnění druhých posílů (cAMP a proteinkinázy).

Obecný účinek

- zvýšení metabolické aktivity buněk (téměř všech v těle)
- zvýšená utilizace energie z potravy
- zvýšená syntéza bílkovin, současně zvýšený katabolismus bílkovin
- akcelerace růstu u dětí
- excitace mentální aktivity
- zvýšená aktivita dalších endokrinních žláz

Mechanismus účinku

- zvyšují počet a aktivitu mitochondrií
- zvyšují aktivitu Na/K ATPázy (transport iontů přes membrány)



Účinky hormonů štítné žlázy

- růst dětí (u hyperthyreózy vyrostou do výšky dítě dřív, ale dřív se mu uzavřou epifyzární chrupavky / u hypothyreózy jsou děti nižší)
- u nedostatku in utero nebo v dětství dochází k mentální retardaci – kretenismus
- stimulace metabolismu cukrů, tuků, větší odpad cholesterolu stolicí (snížení počtu LDL receptorů) , podpora enzymatických procesů a tím rychlejší spotřeba vitamínů
- nárůst bazálního metabolismu organismu
- snížení hmotnosti
- zvýšení srdečního výdeje, tepové frekvence, síly stahu srdce, respirace (větší spotřeba kyslíku). Systolický tlak se zvýší – větší srdeční výdej, ale poklesne diastolický tlak – menší periferní odpor – čímž se zvýší pulzový tlak (10-15 mmHg) při zachování středního tlaku krve.

Účinky hormonů štítné žlázy

- zvýšení motility GIT
- excitace CNS
- excitace svalů (až svalový tremor)
- únava, ale zároveň nemožnost normálně usnout – vyčerpání
- sexuální funkce – u mužů hypo – ztráta libida, hyper – impotence
- u žen hypo – poruchy menstruačního cyklu až amenorhea, hyper – pokles libida

Regulace

- Hypotalamus-hypofýza
- TSH zvyšuje aktivitu, negativní zpětná vazba snižuje
- TSH má chronický efekt na růst štítné žlázy (struma-vole).
- Eu/hyper/hypo funkční struma.

Endemická struma

- nedostatek iódu ve stravě
- eufunkční struma

Graves Basedova choroba

- hypertyreóza
- automimunitní onemocnění
- protilátky – thyroid stimulating immunoglobulins – namířené proti TSH receptorům, čímž aktivují tyto receptory, vzniká hyperfunkční struma
- zvýšení metabolismu, intolerance tepla a pocení, zvýšení apetitu, ale ztráta hmotnosti, palpaitace, tachykardia, nervová a emoční labilita, svalová slabost, únava, ale nemožnost spát, degenerace extraokulárních svalů s protrusí bulbů – exoftalmus
- pokles hladiny TSH (negat. zpětná vazba)

Hashimotova thyroitida

- hypotyreóza
- autoimunitní destrukce buněk štítné žlázy
- pokles metabolismu, intolerance chladu, pokles pocení, nárůst hmotnosti i přesto, že se nezvyšuje kalorický příjem, bradykardia, zpomalené pohyby, řeč, myšlení, letargie, spavost
- mukopolysacharidy se akumuluji v podkoží a vzniká myxedém

Hormonální řízení glykémie

- Insulin
- Glukagon
- Diabetes Mellitus

Slinivka – exokrinní a endokrinní část

- Endokrinní pankreas – Langerhansovy ostrůvky
- Beta buňky – 60%, insulin a amylin
- Alfa buňky – 25%, glukagon
- Delta buňky - somatostatin
- PP buňky – pankreatický polypeptid
- sekrece hormonů do vena porta způsobí, že v játrech je jejich nejvyšší koncentrace, což je v souladu s metabolickou funkcí insulinu a glukagonu v játrech

- Insulin, glukagon – **peptidy** - preprohormon, prohormon, hormon, v Golgiho aparátě se formují granula, ve kterých jsou uloženy hormony do zásoby
- 2 peptidové řetězce insulinu (21 a 30 aminokyselin, disulfidový můstek) a C (connecting) peptid se ekvimolárně uvolňují do krevního oběhu – C peptid lze měřit a ukazuje tak na množství endogenně tvořeného insulinu u pacientů na terapii exogenným insulinem.
- Glukagon – polypeptid, 29 AK
- polčas rozpadu 5-10 minut
- 50 % je metabolizováno v játrech

Insulin

- Hormon asociovaný s příjmem potravy
- Účinek insulinu je zprostředkovaný autofosforylací receptorů

- Insulinový receptor
- 2 podjednotky alfa (vně membrány) + 2 podjednotky beta (penetrující membránu), tyrosin kináza – fosforylace intracelulárních enzymů (včetně komplexu zvaného IRS - insulin receptor substrát),
- IRS ovlivňuje metabolismus cukrů, tuků, proteinů

hlavní účinky po navázání insulínu na receptor

- vteřiny – asi 80% buněk těla zvýší vstup glukózy do buňky (svaly, tuk, nikoliv většina neuronů CNS), vystavení GLUT 4 (glukózových transportérů) na membráně inzulin dependentních buněk – po zmetabolizování insulínu se transportéry do 3-5 minut znovu zanoří dovnitř buňky a recyklují se
- zvýšení permeability membrány pro AK, K, fosfát
- 10-15 minut – mění se aktivita mnohých intracelulárních metabolických enzymů (změna jejich fosforylací)
- hodiny / dny – translace mRNA, vznik nových proteinů, ovlivnění transkripce DNA – změny v enzymatické mašinérii buňky k dosažení určitých metabolických efektů

