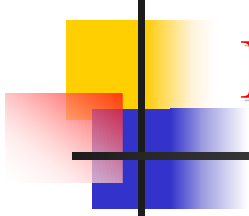


Fiziologia glandelor endocrine

Curs 2

I. Hormonii tiroidieni

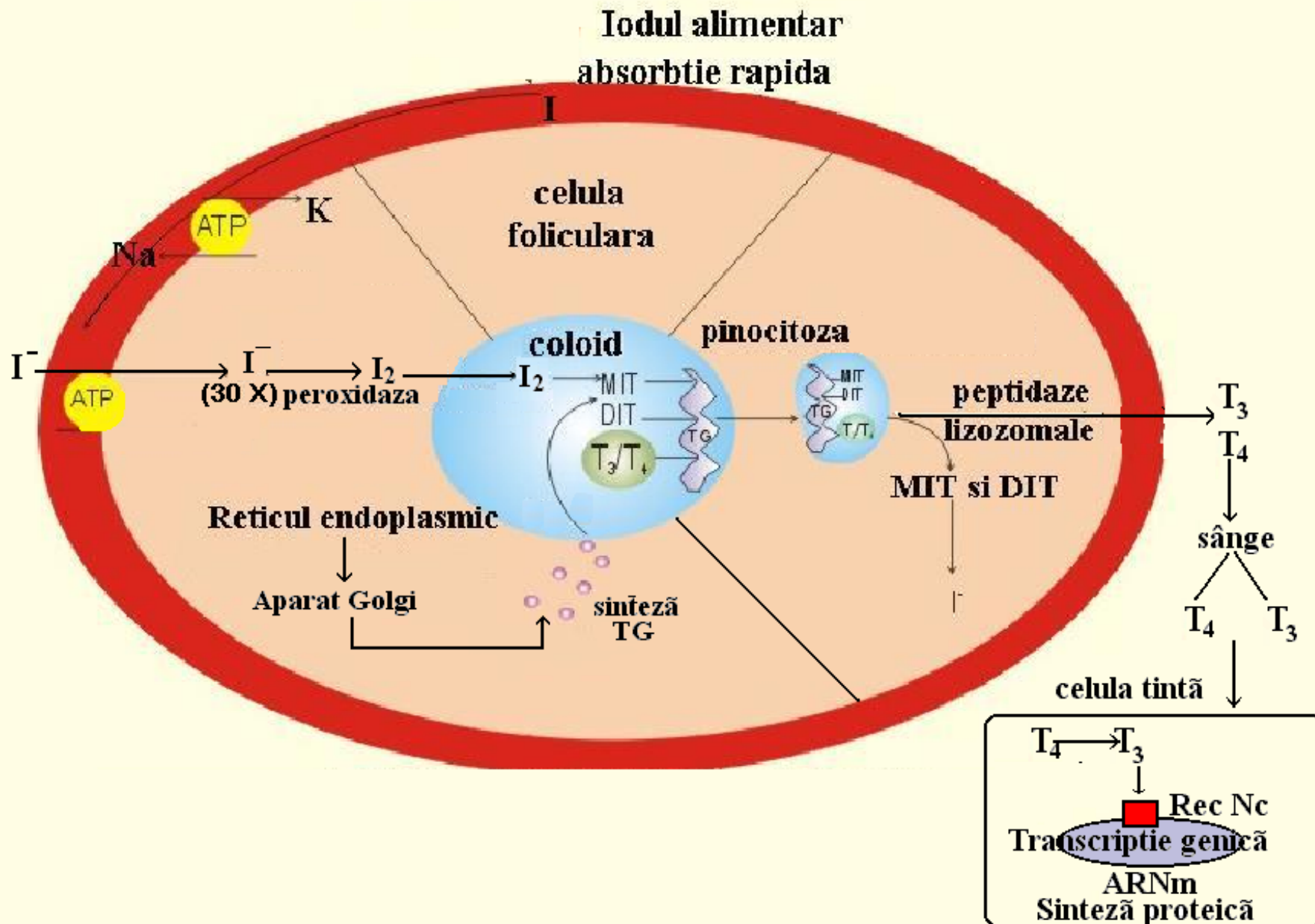
II. Hormonii produși de glandele suprarenale



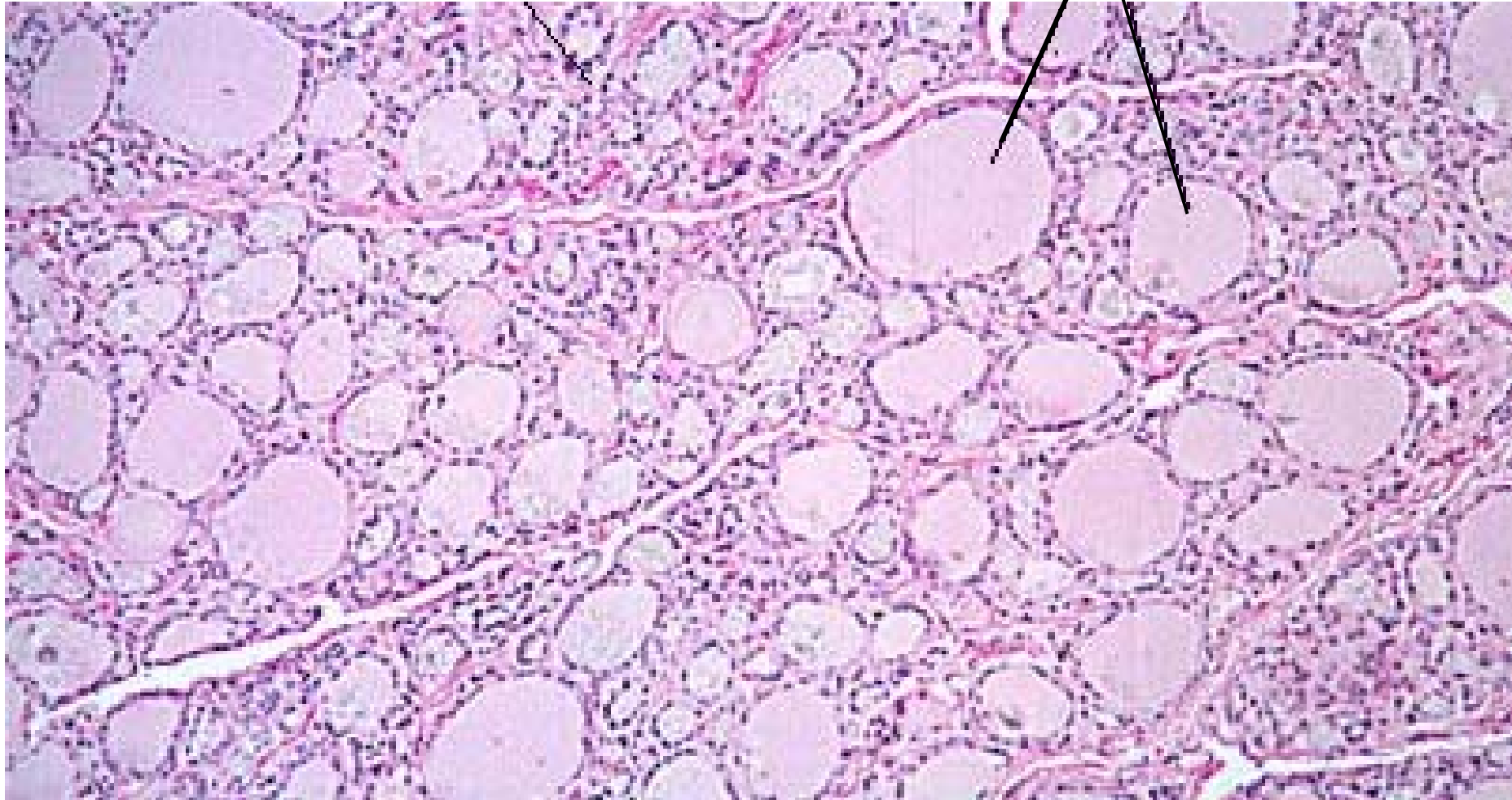
I. Hormonii tiroidieni (T_3 și T_4)

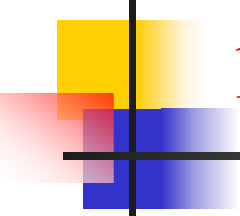
- Glanda tiroidă – localizată sub laringe, anterior de trahee
 - Unitatea morfo-funcțională = foliculul tiroidian
 - Secretă: - $T_3 + T_4$ (din foliculi),
- Calcitonină (din celule C)
- Biosinteza T_3 și T_4 necesită iod = 150-500 $\mu\text{g}/\text{zi}$ (sarea de bucătărie este iodurată pentru a preveni deficitul de iod)
 - Iodul ingerat (I_2) $\rightarrow$ I^- absorbabil (iodură) $\rightarrow$ I^- în sânge $\rightarrow$ 1/5 ajunge la tiroidă, la gl. digestive, gl. mamară, restul excretat renal
 - La nivel tiroidian, toate procesele depind de TSH.

