Inhoudstafel Metabolisme Waelkens

**Hoofdstuk II: Hormonen van het gastro-intestinaal stelsel**

1. **Maag en darm**
2. Gastrine
3. Cholecystokinine
4. Secretine
5. Gastric Inhibitory Peptide/Glucose-dependent Insulinotropic Peptide
6. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
7. Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)
8. **De alvleesklier (pancreas)**
9. Insuline
10. Chemische samenstelling
11. Insuline
12. Pro-insuline
13. Synthese en secretie van insuline
14. Insuline in het plasma
15. Metabolisme van insuline
16. Diabetes: een absoluut of relatief gebrek aan insuline
17. Hyperinsulinisme

*- bèta cel tumor -> te weinig glucose voor hersenen*

1. Gevolgen van insulinetekort (diabetes)
2. Koolhydraten metabolisme (hyperglycemie)

- *glucose reageert met alfa keten van Hb -> gemodificeerde Hb = HbA1c*

1. Diurese (glucosurie, polyurie en polydipsie)

*- glucosurie = nier kan glucose niet allemaal resorberen -> glucose in urine*

*- polyurie = door osmotische activiteit van glucose, water mee afgescheiden -> pipi*

*- polydipsie = veel mineralen mee afgescheiden -> meer inname vloeistoffen, drink!*

1. Voedselinname (polyfagie)

*- te weinig glucose in perifere weefsels -> lichaam ervaart voedselgebrek -> eten*

1. Vetmetabolisme (ketose, ketoacidose)

*- insuline stimuleert omzetting koolhydraten -> vetten*

*- te weinig insuline -> lipolyse -> veel vrije vetzuren (nog meer inhibitie glucose in perifere weefsels) -> acetyl Co A stijgt -> omgezet in ketonlichamen*

*- ketonemie = opstapeling ketonlichamen in bloed*

*- ketonurie = uitplassen van ketonlichamen*

1. Eiwitmetabolisme

*- insuline zorgt voor stimulerend effect van AZ, Na, K en Pi, mRNA synthese, ribosomale proteinen*

*- insuline doet proteolyse dalen*

*🡪 dit allemaal omgekeerd bij tekort insuline!*

1. Effect op de celproliferatie

*- meer celproliferatie in aanwezigheid van insuline (minder bij tekort insuline)*

1. Het werkingsmechanisme van insuline
2. Glucagon
3. Oorsprong : *alfa cellen pancreas*
4. Samenstelling: *29 AZ uit precursor 9000 Da*
5. Secretie:

*- Stimulatie secretie: AZ, Catecholaminen, gastrine, CCK, cortisol, Ach, weinig insuline*

*- Inhibitie secretie: Hyperglycemie, hoge conc. ketonen of vrije VZ, insuline*

1. Metabolisme

*- In plasma niet gebonden aan transportproteïne*

*- Verdwijnt zeer snel uit circulatie (T1/2 = 5 min)*

1. Werking

*- Verwekt hyperglycemie door glycogenolyse in lever (door activatie AC via G prot)*

*- Glucagon gebruiken bij hypoglycemie*

*- Stimuleert secretie van insuline door de bèta cel*

*- Mobilisatie van metaboliseerbare substraten bij hoge energienood*

*-> hoge conc. glucagon -> eerst aanspraak doen op reservelipiden en minder op gluconeogenese, zo gaan we de afbraak van proteinen tegen*

1. Somatostatine (delta cellen pancreas)

*- Maagsecretie, enzymsecretie en insuline en glucagon laten dalen*

*- Geactiveerd wanneer orthosympatisch zenuwstelsel actief is, of nervus vagus inactief*

1. Pancreatic Polypeptide (PP -> PP cellen pancreas)

**Hoofdstuk III: De schildklier**

1. **Morfologische beschouwingen**

*- Klier 10-30 g*

1. **Scheikundige samenstelling van de schildklierhormonen**

*- T3 en T4*

1. **Synthese en uitscheiding van de schildklierhormonen**
2. Opname van jodium: de “Iodide trap”