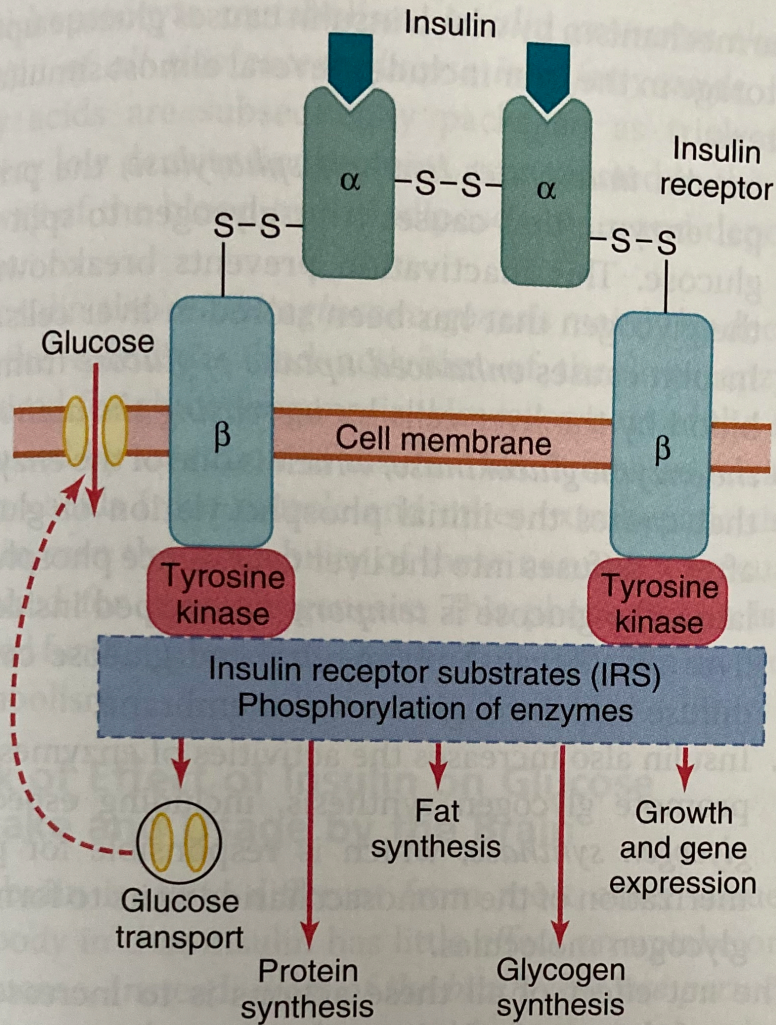


Figure 79-3. A schematic of the insulin receptor. Insulin binds to the α subunit of its receptor, which causes autophosphorylation of the β -subunit receptor, which in turn induces tyrosine kinase activity. The receptor tyrosine kinase activity begins a cascade of cell phosphorylation that increases or decreases the activity of enzymes, including insulin receptor substrates, that mediate the effects on glucose, fat, and protein metabolism. For example, glucose transporters are moved to the cell membrane to assist glucose entry into the cell.

Efekt insulínu na metabolismus cukrů

- ve svalch – vstup, ukládání a metabolismus glukózy
- v klidu využívá sval jako zdroj energie tuk, při zátěži způsobí kontrakce svalových vláken vystavení GLUT 4 na membráně a umožní vstup glukózy do buňky, ta se využije jako zdroj energie při střední až těžké zátěži
- po jídle při vyplavení insulínu vstupuje do svalu glukóza ve velkém množství a pokud není hned využita jako energie, tak se ukládá jako glykogen

Efekt insulinu na metabolismus cukrů

- v játrech – vstup, ukládání glukózy, inhibice glukoneogeneze
- uložení velkého množství glukózy po jídle v játrech ve formě glykogenu, pak při lačnění uvolňuje glykogen k udržení normální glykemie
- insulin – inaktivuje jaterní fosforylázu (tím zastaví uvolňování glykogenu), zvýší vychytávání glukózy v játrech aktivací glukokinázy (glukóza-fosfát nemůže uniknout z jaterní buňky), aktivuje glykogen syntázu
- při naplnění kapacity pro uložení glykogenu se zbytek glukózy zmetabolizuje na tuky (triglyceridy, které se pomocí VLDL transportují krví do tukové tkáně)
- sníží nabídku aminokyselin ze svalů a jiných tkání, ze kterých by se v játrech tvořila glukoneogeneze