Metabolismul hormonilor tiroidieni (T_3 și T_4)



foliculi tiroidieni





1. Rolul hormonilor tiroidieni

■ În plasmă:

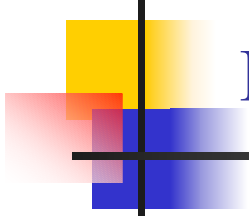
- T_3 = triiodotironina (7%) dar este de 4 x mai activă
- T_4 = tiroxina (93%) dar IC: $T_4 \rightarrow T_3$;

■ Sunt produși de glanda tiroidă: prin iodarea tirozinei din molecula de TG;

■ Mecanism de acțiune: $T_3/T_4 \rightarrow$ Receptori nucleari $\Rightarrow$ transcripția genelor $\Rightarrow$ ARN_m $\Rightarrow$ sinteza proteică $\Rightarrow$ efect;

■ Efecte principale:

- $\uparrow$ Activitatea metabolică în aproape toate țesuturile
- $\uparrow$ Procesele oxidative $\Rightarrow \uparrow$ ATP + căldură
- Stimulează creșterea + diferențierea celulară.



Rolul hormonilor tiroidieni

- 1) Rol în creștere:**
- direct
 - indirect prin:
 - $\uparrow$ GH
 - $\uparrow$ somatomedine

➤ în special la copii $\Rightarrow$ asigură o creștere normală + dezvoltarea tisulară (în special oasele)

➤ Patologic:

- $\downarrow$ [T] $\Rightarrow$ $\downarrow$ ratei de creștere, în special a oaselor
- $\uparrow$ [T] $\Rightarrow$ - inițial $\uparrow$ ratei de creștere dar
 - în timp: $\uparrow\uparrow$ [T] $\Rightarrow$ închidere mai rapidă a cartilajelor de creștere $\Rightarrow$ oprește creșterea în înălțime (se reduce perioada de creștere în înălțime).



Rolul hormonilor tiroidieni

2) Dezvoltarea + maturizarea sistemului nervos (SN)

- încă din viața intrauterină (luna IV) $\Rightarrow$ stimulează neuronogeneza și mielinizarea $\Rightarrow$
 - dezvoltarea SN + dezvoltarea cortexului
 - maturarea centrilor nervoși + dezvoltarea mintală
- Patologic: $\downarrow[T] \Rightarrow$ nanism și retardare mintală

3) Activarea SN al adultului

- $\uparrow$ activitatea metabolică a creierului + $\uparrow$ tonusul cortical
- $\uparrow$ inteligența și memoria + $\uparrow$ reactivitatea motorie
- $\uparrow$ stimularea SNVS și $\uparrow$ Nr. β -receptori
- Patologic: $\left\{ \begin{array}{l} \downarrow[T] \Rightarrow \text{somnolență, lentoare, } \downarrow \text{excitabilit.} \\ \uparrow[T] \Rightarrow \uparrow \text{excitabilitate, } \downarrow \text{capacității de} \\ \text{concentrare, oboseală, tremor muscular (rapid și fin)} \end{array} \right.$

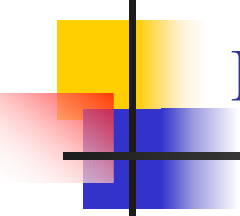
4) Efecte metabolice

a) Metabolismul Proteic:

- $\uparrow$ ambelor laturi ale metabolismului $\Rightarrow$ echilibru anabolism - catabolism
- Patologic: $\uparrow\uparrow[T] \Rightarrow \uparrow$ catabolism Pr. $\Rightarrow$ Bilanț azotat -

b) Metabolismul Glucidic:

- $\uparrow [G]$ prin $\left\{ \begin{array}{l} - \uparrow \text{absorbției intestinale de G} \\ - \uparrow \text{neoglucogeneza} \\ - \uparrow \text{glicogenoliza} \end{array} \right.$
- $\uparrow$ captarea IC a G + $\uparrow$ Glicoliza $\Rightarrow$ Energie
- Patologic: $\uparrow\uparrow[T] \Rightarrow \uparrow[G] \Rightarrow \uparrow$ Insulina (II) $\Rightarrow$ în timp DZ II.



Rolul hormonilor tiroidieni

c) Metabolismul Lipidic:

- $\uparrow$ Lipoliza $\Rightarrow \uparrow$ Energie
- plasma: $\downarrow$ [Lipide], $\downarrow$ [Coolest], $\downarrow$ [TG], $\downarrow$ [PO-L], $\uparrow$ [AGL]
- patologic: $\downarrow$ [T] $\Rightarrow \uparrow$ [Coolest] $\Rightarrow \uparrow$ Risc ateroscleroză

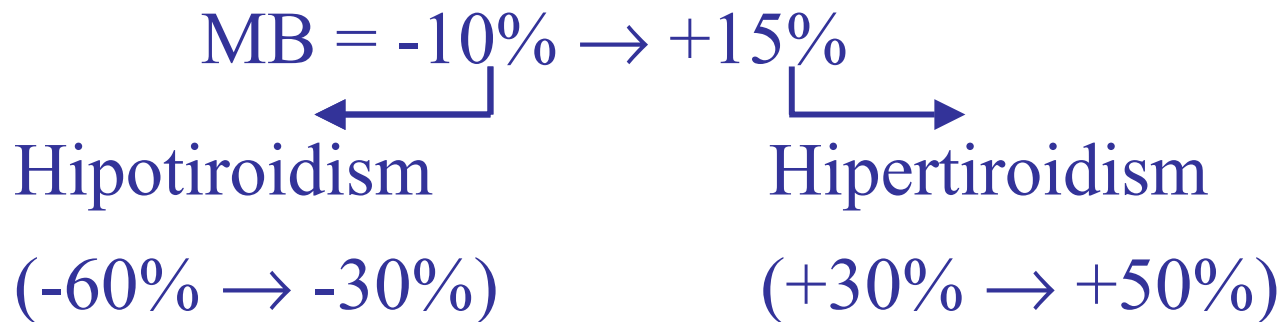
d) Metabolismul Energetic:

- rol major de $\uparrow$ a metabolismului $\Rightarrow \uparrow$ Oxidarea biologică
 $\Rightarrow$
 - $\uparrow$ Energie biologic utilizabilă (ATP)
 - prin cuplarea oxidării cu fosforilarea
 - $\uparrow$ Căldură $\Rightarrow \uparrow$ Termogeneza
 - rol în termoreglare (adaptarea la frig)
- Patologic: $\uparrow\uparrow$ [T] $\Rightarrow$ decuplarea oxidării de fosforilare $\Rightarrow$
 - $\downarrow$ ATP și $\uparrow$ pierderile de căldură
 - $\downarrow$ [T] $\Rightarrow$ somnolență + intoleranță la frig

Rolul hormonilor tiroidieni

➤ Evaluare: prin metabolismul bazal (MB)= necesarul energetic minim pentru asigurarea funcțiilor vitale în condiții bazale

■ VN: MB = 33-40 kcal/m²/h



e) Metabolismul mineral:

- prin ↑ activității metabolice ⇒ ↑Necesarul de vitamine (fac parte din sistemele enzimatic)

5) Efecte sistemice

- **Cardiovascular:** hormonii tiroidieni $\uparrow$ efectele catecolaminelor + $\uparrow$ nr β receptori :
 - $\uparrow$ FC $\Rightarrow$ dacă $\uparrow\uparrow$ [T] $\Rightarrow$ tahiaritmii
 - $\uparrow$ F contracție dar dacă $\uparrow\uparrow$ [T] $\Rightarrow$ $\downarrow$ F contracție prin $\uparrow$ proteolizei)
 - $\uparrow$ DC
- **Respirator:** $\uparrow$ frecvența și amplitudinea respirației (ca răspuns la $\uparrow$ metabolismului)
- **Digestiv:** $\uparrow$ secreția și motilitatea $\Rightarrow$ $\uparrow\uparrow$ [T] $\Rightarrow$ diaree

Rolul hormonilor tiroidieni

6) Efect trofic pe:

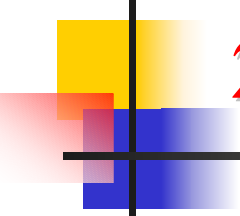
- musculatura scheletică
- piele - în hipotiroidism $\uparrow$ retenția de fluide în “stare de gel” prin $\uparrow$ ac. hialuronic și condroitin sulfaților $\Rightarrow$ mixedem.