*- Jodium uit bloed halen naar schildklier via I- pomp*

1. Synthese van de schildklierhormonen

*- MIT + DIT = T3 = triodothyronine*

*- DIT + DIT = T4 = thyroxine*

*- Schildklierhormonen vastgehecht aan thyroglobuline (zelf inactief)*

*- Schildklier peroxidase laat I+ reageren met thyroglobuline (op Tyr residu) om MIT te vormen*

1. Uitscheiding van de schildklierhormonen

*- Vrijgemaakt uit thyroglobuline door proteolyse*

*- TSH stimuleert endocytose thv apicale membraan*

*- Hydrolyse van thyroglobuline wordt geïnhibeerd door I-*

1. **Transport van de schildklierhormonen in het bloed**

*- Binding van T4 en T3 aan plasmaproteinen (heel weinig in vrije vorm)*

*- belet verlies met de urine*

*- soort van buffermechanisme*

*- In plasma omkeerbaar gebonden aan plasmaproteinen (TBG + TBPA) of aan albumine*

*TBG = thyroxin binding globuline*

*TBPA = thyroxin binding prealbumine (vooral T3) -> hogere conc. dan TBG*

*Albumine: lage affiniteit voor T3 en T4, maar hoge conc. in plasma, dus hoge capaciteit*

*- T3 minder gebonden aan plasmaproteinen*

*-> meer en vlugger werkzaam dan T4*

*-> sneller gekataboliseerd en uit het bloed verwijderd*

*-T4 makkelijk door membranen, maar weinig T4 door bloed-hersenbarrière*

*-> T4 binnenin de cel omgezet tot T3 (= eigenlijke schildklierhormoon)*

1. **Activatie en verdere omzetting van de schildklierhormonen**

*- Schildklier produceert hoofdzakelijk T4*

*- T4 omgezet tot T3 door dejodinatie -> T3 = biologisch actief*

1. **Klinische syndromen gekenmerkt door hypo-of hyperfunctie van de schildklier**

*- Hypofunctie: 2 vormen: cretinisme (zuigelingen en kinderen), myxoedeem (volwassenen)*

*- Cretinisme: afwezigheid klier, aangeboren fouten in metabole reacties*

*- Myxoedeem: atrofie, thyroiditis (infectie), tekort aan TSH of THR door deficiente*

*hypothalamus of hypofyse -> behandelbaar met thyroxine (T4)*

*- Endemische krop -> gezwel hals*

*-Hyperfunctie:*

*- Ziekte van Graves-Basedow: exoftalmie -> uitpuilende ogen*

*- Zonder exoftalmie: overdreven werking hypofyse (tumor) -> te veel TSH, (T4, T3)*

1. **Uitwerking van de schildklierhormonen**
2. Basaal metabolisme ↑ en warmteproductie ↑
3. Centraal zenuwstelsel

*- hyperfunctie schildklier -> ↑ = prikkelbaarheid*

*- hypofunctie schildkleir -> ↓ = suf*

1. Cardiovasculair stelsel

*- positief chonotroop effect -> sneller pompen*

*- positief ionotroop effect -> hardere contractie*

1. Proteïnemetabolisme ↑
2. Koolhydratenmetabolisme

*- opname glucose uit de darm ↑ -> glycemie ↑*

*- perifeer: verbruik ↑*

1. Vetmetabolisme *-> lipolyse*
2. Water *-> schildklierhormonen zijn niet wateroplosbaar*
3. **Controle van de schildklierfunctie**

*- Hypofyse scheidt TSH af (thyroid stimulation hormone)*

*- Schildklierhormonen T3 en T4 inhiberen secretie TSH door rechtstreekse inwerking op hypofyse*

*- Somatostatine inhibeert TSH secretie*

1. **Neutralisatie/inactivatie schildklierhormonen**

*- Verwijderen langs gal, kunnen in de darm gehydrolyseerd worden*

*- T4 neutraliseren: deaminatie, decarboxylatie en verbreken van etherbrug*

*- T3 neutraliseren: deaminatie, glucoronzuur en sulfaat toevoegen*

**Hoofdstuk IV: De bijnierschors**

1. **Morfologische beschouwingen**

*­- Bijnierschors = cortex*

*3 zones van buiten naar binnen*

*- zona glomerulosa (15%) -> afscheiding aldosteron (mineralo corticoïden)*

*- zona fasciculata (50%)*

*- zona reticularis (7%) -> afscheiding glucocorticoïden*

*Tussen zona reticularis en medulla = X-zone = foetale bijnierschors -> verschrompelt na geboorte*