Efekt insulinu na metabolismus cukrů

- CNS – nezávislý vstup glukózy do buněk CNS, gluk jako výhradný zdroj energie

Efekt insulínu na metabolismus tuků

- z dlouhodobého hlediska rovněž důležitý efekt jako na metabolismus glukózy
- insulín využívá glukózu, tím šetří spotřebu tuku
- při nadbytku glukózy se v játrech mění cukr na tuk – nadbytek glukózy v játrech, koncentrace glykogenu nad 6%, gluk je lyzována na pyruvát a konvertována na acetyl-CoA, při excesivním využití glukózy jako energie vzniká citrát a isocitrát, které přímo aktivují acetyl-CoA karboxylázu, který vytváří malonyl-CoA (první stadium syntézy mastných kyselin), množství mastných kyselin je pak využito pro formování triglyceridů – uvolňují se formou lipoproteinů. Insulín aktivuje lipoprotein lipázu v kapilárách tukové tkáně, která si štěpí lipoproteiny na mastné kyseliny a ukládá do svých tukových buněk, ve kterých jsou opět metabolisovány na triglyceridy a uloženy.
- Insulín inhibuje hormon sensitive lipázu (tudíž se nehydrolisují triglyceridy z tukových buněk).
- Insulín umožní vstup glukózy do tukových buněk, které si vytváří alfa-glycerol fosfát, pak glycerol – důležitý pro uložení mastných kyselin do triglyceridů.
- Při nedostatku insulínu metabolizují mitochondrie mastné kyseliny na acetyl-CoA, který se v nadbytku ne všechen metabolizuje periferní tkání a tak vzniká acetylacetylová kyselina (konvertována na beta—hydroxymáseľnou kyselinu a aceton) – ketolátky, ketoacidóza

Efekt insulinu na metabolismus proteinů

- anabolický hormon, protein syntéza, stimuluje transport AK do buněk, podporuje translaci mRNA a vznik proteinů v ribozomech (on-off mechanismus), v dlouhodobé perspektivě ovlivňuje transkripci selektovaných úseků DNA, inhibuje katabolismus proteinů, inhibuje glukoneogenezi v játrech (šetří AK)
- Insulin a růstový hormon působí synergicky na růst

Regulace sekrece insulinu

- zvýšení koncentrace glukózy – vstup do beta buňky pankreatu GLUT 2 receptorem – fosforylace na glukóza 6 fosfát pomocí glukokinázy – oxidace na ATP, zavření ATP senzitivních draslíkových kanálů – depolarizace membrány – otevření napěťových Ca kanálů – influx Ca – fúze vesikul s inzulinem – exocytóza
- sekrece insulinu v pulsech, ne kontinuálně
- sulfonylurea působí blokací ATP senzitivních draslíkových kanálů, čímž depolarizuje membránu a uvolňuje inzulin – PAD (peroral antidiabetic drugs)
- dále je sekrece insulinu stimulována přítomností AK, hormony GIT (GLP-1, gastric inhibitory polypeptide), růstovým hormonem, kortizolem (Cushingova nemoc -diabetes), beta-adrenergní stimulace ANS