7) Efect de optimizare a funcției sexuale la ambele sexe:

- efect + pe metabolismul gonadelor
- efect + pe gonadotropii hipofizari

8) Relații cu alți hormoni

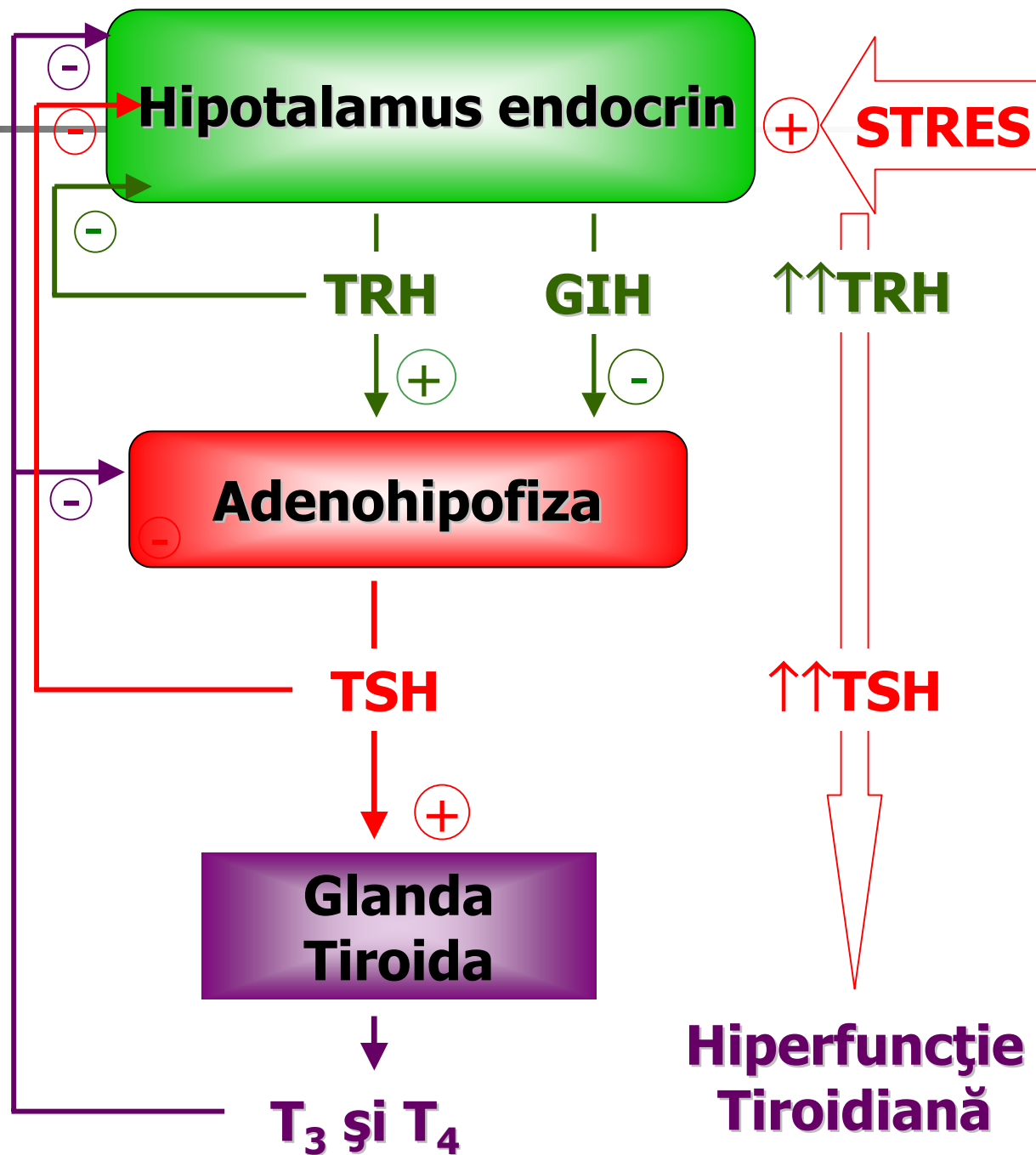
- $T_3 T_4 \Rightarrow \uparrow$ catecolamine
 $\uparrow$ insulina ca răspuns la $\uparrow$ glicemiei
 $\uparrow$ PTH ca răspuns la $\uparrow$ osteogenezei
 $\uparrow$ cortizolul
- $T_3 T_4 \Rightarrow \uparrow$ GH iar GH $\Rightarrow \uparrow T_3 T_4$

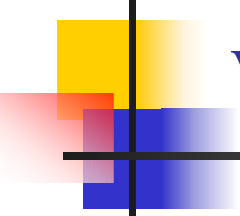


2. Reglarea secreției hormonilor tiroidieni

- 1) **Axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian** cu tripla retroacțiune = rol major $\Rightarrow$ menține T_3 T_4 normal (vezi desenul).
- 2) **Stress** psiho-emoțional, durere, traumatism, $\Delta t^\circ \Rightarrow \uparrow$ stimularea hipotalamică $\Rightarrow \uparrow$ TRH $\Rightarrow \uparrow$ TSH $\Rightarrow \uparrow$ T_3 $T_4 \Rightarrow$ hiperfuncție tiroidiană
- 3) Variațiile de temperatură
 - la frig $\Rightarrow \uparrow$ T_3 $T_4 \Rightarrow \uparrow$ termogeneza $\Rightarrow$ adaptare la frig
 - la cald $\Rightarrow \downarrow$ T_3 $T_4 \Rightarrow \downarrow$ termogeneza
- 4) Acțiune pe hipofiza anterioară:
 - NA, estrogenii $\Rightarrow \uparrow$ TSH
 - Ciberninele, somatostatina $\Rightarrow \downarrow$ TSH

Axul hipotalamo-
hipofizo-tiroidian
Tripla retroacțiune





Variații patologice

■ $\uparrow T_3 T_4 \Rightarrow$ Hipertiroidism

➤ Boala Basedow-Graves

- Crește activitatea întregii glande
- TSH $\uparrow$
- Cu modificări autoimune

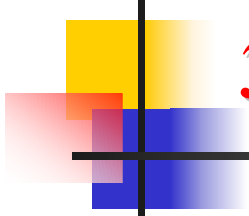
➤ Adenomul toxic hipersecretant

- Crește activitatea local + restul glandei este $\downarrow$
- TSH $\downarrow$
- Fără modificări autoimune

■ $\downarrow T_3 T_4 \Rightarrow$ Hipotiroidism

- la copii = cretinism (nanism + retardare mintală)
- la adulți = mixedem

■ Gușa endemică: glandă hipertrofiată, $\uparrow$ TSH, $\pm \downarrow T_3 T_4$.

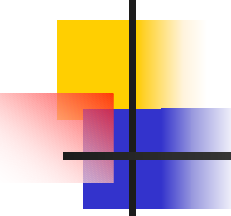


3. Rolul TSH

- Sintează: în hipofiza anterioară sub controlul TRH
- Mecanism de acțiune: prin mesager secund $_{IC}$: AMPc
- Efecte principale: pe glanda tiroidă $\Rightarrow$ TSH controlează întreaga activitate legată de sinteza hormonii tiroidieni (T)
 1. $\uparrow$ metabolismul tiroidian
 2. $\uparrow$ perfuzia tiroidiană
 3. rol trofic $\Rightarrow \uparrow$ nr. și mărimea tireocitelor din foliculi
 4. $\uparrow$ sinteza și secreția horm. tiroidieni:
 - $\uparrow$ captarea intracelulară a iodului (transport activ)
 - $\uparrow$ iodarea tireoglobulinei și formarea T_3 și T_4
 - $\uparrow$ scindarea tireoglobulinei iodinate $\Rightarrow$ eliberarea T_3, T_4
 - $\uparrow$ eliberarea T_3, T_4 în sânge



- Alte efecte ale TSH: $\uparrow$ lipoliza
- Reglarea secreției de TSH:
 - Axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian cu tripla retroacțiune – realizează mecanismul fiziologic de control
 - Stress psiho-emoțional, durere, traumatism, $\Delta t^{\circ} \Rightarrow \uparrow$ stimularea hipotalamică $\Rightarrow \uparrow$ TRH $\Rightarrow \uparrow$ TSH $\Rightarrow \uparrow$ T_3 T_4
 - Variațiile de temperatură
 - La frig $\Rightarrow \uparrow$ T_3 $T_4 \Rightarrow \uparrow$ termogeneza
 - La cald $\Rightarrow \downarrow$ T_3 $T_4 \Rightarrow \downarrow$ termogeneza
 - Acțiune pe hipofiza anterioară:
 - NA, estrogenii $\Rightarrow \uparrow$ TSH
 - Ciberninele, somatostatina $\Rightarrow \downarrow$ TSH
- Patologic $\downarrow$ TSH $\Rightarrow \downarrow$ funcției glandei tiroide.