*- Binnenin = medulla*

1. **De corticosteroïd hormonen** *= derivaten van cholesterol*

*- 21C-steroiden = glucocorticoiden, mineralocorticoiden, progesteron*

*Glucocorticoiden en mineralocorticoiden verschillen door positie –OH groep (alfa/beta)*

*- 19-C steroiden = androgenen*

*- 18-C steroiden = oestrogenen*

*- Belangrijkste steroiden afgescheiden door bijnierschors =  
cortisol, corticosteron, deoxycorticosteron, aldosteron*

1. **Synthese en secretie van de steroïdhormonen**

*- Cholesterol komt voor als cholesterolester in de cellen van de bijnierschors*

*-> vetzuur eraf knippen*

*-> vrij cholesterol (C27) wordt geknipt*

*-> cholesterol binnen in mitochondriën*

*-> daar knippen: C27 -> C21 (6C eraf knippen)*

*enzyme: desmolase P450scc = cyt P450 site chain cleaving enzyme = 20,22 lyase*

*-> pregnenolon en isocapronaldehyde*

*Omzetting cholesterol -> pregnenolon = snelheidsbepalend*

*- Vorming steroidhormonen uit pregnenolon !!! schema !!!*

1. **Regeling van de synthese en secretie van de gluco- en mineralocorticoïden**

*- ACTH: regeling secretie glucocorticoïden (cortisol) thv zona fasciculata*

*vasodilatatie in het orgaan*

*effect gemedieerd door cAMP*

*- Renine-angiotensine systeem: regeling secretie aldosterone thv zona reticularis*

*effect gemedieerd door K+ en vooral Ca2+*

*- Afhankelijk van de -OH positie van cholesterol is er meer/minder mineraal of glucocorticoid act.*

1. Glucocorticoïden (cortisol) (regeling op afstand)

*- Anti-stress hormoon -> ontstekingsreacties* ↓, witte bloedcellen ↓, glucose ↑

*- ontstekingsreacties* ↓ -> mastcellen ↓, witte bloedcellen ↓, plasmocyten ↓

*- immuniteit* ↓ -> lymfocyten ↓

*- glucose* ↑ -> glucogenese in lever ↑, spierweefsel afbraak, VVZ ↑

*- Chemisch klein verschil met aldosteron, maar verschillende functie !*

*- ACTH bepaalt concentratie (ACTH = adenocorticotroop hormoon (bijniervoedend hormoon))*

*- stress: hypofyse scheidt ACTH af -> glucocorticoiden afgescheiden door bijnier*

*- doping -> glucocorticoiden remmen de ontsteking dus men kan meer/langer doen*

*- langdurig gebruik -> gelukkiger*

*- feed back : glucocorticoiden inhiberen secretie van ACTH op hypofyse en hypothalamus*

1. Mineraalcorticoide (aldosterone) (locale regeling)

*- Regelen Na-Ca-balans en beschermen nier-doorbloeding*

*-> mineralenbalans regelen en bloeddruk ↑*

*-> bloeddruk ↑ nodig voor werking nieren*

*- Lage bloeddruk -> bijnier scheidt mineraalcorticoiden af*

*- K excretie in urine ↑*

*- Protonen in urine ↑ -> urine wordt zuur en pH bloed wordt basischer*

*- Angiotensinogeen (voorloper van angiotensine) -> bloeddruk verhogen*

*-> angiotensine1 maken door angiotensinogeen te knippen met renine*

*-> angiotensine2 maken door angiotensine 1 om te zetten door ACE (Angiotensine Converting Enzyme)*