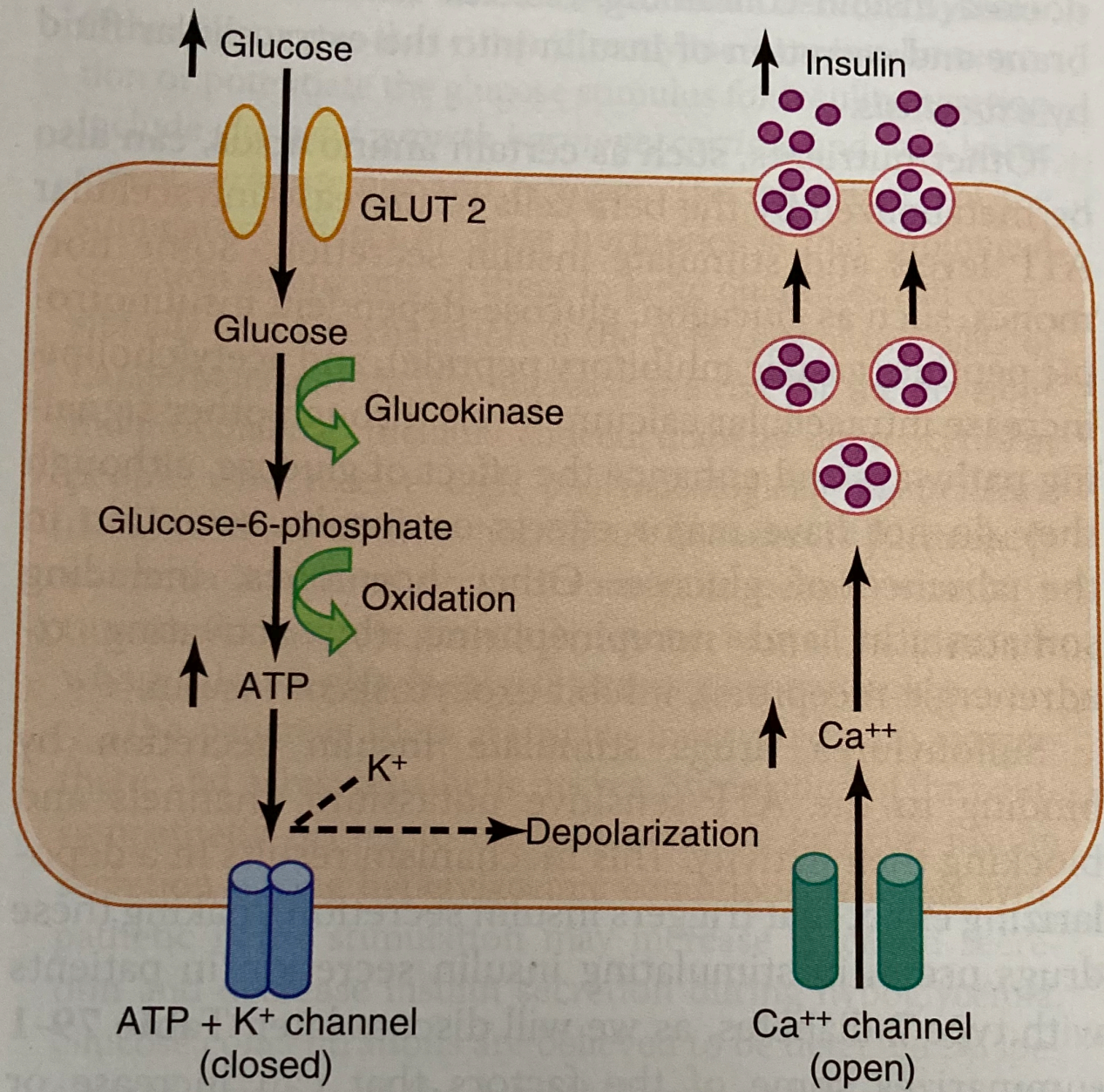


Figure 79-7. The basic mechanisms of glucose stimulation of insulin secretion by beta cells of the pancreas. GLUT, glucose transporter.

Glukagon

- primárně působí na játra (a efekt je opačný jako u insulínu) – zvyšuje hladinu glykémie: glykogenolýza (glukagon aktivuje adenyl cyklázu v jaterních buňkách – formace cAMP – aktivace protein kinázy – aktivace fosforylázy B – konverze na fosforylázu A – degradace glykogenu na glukóza-1-fosfát – defosforylace na glukózu – únik z buňky do plasmy), (zároveň snižuje vychytávání glukózy jaterními buňkami a inhibuje tvorbu glykogenu), glukoneogeneze
- podporuje sekreci insulínu (zprostředkuje nabídku glukózy, ale umožní i její vstup do buněk)
- ketogenický účinek - inhibuje acetyl-CoA karboxylázu – klesá produkce malonyl-CoA – mastné kyseliny jsou v mitochondriích metabolisovány na β -hydroxymáseľnou kyselinu

Regulace sekrece glukagonu

- stimulováno: pokles glykémie, AK (arginin, alanin) – po příjmu jídla se vyplavuje insulin - při příjmu vysokoproteinového jídla by insulin způsobil hypoglykémii, proto se současně vyplaví i glukagon, který glykémii zvedne, aby nedocházelo k postprandiální hypoglykémii
- stimulováno: hladovění, fyzická aktivita, B-adrenergní stimulace
- tlumeno: somatostatin

Hypoglykémie

- agresivita
- pocení
- hlad
- nervozita
- svalový třes
- letargie
- koma

Diabetes mellitus

- syndrom poruchy metabolismu karbohydrátů, tuků a proteinů způsobený nedostatkem insulínu nebo poklesem tkáňové senzitivity k insulínu.
- Vedoucím příznakem je hyperglykémie.

DM Typ 1 – juvenilní, inzulin dependentní

- autoimunitní onemocnění – ničí Langerhansovy ostrůvky (1-2 miliony), nástup až při ztrátě velkého počtu ostrůvků, kdy poklesne kriticky tvorba endogenního insulínu,
- většinou ve 14-ti letech, ale může se objevit v každém věku
- nutnost substituce insulínem (C peptid – jaká je zbytková aktivita slinivky)
- znemožněno využití glukózy jako energie
- hyperglykémie
- vysoká koncentrace glukózy způsobuje dehydrataci – osmotický tlak natáhne z buněk vodu (gluk. neprostupuje do buněk) + osmotická diuréza (vyučování gluk močí) + polyurie (žízeň)
- glykace proteinů – poškozování cév (kapilár – srdce, ledviny, sítnice), nervů (PNS + ANS)
- sekundární hypertenze (nefropatie)
- ketoacidóza – posun metabolismu k utilizaci tuků a vznik ketoláték s acidózou (rychlé a hluboké dýchání – expirace CO₂, deplece bikarbonátů poklesem jejich ledvinné exkrece, stav může dojít až ke komatu)
- utilizace poroteinů – katabolismus (ztráta hmotnosti, astenie, nedostatek energie, vyčerpání)

DM Typ 2 – inzulin non-dependentní, (archaicky stařecký)

- insulinová rezistence – receptory nereagují na insulin + downregulace receptorů – potřeba větší a větší koncentrace insulinu k dosažení stejného efektu (insulinoterapie)
- nejčastěji při obezitě (a metabolickém syndromu), přejídání sladkým
- glykace proteinů
- glykovaný hemoglobin
- retinopatie, nefropatie, neuropatie, mediokalcinóza
- dlouhodobý nedostatek insulinu způsobí extrémní atherosklerózu (IM, CMP, ICHDK) – uvolnění mastných kyselin, které játra zpracovávají na fosfolipidy a cholesterol a formou lipoproteinů (LDL) uvolňují do oběhu, čímž vzniká podklad pro AS.