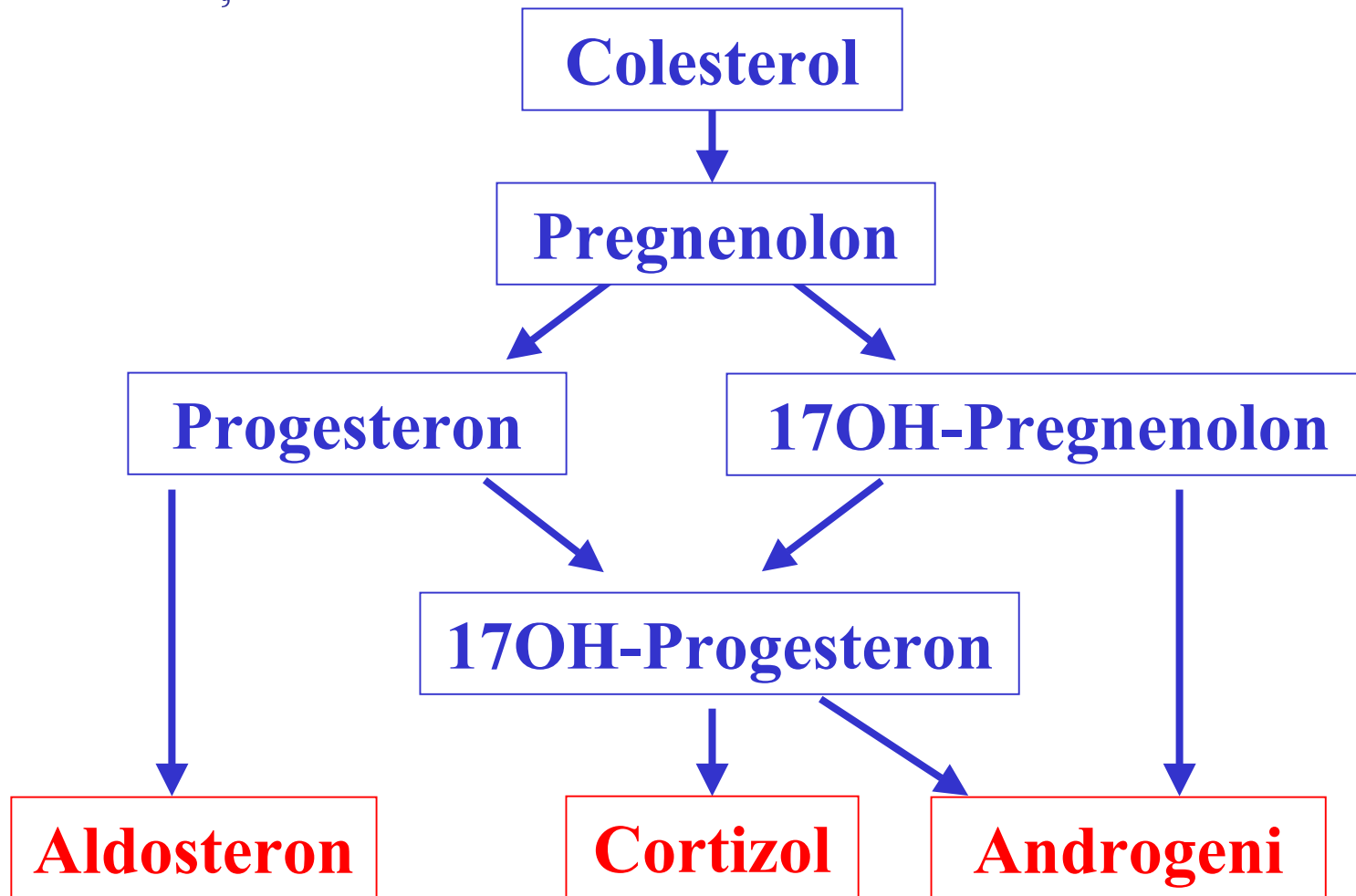


II. Hormonii suprarenalieni

Corticala (z. glomerulara)	Mineralocorticoizi (aldosteron)	Rinichi	Mentține echilibrul Na, Cl, HCO ₃ , K
Corticala (z. fasciculata)	Glucocorticoizi (cortizol)	General	Adaptare la stress cr., Hiperglicemiant
Corticala (z. reticulată)	Dehidroepiandrosteron (DHEA)		Anabolizant Caractere sexuale II
Medulara	Epinefrina (Adrenalina)	Muschi, ficat	Adaptare la stres ac. Hiperglicemiant
Medulara	Norepinefrina (Noradrenalina)	Vase sanguine	Vasoconstricție Tahicardie

Hormonii corticosuprarenalieni

- Sunt hormoni steroizi
- Sintetizați din colesterol:

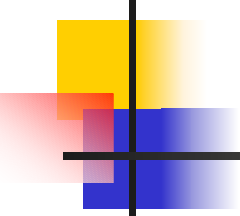


1. Efectele hormonilor glucocorticoizi (GC)

- Sinteza: în cortexul glandei suprarenale (z. fasciculata)
- Hormoni steroizi:
 - Cortizol (hidrocortizon) – 95%
 - Corticosteron

Comparison of Commonly Corticosteroid Preparations

	Approximate equivalent dose, mg	Relative potency
Cortisol	20	1.0
Cortisone	25	0.8
Prednisone	5	4.0
Prednisolone	5	4.0
Triamcinolone	4	5.0
Dexamethasone	0.75	30-150



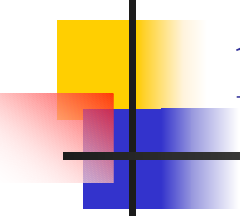
■ Mecanism de acțiune: GC trec IC și se cuplează cu receptorul IC $\Rightarrow$ complex GC – receptor $\Rightarrow$ acțiune pe nucleu (GRE – glucocorticoid response element) $\Rightarrow$ stimularea sau inhibarea sintezei ARNm $\Rightarrow$ stimularea sau inhibarea sintezei unor proteine $\Rightarrow$ efect (după 45-60 min).

■ Principalele acțiuni:

- Adaptarea la stresul cronic– asigură suportul endocrin.
- Controlul metabolismului celular

■ Efectele GC:

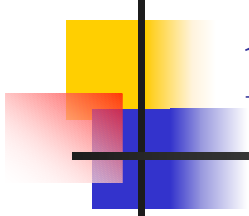
1. Metabolice
2. Pe organe și sisteme
3. Farmacologice



1) Efecte metabolice ale GC

a) **Metabolismul proteic:**

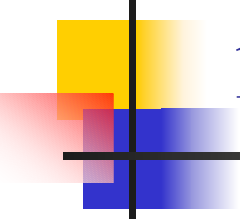
- GC în doze crescute $\Rightarrow$ sinteza proteică prin:
 - $\uparrow$ catabolismul proteic
 - $\downarrow$ anabolismul proteic
 - bilanț azotat negativ
- $\uparrow$ mobilizarea AA din țesuturile extrahepatice
- Excepție: ficatul unde $\uparrow$ captarea AA folosiți pentru:
 - Neoglucogeneză
 - Sinteza de proteine plasmatice



1) Efecte metabolice ale GC

b) Metabolismul glucidic:

- GC cresc glicemia prin:
 - $\uparrow$ absorbția intestinală a glucozei
 - $\uparrow$ neoglucogeneza hepatică $\Rightarrow \uparrow$ glucoza $\Rightarrow \uparrow$ depozitelor de glicogen
 - $\uparrow$ glicogenoliza produsă de adrenalină și glucagon
 - $\downarrow$ utilizarea IC a glucozei ($\downarrow$ afinitatea rec. pentru insulină)
- secundar $\uparrow$ glicemiei $\Rightarrow \uparrow$ insulinei $\Rightarrow$ refacerea [G]pl.
- În timp $\Rightarrow \downarrow$ sensibilității țesuturilor la insulină (în special mușchi și adipocit) $\Rightarrow$ DZ secundar (adrenal)



1) Efecte metabolice ale GC

c) Metabolismul lipidic:

- GC cresc lipoliza:
 - Lipide $\rightarrow$ AGL $\rightarrow$ corpi cetonici $\rightarrow$ Energie
- $\uparrow$ cetogeneza hepatică
- lipoliza însoțită de $\uparrow$ depunerii lipidelor în alte zone:
 - lipoliză pe membre
 - depunere pe față (“față de lună plină”), torace, abdomen
- important: în inaniție sau stres, GC schimbă metabolismul energetic de pe utilizarea glucidelor $\rightarrow$ pe utilizarea lipidelor $\Rightarrow$ preservarea glucozei.

1) Efecte metabolice ale GC

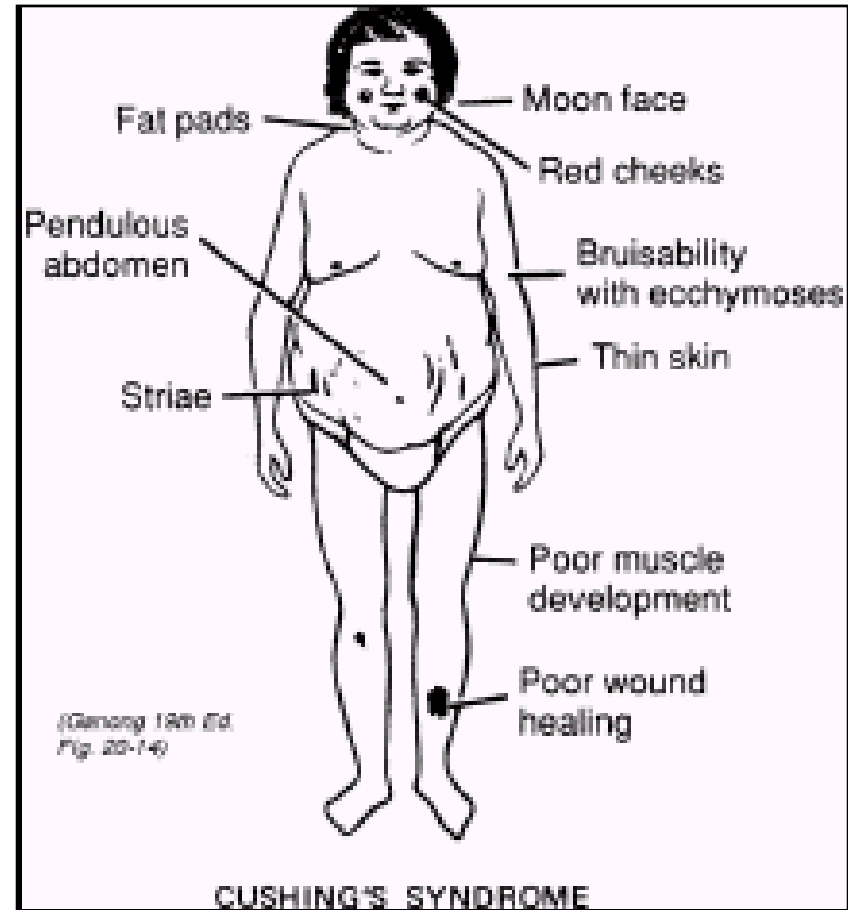
d) Metabolismul hidromineral:

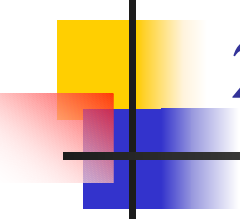
- GC cresc retenția de NaCl și apă (funcție mineralo-corticoidă)

⇒ ↑ volemia

⇒ producerea edemului în corticoterapie (efect advers)

- ↑ demineralizarea osoasă (efect advers)

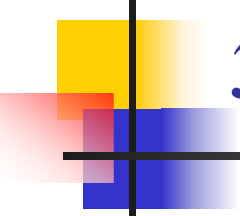




2) Efecte pe sisteme ale GC

■ GC asigură buna funcționare a:

- Tuturor tipurilor de mușchi
- Activitatea cardiovasculară – susținerea volemiei
- ↑reactivității neuropsihice
- ↑capacitatea funcțională $\Rightarrow$ adaptarea la stress.



3) Efecte farmacologice GC

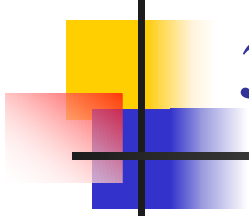
1) Antiinflamator (inflamația = răspunsul țesutului lezat prin orice mecanism)

➤ Previne dezvoltarea inflamației prin:

- Stabilizarea membranei lizozomale
- ↓ permeabilității capilare
- ↓ migrării leucocitelor
- supresia sistemului imun

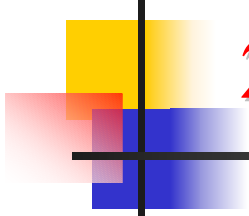
➤ Rezoluția inflamației ⇒ utilitatea GC în tratamentul bolilor inflamatorii.

2) Antialergic: reduce procesul alergic ⇒ previne moartea prin șoc anafilactic.



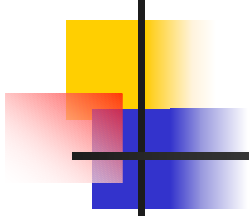
3) Efecte farmacologice GC

- 3) Sanguin: $\uparrow$ eritrocitele, $\downarrow$ eozinofilele, $\downarrow$ limfocitele
- 4) Supresia sistemului imun $\Rightarrow \uparrow$ susceptibilității la infecții (efect advers)
- 5) $\uparrow$ aciditatea sucului gastric $\Rightarrow$ risc de ulcer.
- 6) $\uparrow$ Volemia $\Rightarrow \uparrow$ TA
- 7) Redistribuiția tesutului adipos
- 8) Modificări neuropsihice până la psihoză maniacală
- 9) Demineralizare osoasă $\Rightarrow$ risc de osteoporoză
- 10) $\uparrow$ glicemiei $\Rightarrow$ în timp risc de DZ secundar
- 11) Modificări cutanate: hirsutism + acnee
- 12) În doze crescute la copii $\left\{ \begin{array}{l} \Rightarrow \downarrow \text{rata creșterii} \\ \Rightarrow \downarrow \text{funcția testiculară} \end{array} \right.$

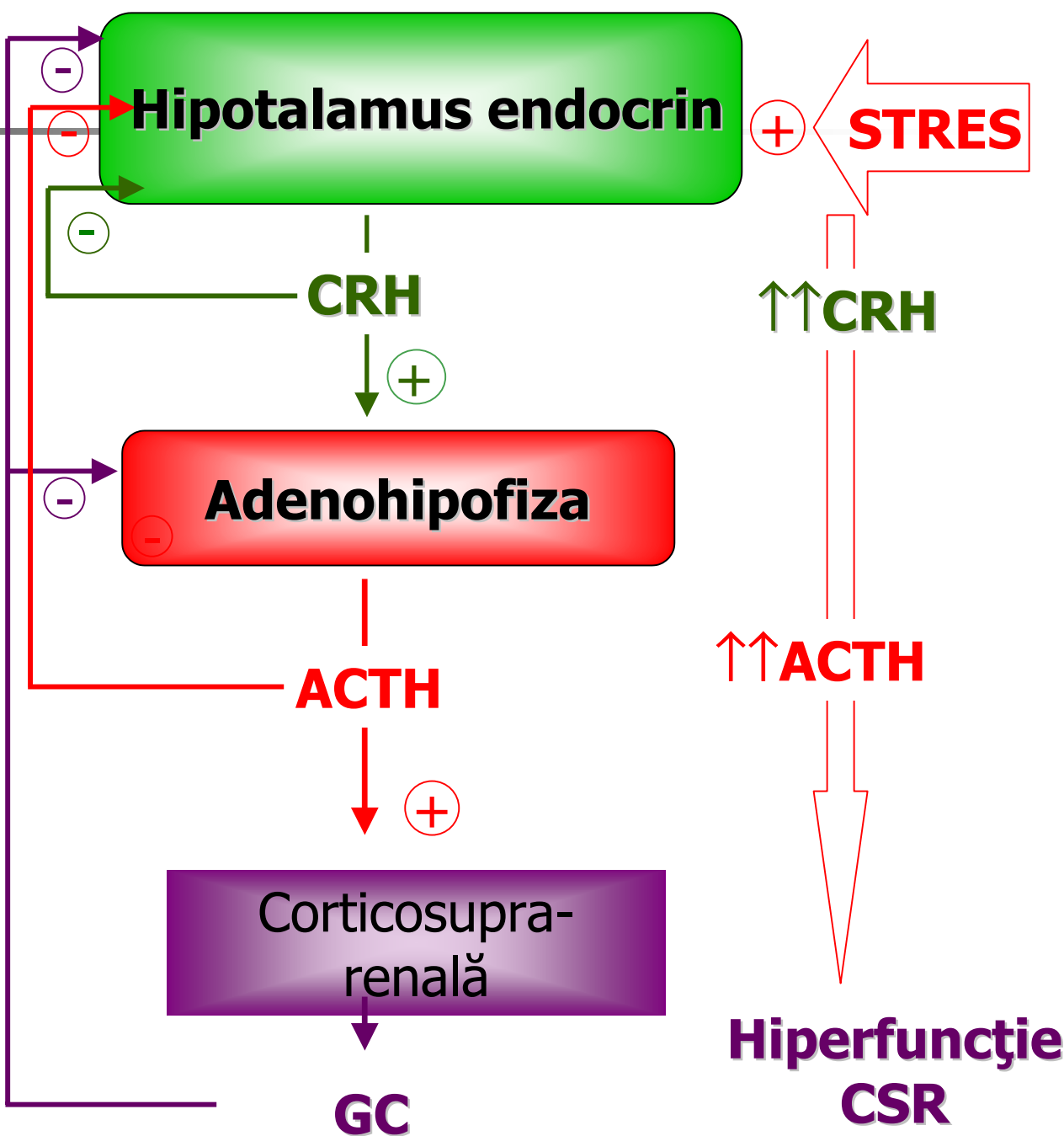


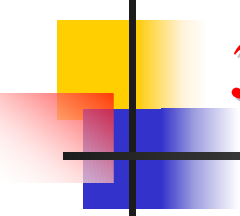
2. Reglarea secreției de GC

- 1) **Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian** cu tripla retroacțiune: rol major $\Rightarrow$ menține GC normal.
 - secreția ACTH are ritm circadian (maxim dimineața și minim seara) $\Rightarrow$ concentrația GC = maximă dimineața.
- 2) **Stresul psiho-emoțional**, durere, traumatism, Δt^0 , hemoragie, intervenții chirurgicale $\Rightarrow \uparrow$ stimularea hipotalamică $\Rightarrow \uparrow$ CRH $\Rightarrow \uparrow$ ACTH $\Rightarrow \uparrow$ GC $\Rightarrow$ hiperfuncție CSR:
 - în stres prelungit se blochează bucla de feedback $\Rightarrow \uparrow$ GC
 - continuă în stresul cronic
 - periodică, cu mai multe exacerbari /zi.
 - rezultat: $\uparrow$ GC $\Rightarrow$ inițiază răspunsul metabolic compensator față de agentul nociv.