RAAS

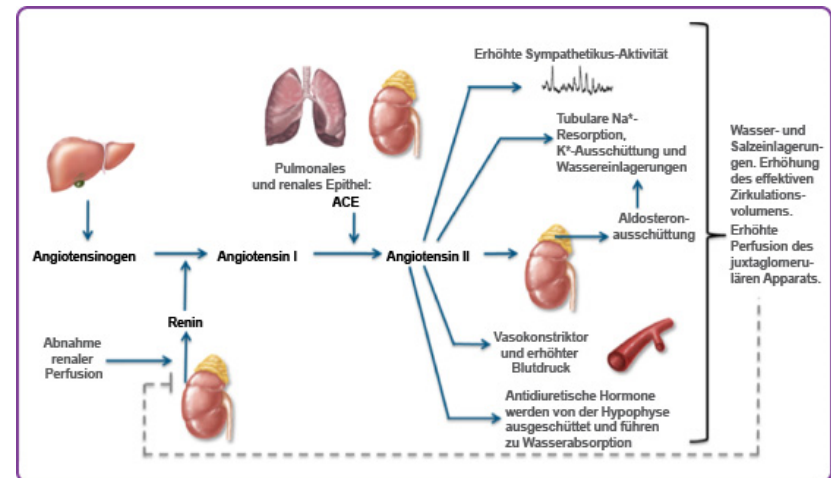
- Renin – angiotensin – aldosteron systém

RAAS: RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONOVÝ SYSTÉM

RENIN - Jedná se o exopeptidázu, která je syntetizována v juxtaglomerulárním aparátu ledviny (součást distálního tubulu). Juxtaglomerulární aparát je schopný zaznamenat změny průtoku krve ledvinou a přes tyto změny i změny krevního tlaku. Dále zaznamenává změny koncentrace sodíku v distálním tubulu. Snížený krevní tlak nebo snížené množství sodíku v distálním tubulu vedou k vyplavení reninu.

ANGIOTENSIN - Vzniká působením reninu na angiotensinogen syntetizovaný v játrech. Vytvořený angiotensin I je ACE (angiotensin konvertující enzym) produkovaným v endoteliích plicních kapilár přeměněn na angiotensin II. Angiotensin II má několik úkolů.

- Vazba na angiotensinový receptor způsobuje vazokonstrikci vas efferens – zvýšení glomerulárního filtračního tlaku, dále vazokonstrikci periferních cév, čímž dochází ke zvýšení periferní rezistence a jejím zvýšením ke zvýšení krevního tlaku, především tlaku diastolického.
- V mozku působí angiotensin II na centrum žízně a vyvolává pocit žízně (zvýšený příjem tekutin doplní jejich chybějící objem)
- V nadledvinách způsobuje vyplavení aldosteronu, který zajistí zvýšení zpětné resorpce sodíku a tím zpětné resorpce tekutin
- Kromě výše popsaných funkcí působí angiotensin II negativní zpětnou vazbou v ledvinách na vyplavení reninu.



ALDOSTERON

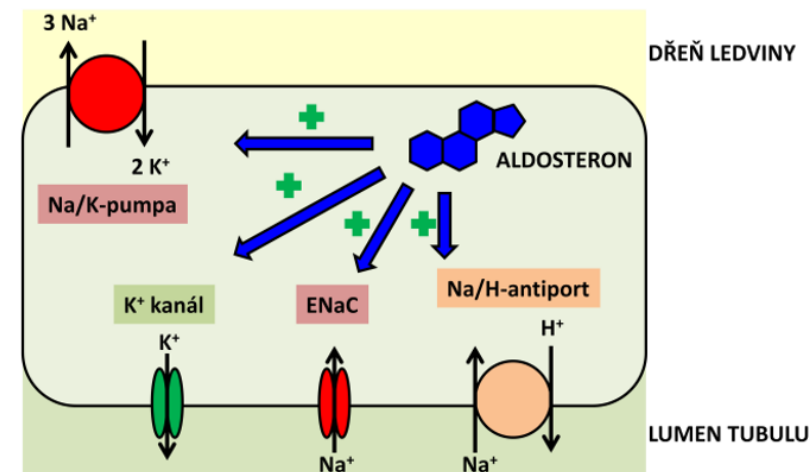
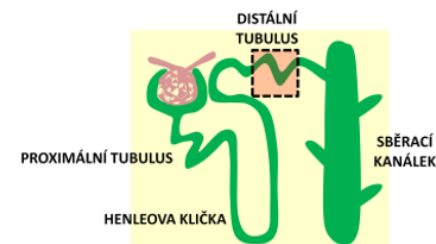
Je hlavním představitelem skupiny mineralokortikoidů, hormony tvořené kůrou nadledvin.

Aldosteron působí především v distálních tubulech ledvin, kde způsobuje vyšší zpětnou resorpci sodíku a vyšší sekreci draslíku

Zpětná resorpce sodíku je spjata se zpětnou resorpcí vody, čímž se aldosteron uplatňuje i jako regulátor objemu tělesných tekutin.

Zvýšení resorpce sodíku je způsobeno ovlivněním následujících proteinů:

- Na/K pumpy (Na/K pumpa vytváří gradient sodíku mezi buňkou a nitrem tubulu; její zvýšená sekrece umožní vytváření silnějšího gradientu a urychlení veškerých transportů závislých na sodíku)
- ENaC (Endothelium Natrium Channel): jedná se o kanál transportující sodík no nitra buňky z lumen tubulu; čím více molekul tohoto kanálu na buňce najdeme (spolu s větším gradientem od Na/K pumpy), tím lépe bude sodík zpětně resorbován
- K⁺ kanál: vyšší aktivita Na/K pumpy zvýší v buňce intracelulární koncentraci draslíku, který je možné „uvolnit“ do lumina tubulu, tím snáze, čím více K⁺ kanálů bude na membráně buňky
- Na/H transportér: vyměňuje sodíkové ionty (do buňky) za vodíkové protony (z buňky); tímto způsobem ovlivňuje aldosteron i pH a acidobazickou rovnováhu



Obrázek 23 - Účinky aldosteronu na cílovou buňku

NATRIURETICKÝ PEPTID

Jedná se o peptidové hormony, které způsobují natriurézu – tedy vylučování zvýšeného množství vody tím, že se zvýší množství vylučovaného sodíku. Vylučování sodíku je neodvratně spojené s vyloučením vody – sodík má oproti ostatním iontům poměrně velký hydratační obal a jeho pohyby (ať už aktivní, či pasivní) jsou následovány pasivními pohyby vody. Existují dva hlavní natriuretické peptidy:

- Atriální natriuretický peptid (ANP) - je produkován síňovými kardiomyocyty
- Mozkový natriuretický peptid (BNP, B = brain) - je produkován komorovými kardiomyocyty, avšak poprvé byl vyizolován z mozkových preparátů.

Z kardiomyocytů jsou natriuretické peptidy uvolňovány při nadměrné náplni cévního řečiště. Jejich vyplavení slouží jako „únikový mechanismus“ a jako ochrana před nadměrnou náplní cévního řečiště a příliš vysokým tlakem a za normálních podmínek není jejich role příliš významná.

Natriuretický účinek zajišťují snížením reabsorpce sodíku (vody) v ledvinách a inhibicí sekrece reninu a tím „blokádou“ renin-angiotensin-aldosteronového systému

HORMONÁLNÍ REGULACE KALCIOVÉ HOMEOSTÁZY

KALCIOVO FOSFÁTOVÁ HOMEOSTÁZA

Kalciovo-fosfátová rovnováha je zajišťována spoluprací 3 hormonů – parathormonu PTH, kalcitriolu a kalcitoninu

Parathormon je peptidový hormon tvořený příštítnými tělísky. Tvorba a sekrece PTH je řízena koncentrací kalciových iontů v plazmě. Hlavní buňky příštítných tělísek mají v sobě senzory pro vápník, jsou to transmembránové proteiny, které jsou schopny registrovat vysoké hladiny vápníku na povrchu buňky a systéme sekundárních poslů dávají podnět k exocytóze parathormonu. Naopak pokles extracelulární koncentrace vápníku vede k poklesu sekrece PTH. Podobné senzory pro vápník se nachází i v osteoklastech, epitelu ledvin a střeva. Všechny účinky parathormonu vedou ke zvýšení koncentrace vápníku v krvi:

- Aktivace osteoklastů - nastává odbourávání vápníku a fosfátu
- V ledvinách stimuluje renální krok syntézy kalcitriolu, který pak stimuluje ve střevě resorpci vápníku
- V distálním tubulu, kde zvyšuje zpětnou reabsorpci vápníku, dále pak v proximálním i distálním tubulu snižuje zpětnou resorpci fosfátů
- Tlumí resorpci fosfátů, vzniklá hypofosfátémie uvolňuje dále vápník z kostí a zabraňuje tvorbě vápenatých solí v ostatních tkáních

Kalcitonin je také peptidový hormon je tvořen parafolikulárními buňkami štítné žlázy, které také mají receptory pro vápník. Koncentraci kalcitoninu zvyšuje hyperkalcemie.

- Kalcitonin snižuje hladinu vápníku v krvi především útlumem aktivity osteoklastů a podporuje přechodně ukládání vápníku do kostí.
- V ledvinách zajišťuje kalcitonin snížení zpětné resorpce jak vápníku, tak fosfátů, které se tak ve zvýšené míře uvolňují do moči.

Některé gastrointestinální hormony zvyšují sekreci kalcitoninu, který podporuje zabudování postprandiálně resorbovaného vápníku

Kalcitriol je lipofilní, steroidům podobný hormon. Účinkem UV záření v kůži z 7-dehydrocholesterolu vzniká cholekalciferol, který je v játrech enzymem 25-hydroxylasou mění na kalcidiol. V ledvinách enzymem 1 α -hydroxylasou hydroxylován v pozici 1 za vzniku kalcitriolu, tedy aktivní podoby vitamínu D.

- Ve střevě zvyšuje aktivní vitamin D resorpci vápníku v duodenu a jejunu, protože v enterocytech vyvolává syntézu CBP, tj. calcium-binding proteinu a Ca-ATPázy.
- V ledvinách působí vitamin D zvýšení zpětné resorpce vápníku nejen v distálním, ale i v proximálním tubulu – tím PTH výrazně pomáhá. Avšak zvyšuje zpětnou resorpci fosfátů. Dále inhibuje 1 α -hydroxylasu (což můžeme považovat za negativní zpětnou vazbu).
- V kostní tkáni podporuje její novotvorbu a mineralizaci. Množství vápníku, které je z plazmy odebráno, však není tak velké, aby výrazně snížilo hladinu kalcémie.
- Kalcitriol zvyšuje transport vápníku a fosfátu v placentě a mléčných žlázách

ENDOKRINNÍ SLOŽKA STRESOVÉ ODPOVĚDI

Stres: soubor nespecifických reakcí s cílem zachování homeostázy, která je narušena jakýmkoli inzultem.