Axul hipotalamo-hipofizo - suprarenalian
Tripla retroacțiune





3. ACTH-ul

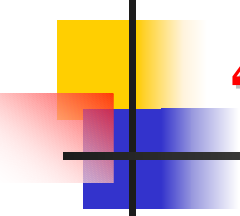
- Sintează: în hipofiza anterioară - ritm circadian
- Mecanism de acțiune: prin AMPc
- Efecte majore: pe corticosuprarenală:
 - Zona fasciculată ⇒ rol major:
 - inițial: ↑ eliberarea de GC din depozite.
 - în timp: hiperplazia zonei + ↑ sintezei GC.
 - Zona reticulată ⇒ rol mai redus:
 - inițial: ↑ eliberarea de androgeni din depozite.
 - în timp: hiperplazia zonei + ↑ sintezei androgenilor.
 - Zona glomerulară ⇒ rol minor: ↑ eliberarea de ALDO.

■ Alte efecte:

- lipoliză
- pigmentare a tegumentelor și mucoaselor (↑ melanina)

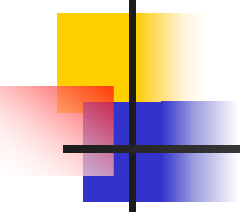
■ Reglarea secreției de ACTH:

- Ritm circadian maxim dimineața (ora 8) și minim seara (ora 24) $\Rightarrow$ secreția GC urmează același pattern $\Rightarrow$ concentrația GC = maximă dimineața.
- Modificarea ritmului veghe somn $\Rightarrow$ modificarea ciclului CG.



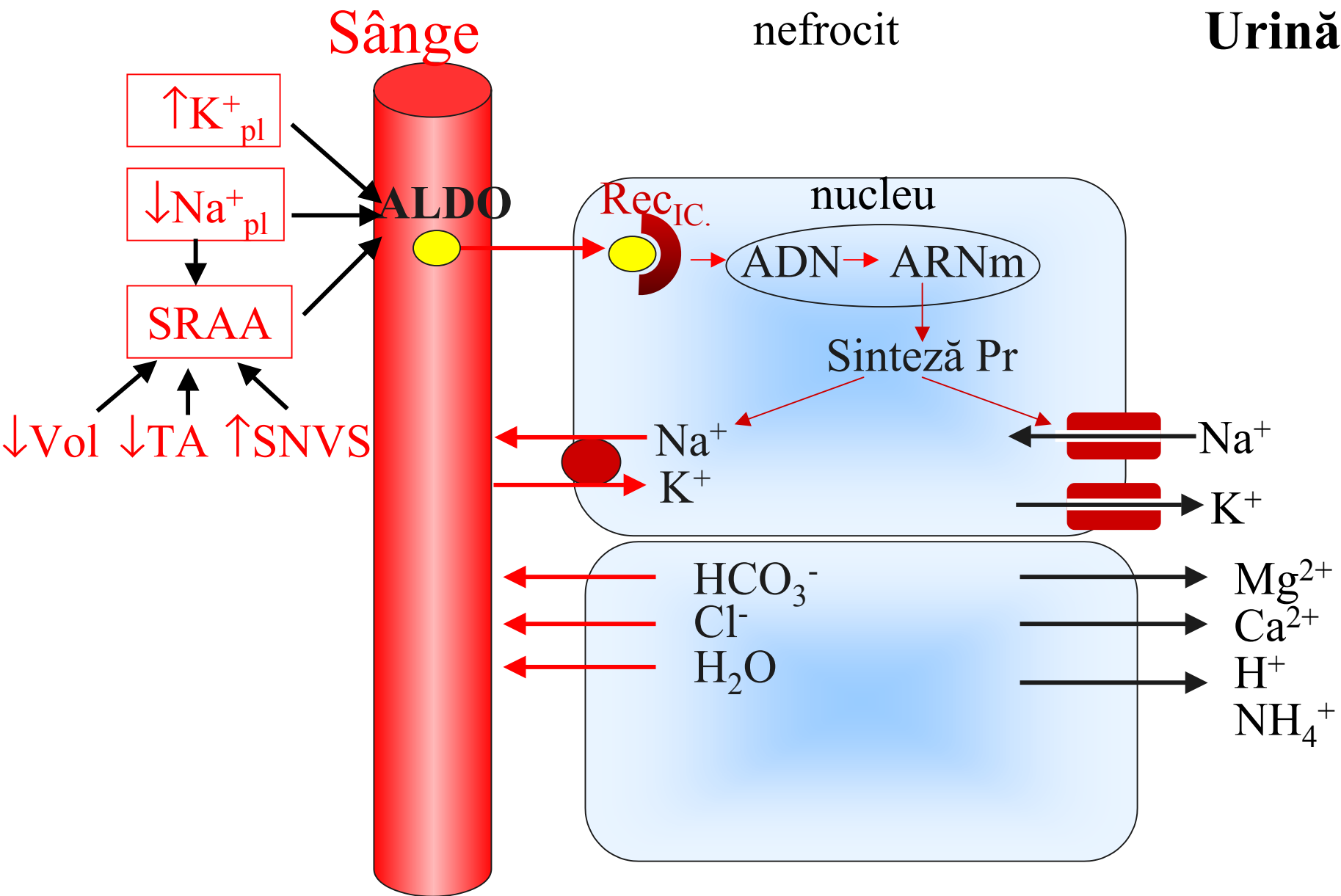
4. Efectele hormonilor mineralocorticoizi

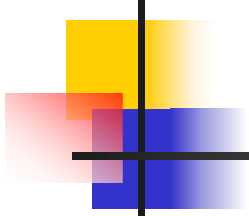
- Sinteza: corticosuprarenală – zona glomerulară
- Hormoni steroizi - reprezentantul major = ALDO.
- Acțiuni principale:
 - menținerea echilibrului hidro-electrolitic $\Rightarrow$ controlul volemiei, TA, echilibrului Na^+ - K^+ $\Rightarrow$ rol în menținerea funcțiilor vitale (life-saving hormone).
 - lipsa ALDO $\Rightarrow$ moarte prin șoc în 3 zile - 2 săptămâni.
- Efecte:
 1. la nivel renal
 2. extrarenal
 3. mușchi și nervi



1. **Efecte renale:** acțiune pe ultima parte a tubului renal (1/3 terminală TCD și TC):

- ↑ Reabsorbția de Na^+ și secreția de K^+ :
 - la polul apical: ↑ permeabilitatea pentru Na^+ și K^+
 - la polul bazal: ↑ activitatea pompei Na^+/K^+
 - ↑ Reabsorbția pasivă de Cl^- și HCO_3^-
 - Secundar ↑ reabsorbția de apă
 - ↑ secreția de H^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
- ⇒ ALDO intervine în menținerea :
- TA, volemiei, echilibrului hidro-electrolitic
 - echilibrul acido-bazic





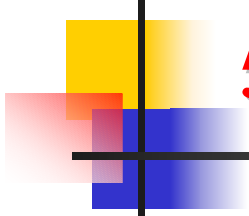
2. Efecte extrarenale:

- ↑ Reabsorbția de Na^+ și secreția de K^+ la nivelul:
 - Glandelor sudoripare: economisirea NaCl pentru menținerea volemiei $\Rightarrow$ sudație ↑ cu NaCl ↓ $\Rightarrow$ rol în adaptarea la cald.
 - Glandelor digestive

3. Efecte pe mușchi și nervi: ↑ activitatea pompei $\text{Na}^+/\text{K}^+ \Rightarrow$
 $\downarrow \text{Na}^+_{\text{IC}}$ și $\uparrow \text{K}^+_{\text{IC}}$

Efectul ALDO asupra echilibrului hidro-electrolitic

Constante	Valori normale	Hiperaldosteronism (boala Conn)	Hipoaldosteronism (boala Addison)
Na^+_{pl}	142 mEq/l	↑ (doar puțin datorită reabsorbției de apă)	↓
K^+_{pl}	4,5 mEq/l	↓ (determină hipotonie musculară)	↑ ⇒ toxicitate cardiacă
$\text{Na}^+/\text{K}^+_{\text{urin}}$	2	↓	↑
Volemie	5 l	↑ ⇒ HTA	↓↓ ⇒ ↓↓TA ⇒ șoc
pH sanguin	7,35-7,45	Alcaloză metabolică	Acidoză metabolică



5. Reglarea secreției de ALDO

- 1) $\uparrow [K^+]_{\text{plasmatic}} \Rightarrow \uparrow \text{secreția ALDO} \Rightarrow \uparrow \text{excreția } K^+$
- 2) $\downarrow [Na^+]_{\text{plasmatic}} \Rightarrow \uparrow \text{secreția ALDO} \Rightarrow \uparrow \text{reabsorbția } Na^+$
 - ex.: diareea severă, transpirații intense, aport $\downarrow Na^+$
- 3) Sistemul renină-angiotensină-aldosteron
 - $\uparrow$ eliberării RENINEI la nivelul AJG este stimulată de:
 - $\downarrow TA$, $\downarrow$ Volemiei, $\downarrow [Na^+]_{pl}$, $\downarrow [Na^+]_{urinar}$ la MD
 - activarea SNVS
 - $\uparrow$ eliberării de ALDO este stimulată Ag. II și Ag. III
 - inhibarea SRAA: $ALDO + ANP \Rightarrow$ feedback negativ