Typy stresů:

- dle druhu stresorů:

- **Somatické** (teplo, chlad, hluk, hlad, krvácení, zápal, hypoglykémie, extrémní fyzická námaha,...)
- **Psychické** (spánková deprivace, smrt blízké osoby, zkouška, ale i pozitivní životní události,...)

- **Vnitřní** – vnímaný prostřednictvím interoreceptorů
- **Vnější** – působí prostřednictvím smyslových orgánů

- **pozitivní X negativní**

- Pozitivní – eustres: omezené trvání, pomáhá k překonání běžných zátěžových situací
- Negativní- distres: dlouhodobější trvání, pokud je kompenzace nedostatečná, nepřiměřená - vyvolá poruchu (např. nemoc)

- **akutní X chronický**

ROZPOZNÁNÍ OHROŽUJÍCÍ SITUACE

Pomocí aferentních drah je informace o inzultu doručena do limbického systému.

Amygdala je zásadní pro dekodování emocí a informací o ohrožení.

Nadřezené kognitivní oblasti, které jsou spojeny s amygdalou a locus coeruleus, jako je prefrontální kortex umožňují vědomou modifikaci automatické odpovědi na stresový podnět a kontrolu nad reakcí (na základě předchozích situací je vybráno nejlepší chování organismu).

Hippocampus zprostředkuje zapamatování si situace, spojení emocí a vzpomínek a analýza kontextu situace.

Pokud je situace amygdalou vyhodnocena jako stresová, ohrožující, spustí se stresová odpověď předáním informací do **hypothalamu**. Ten je s organizmem spojen prostřednictvím autonomního nervového systému (cestou **locus coeruleus**) a **hypofýzy**.

FÁZE STRESOVÉ REAKCE: I. FÁZE

Poplachová reakce spočívá v aktivaci sympato-adrenálního systému.

Zvyšuje se aktivita sympatiku, vyplavují se zvýšenou měrou hormony dřeně nadledvin - adrenalin a z periferních nervových zakončení – noradrenalin.

Stoupá tepová frekvence, krevní tlak, frekvence dýchání a glykemie a organizmus se tak připravuje na „boj nebo útěk“. Dochází také k alteraci metabolismu, inhibuje chování spojené s příjmem a zpracováním potravy, sexuální chování a poklesu vnímání bolesti.

Zvýšená hladina adrenalinu v CNS stimuluje neurony paraventrikulárního jádra hypotalamu s následným uvoněním CRH (kortikoliberin), který se dostává do adenohypofýzy a indukuje vylučování proopiomelanocortinu jako prekurzoru ACTH. ACTH vyvolá produkci kortizolu.

FÁZE STRESOVÉ REAKCE: II. FÁZE

Reakce systému CRH-ACTH-kortizol je hlavním rysem druhé fáze stresové reakce, **fáze rezistence**. Naplno se projevuje celá řada účinků glukokortikoidů – kortisolu.

Zvyšuje se krevní tlak a srdeční výdej. Zvýšené energetické nároky jsou kryty zvýšením dostupnosti glukózy a volných mastných kyselin. Stoupá především jaterní glukoneogeneze. Zvyšuje se tvorba proteinů v játrech a zároveň má katabolický účinek na metabolismus proteinů ve svalích, lymfatické tkáni, kostech. Zvyšuje se lipolýza v tukové tkáni a zároveň ta vycytává méně glukózy. Snižuje se sekrece inzulínu.

Dochází k imunosupresi, která je dána snížením syntézy imunoglobulinů, ale i snížením populace lymfocytů, eozinofilů a makrofágů. Inhibuje uvolňování cytokinů, prostaglandinů a histaminů z leukocytů.

Dále se společně s ACTH z adenohipofýzy vylučuje i Glukagon (zvýšení glukoneogeneze a glykogenolýzy), Somatotropní hormon (zvyšuje proteosyntézu a transport aminokyselin do svalů – ochraňuje svaly před katabolismem) a prolaktin (anigonadotropní efek; stimuluje a uvolňuje imunomodulační cytokiny, interleukiny z makrofágu v peritoneu a proto má i imunoprotektivní účinek).

Nelze navodit stav úplné eliminace veškerých stresorů

Navozený rovnovážný stav se nazývá Allostáza, v této fázi dokáže organizmus fungovat bez vzniku významných poškození.