4) ACTH - efect minor

Sistemul renină angiotensină aldosteron

$\downarrow TA$ $\downarrow Vol$ $\downarrow [Na^+]$ SNVS

**Angioten-
sinogen**

RENINA

**Angioten
sina I**

(10 AA, inactivă)

**ENZIMA DE
CONVERSIE**

**Angioten
sina II**

**ANGIO-
TENSINAZE**

**Angioten
sina III**

($\alpha 2$ -globulină
hepatică inactivă)

Sistemic: $VC \Rightarrow \uparrow RPT$

Renal: - $VC_{ae} \Rightarrow FG = \text{const}$

- $VC_{aa} \Rightarrow \downarrow FG$

- $\uparrow \text{Reabsorbția } Na^+$

$\uparrow ALDO$

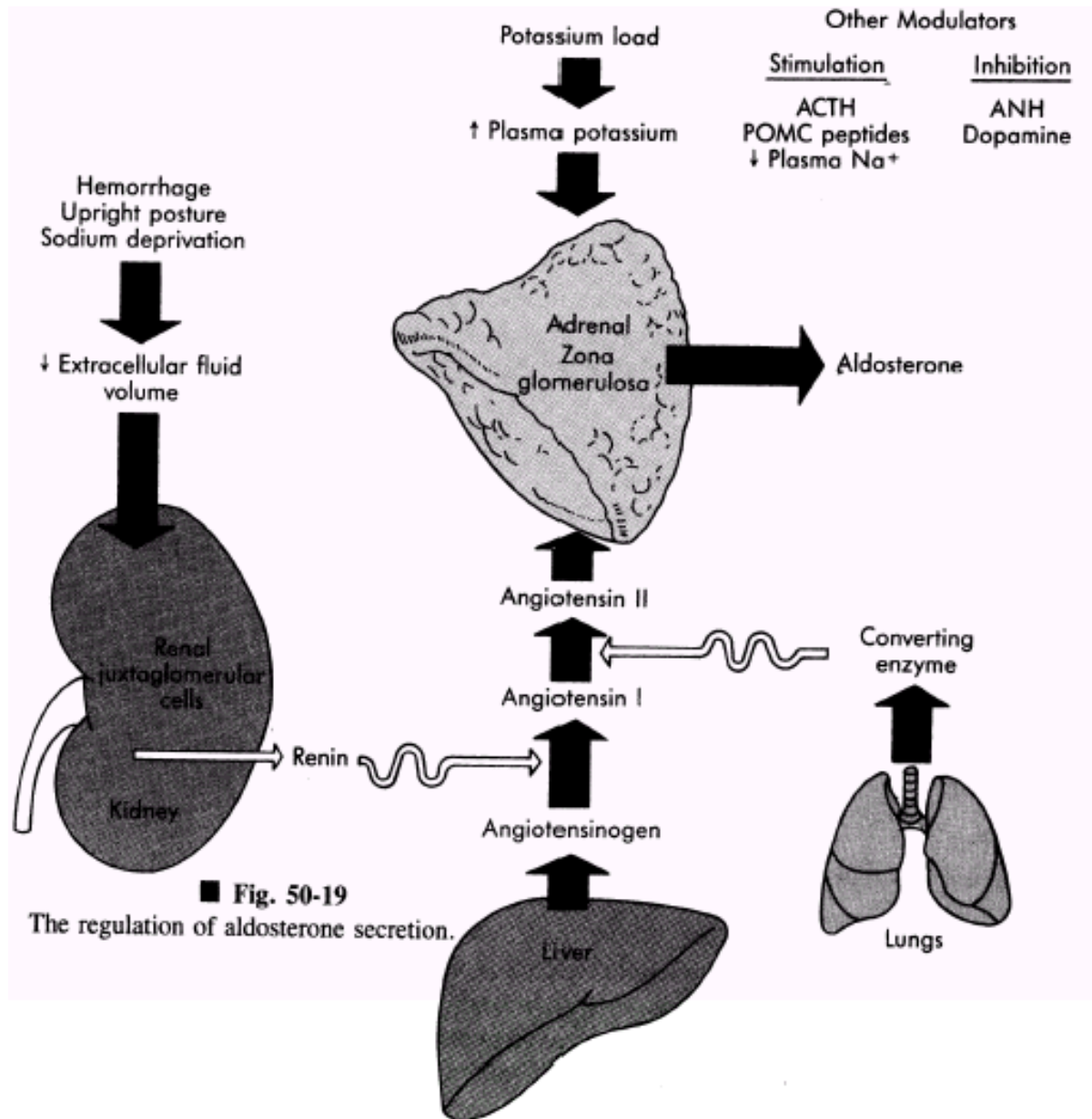
$\uparrow ADH \Rightarrow \uparrow \text{Reabs. apă}$

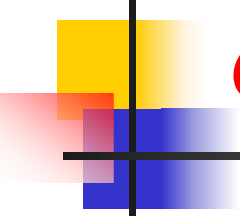
VC (mai $\downarrow$)

$\uparrow \uparrow ALDO \Rightarrow \uparrow \text{Reabs. } Na^+ \Rightarrow \uparrow Vol$
apă

$\uparrow TA$ $\uparrow [Na^+]$ $\uparrow AgII$
 $\uparrow ANP$

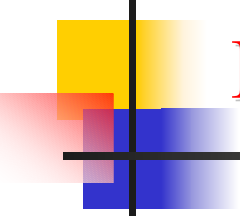
Sistemul renină angiotensină aldosteron





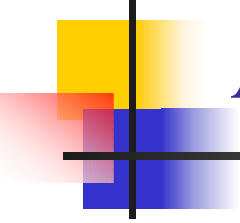
6. Androgenii CSR

- Secreție: zona reticulată a CSR, sub acțiunea ACTH
 - debutul secreției: la pubertate, ↑ la băieți (adrenarha)
- Rol:
 - anabolic și trofic:
 - ↑ sinteza Pr.
 - ↑ osteogeneza și masa musculară
 - determină caracterele sexuale secundare masculine (numai în prezența hormonilor gonadici) + acneea juvenilă
 - ↑ lor excesivă determină:
 - la sexul masculin: accentuarea caracterelor sexuale sec
 - prepuberal: apariția precoce a caracterelor sexuale sec
 - la sexul feminin: masculinizare - sindr. adreno-genital



B. Hormonii medulosuprarenalieni (MSR)

- Catecolaminele: - adrenalina (A),
 - noradrenalina (NA),
 - dopamina
- Sinteza și stocarea: în celulele cromafine (feocromocite)
 - sintetizați din tirozină, stimulată de SNVS, GC
- Metabolizate de 2 sisteme enzimatice:
 - COMT $\Rightarrow$ metenefrina și normetenefrina
 - MAO $\Rightarrow$ acid vanilmandelic $\Rightarrow$ eliminat renal (VAL = 1-7 mg/ml) $\Rightarrow$ dă informații despre funcția MSR
- Efect: prin acțiunea pe receptori specifici



Acțiunea catecolaminelor

■ Noradrenalina (NA)

- Acțiune dominantă pe aparatul cardio-vascular
- Afinitate $\uparrow$ pe receptorii adrenergici α și $\beta_1 + \beta_3$ ($\downarrow\beta_2$)

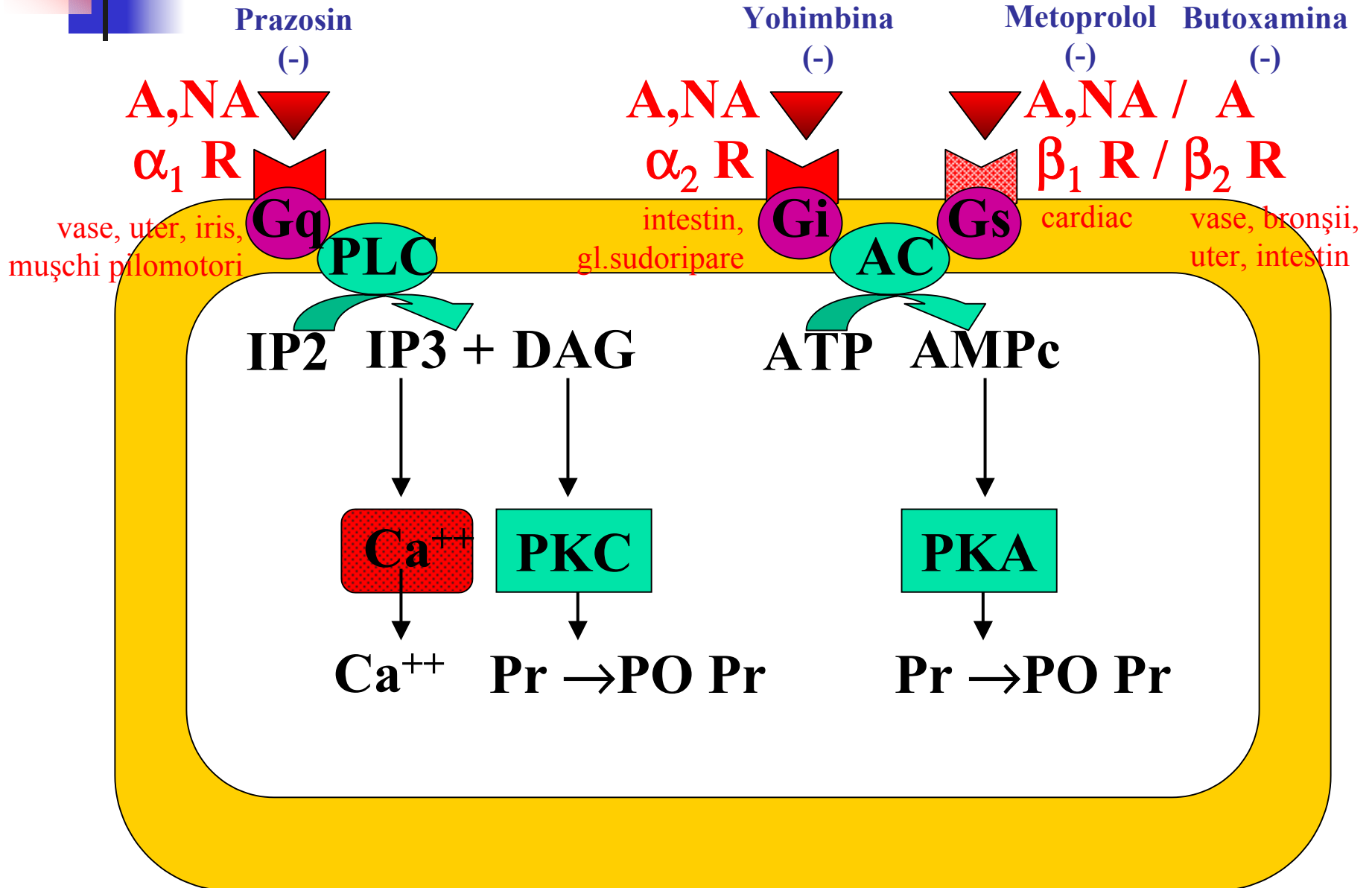
■ Adrenalina (A)

- Acțiune dominantă pe musculatura netedă și metabolism
- Afinitate $\uparrow$ pe receptorii adrenergici α și $\beta_1 + \beta_2$ ($\downarrow\beta_3$)

■ Dopamina

- Acțiune dominantă pe aparatul cardio-vascular:
Inotrop + și $\downarrow$ RPT
- Tipuri de receptori: DA_1 (excitatori) și DA_2 (inhibitori)

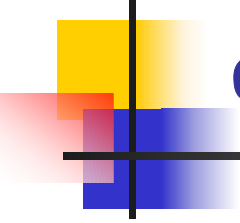
Efectele catecolaminelor





α_1 -receptorii adrenergici

- Efecte:
 - contracția musculaturii netede: vase, uter, pupilă (mușchi radiari), mușchi fir de păr
 - celule hepatice $\Rightarrow \uparrow$ Glicemia
- Mecanism de acțiune: α_1 receptorii sunt cuplați cu Proteina Gq $\Rightarrow$ activarea fosfolipazei C (PLC) $\Rightarrow$ transformă IP2 în:
 - inozitol-1,4,5-trisfosfat (IP3) $\Rightarrow$ creșterea Ca^{++} citosolic prin mobilizarea lui din reticulul endoplasmic
 - diacilglicerol (DAG) $\Rightarrow$ stimulează protein kinaza C (PKC) $\Rightarrow$ determină fosforilarea proteinelor țintă
- au afinitate pentru ambele catecolamine NA și A
- α_1 -blocant: PRAZOSIN



α_2 -receptorii adrenergici

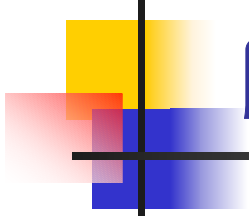
■ Efecte:

- contracția musculaturii netede: vase, intestin
- pe glandele sudoripare $\Rightarrow \uparrow$ sudația

■ Mecanism de acțiune: α_2 receptorii sunt cuplați cu Proteina $G_i \Rightarrow$ inhibă adenil ciclaza $\Rightarrow \downarrow$ AMPc intracelular $\Rightarrow$ efecte opuse β receptorilor ($\uparrow$ AMPc intracelular).

■ au afinitate pentru ambele catecolamine NA și A

■ α_2 -blocant: YOHIMBIN



β_1 -receptorii adrenergici

■ Efecte:

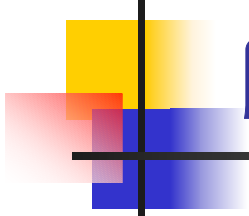
- predomină în miocard $\Rightarrow$ + pe proprietățile inimii
- hepatocit $\Rightarrow$ glicogenoliza + neoglucogeneza $\Rightarrow$ $\uparrow$ Glicemia
- țesut adipos $\Rightarrow$ $\uparrow$ lipoliza

■ Mecanism de acțiune: β_1 receptorii sunt cuplați cu Proteina Gs $\Rightarrow$ stimulează adenil ciclaza $\Rightarrow$ $\uparrow$ AMPc.

■ au afinitate pentru ambele catecolamine NA + A

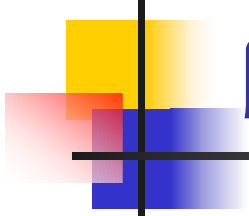
■ β_1 -blocant: METOPROLOL

■ β -blocant neselectiv: PROPRANOLOL



β_2 -receptorii adrenergici

- Efecte: predomină în musculatura netedă $\Rightarrow$ **relaxare**
 - vase coronare, din mușchi scheletici, cerebrale $\Rightarrow$ VD
 - bronșii $\Rightarrow$ BD
 - uter
 - intestin
- Mecanism de acțiune: β_2 receptorii sunt cuplați cu Proteina Gs $\Rightarrow$ stimulează adenil ciclaza $\Rightarrow \uparrow$ AMPc.
- au afinitate mare pentru A, în timp ce NA se leagă foarte slab
- β_2 -blocant: BUTOXAMINA

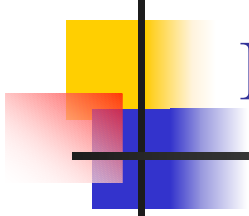


β_3 -receptorii adrenergici

- recent caracterizați, localizați în țesutul adipos (în special în țesutul adipos brun)
- Efecte:
 - termogenic,
 - anti-obezitate,
 - antidiabetic.
- au afinitate mare pentru NA, în timp ce A se leagă foarte slab (opus β_2 -receptorilor).

Principalele efecte ale catecolaminelor

Organ or Tissue	Receptor	Effect
Heart (myocardium)	β_1	Increased force of contraction Increased rate of contraction
Blood vessels	α	Vasoconstriction
	β_2	Vasodilation
Kidney	β	Increased renin release
Gut	α, β	Decreased motility and increased sphincter tone
Pancreas	α	Decreased insulin release Decreased glucagon release
	β	Increased insulin release Increased glucagon release
Liver	α, β	Increased glycogenolysis
Adipose tissue	β	Increased lipolysis
Most tissues	β	Increased calorigenesis
Skin (apocrine glands on hands, axillae, etc)	α	Increased sweating
Bronchioles	β_2	Dilation
Uterus (from Greenspan & Baxter 4th ed.)	α	Contraction
	β_2	Relaxation



Desensibilizarea β -receptorilor

- legarea agoniștilor de β -receptori induce rapid (min) **desensibilizarea**

- mecanisme desensibilizării:

- fosforilarea receptorului de către o protein kinază - β ARK (β -adrenergic receptor kinase), urmată de legarea altei proteine – **arestina** $\Rightarrow$ **decuplarea** receptorului de pe proteina G $\Rightarrow$ receptorul nu mai poate activa proteina G.
- fosforilarea receptorului de către **PKA** care nu necesită și legarea **arestinei**.
- în timp, apare internalizarea și $\downarrow$ sintezei receptorilor de suprafață.

Reglarea funcției MSR

1) Mecanism nervos: la MSR vin fibre SNVS preganglionare (Ach) $\Rightarrow$ MSR ca un ganglion simpatic $\Rightarrow$ eliberare catecolamine:

■ Stimularea SNVS:

- Stimuli fizici: durere, frig
 - Stimuli chimici: $\downarrow$ [G], $\downarrow$ O₂
 - $\downarrow$ TA $\Rightarrow$ baroR - sinus carotidian
- croasa Ao
- $\left. \begin{array}{l} \text{Stimuli fizici: durere, frig} \\ \text{Stimuli chimici: } \downarrow \text{ [G], } \downarrow \text{ O}_2 \\ \downarrow \text{ TA } \Rightarrow \text{ baroR - sinus carotidian} \\ \text{- croasa Ao} \end{array} \right\} \Rightarrow \text{cale reticulo spinală} \Rightarrow \text{HIPOT}$
- $\left. \begin{array}{l} \downarrow \text{ TA } \Rightarrow \text{ baroR - sinus carotidian} \\ \text{- croasa Ao} \end{array} \right\} \Rightarrow \text{Reflex presor}$

2) Mecanism umoral:

- Cortizolul $\Rightarrow$ $\uparrow$ sinteza catecolaminelor
- T și T: $\uparrow$ Nr. Receptori adrenergici
- Feedback negativ