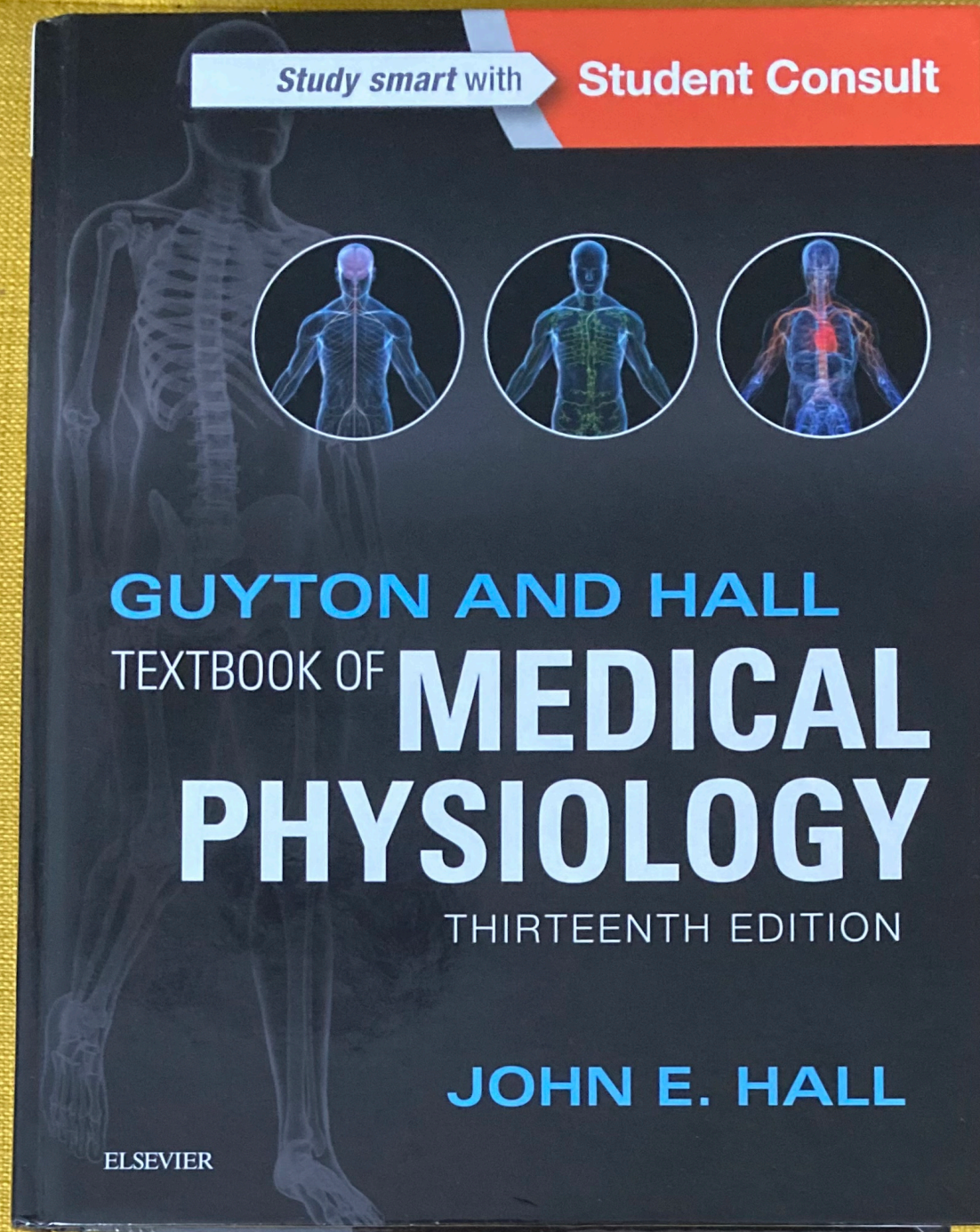
FÁZE STRESOVÉ REAKCE: III. FÁZE

Fáze vyčerpání je spojena se zhroucením homeostatických mechanismů čelení stresu.

Klinickým důsledkem tohoto je vznik patologického stavu – nemoci: Kardiovaskulární onemocnění (hypertenze, arytmie, ischemická choroba srdeční), peptický vřed, poruchy imunity, impotence, poruchy paměti, neschopnost učení se, ztráta kognitivních funkcí...

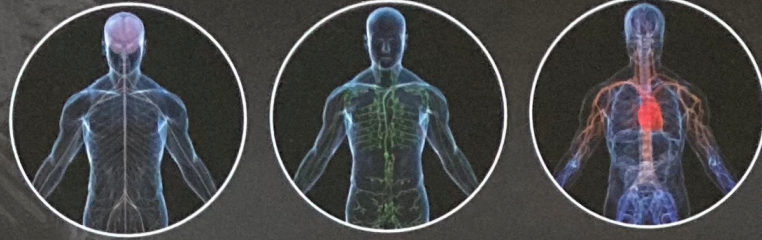
Zhroucení mechanismu CRH-ACTH-kortizol (nedostatečná hladina kortizolu) má dramatický průběh, u nemocných s nedostatečností kůry nadledvin (Addisonova nemoc) nebo po dlouhodobé léčbě syntetickými kortikoidy (prednizonem, dexametazonem) a náhlém vysazení těchto léků. Za těchto podmínek je totiž zpětnou vazbou inhibována sekrece CRH-ACTH-kortizolu, nadledvinová kůra atrofuje a není schopna zátěžové hypersekrece kortizolu.

ZDROJ



Study smart with

Student Consult



GUYTON AND HALL
TEXTBOOK OF **MEDICAL**
PHYSIOLOGY

THIRTEENTH EDITION

JOHN E. HALL

ELSEVIER

Study smart with

Student Consult



Pocket Companion to

GUYTON AND HALL
TEXTBOOK OF **MEDICAL**
PHYSIOLOGY

THIRTEENTH EDITION

JOHN E. HALL

ELSEVIER