*-> 2 carboxyterminale AZ afknippen*

*-> angiotensine 2 = actieve vorm*

*-> angiotensine3 minder actief -> stimuleert aldosterone productie*

*- ACE inhibitoren (geneesmiddelen) -> tegen hoge bloeddruk -> Na conc. neemt niet toe -> bloeddruk ↓*

1. **Transport van steroïdhormonen**

*- Glucocorticoiden gebonden aan transcortine = corticosteroid binding globuline (CBG)*

*- 90% cortisol hieraan gebonden  
(cortisol gebonden aan transcortine = biologisch onwerkzaam)*

*- Aldosterone gebonden aan albumine*

*- Estrogenen en testosterone gebonden aan SHBG (= seks-hormoon-bindings-globuline)*

1. **Effecten van de bijnierschorshormonen**

*-> Verlies bijnierschorsfunctie grotere implicaties op glucocorticoiden dan mineralocorticoiden*

1. Glucocorticoïden

- Koolhydratenmetabolisme *↑*

*- Proteinenmetabolisme ↑*

*- Lipidenmetabolisme : lipolyse -> door overmaat aan VZ in lever -> vetopstapeling*

1. Mineralocorticoïden

*- Geen effect op KH- en proteinenmetabolisme*

*- Geen anti-inflammatoir effect*

*- Geen invloed op ACTH-secretie*

*- Resorptie verhogen voor Na, Cl, HCO3 in distale niertubulus*

1. **Mechanisme van inwerking van steroïdhormonen**
2. Glucocorticoïd effect
3. Mineralocorticoïd effect
4. **Bijnierschorspathologie**
   1. Syndroom van cushing TE VEEL

*- Overmatige secretie van glucocorticoiden en veel te veel glucose productie*

*- Locaal probleem door tumor, of secundair probleem door ACTH ↑*

*- Moon face, verdwijnen spieren in armen en benen*

*lipolyse in extremiteiten, lipiden accumuleren in aangezicht en thv romp*

* 1. Hyperaldosteronisme = Syndroom van Conn

*- Geen overmatige productie van glucocorticoiden*

*- Plasmaconcentraties van renine en angiotensine II zijn verlaagd*

*- Zure urine*

* 1. Adrenogenitaal syndroom *TE VEEL*

*= wanneer het enzymatisch systeem nodig voor omzetting cholesterol naar pregnenolon deficient is -> 90% 21-OH deficientie*

*- tekort aan cortisol, overmaat aan ACTH en bijnierhyperplasie*

*-> bloedvaten zichtbaar in aangezicht, huid zeer dun, vetweefsel aangetast en verdwijnt*

* 1. Acute bijnierinsufficiëntie *-> plots bijnier kapot: TE WEINIG*

*- Bloeding thv bijnier*

*- Artificieel door plotseling stoppen met medicatie (cortisonebehandeling)*

*- Geen hyperpigmentatie (wel bij Addison)*

* 1. Ziekte van Addison *TE WEINIG = Primaire bijnierschors insufficientie*

*- tbc, tumoren, amyloïdose, auto-immuun pathologiën -> kunnen bijnierschors aantasten*

**Hoofdstuk V: Het bijniermerg**

1. **Morfologische beschouwingen**

*- Bijniermerg = 30% massa bijnier*

*- Chromaffine cellen*

*- Grote cellen (90%) -> minder duidelijk gekleurde granulen -> adrenaline afscheiden*

*- Kleinere noradrenaline-secreterende cellen (10%) -> electrodens gekleurde granulen*

1. **De hormonen van het bijniermerg**

*- Vrije chromaffine cellen sterven af*

*- In medulla (inwendige afscheiding bijniermerg): catecholaminen (adrenaline + noradrenaline)*

1. **Biosynthese van de catecholaminen**

*Tyrosine -> DOPA -> dopamine -> noradrenaline -> adrenaline*

*-> Tyrosine gevormd thv lever uit fenylalanine*

1. Tyrosine hydroxylase

*- Hydroxylatie van tyrosine met vorming van DOPA*

*- In partikelfractie of in cytosol*

*- Snelheidsbeperkende reactie*

1. Dopa decarboxylase

*- DOPA gedecarboxyleerd tot dopamine*

*- Enzyme = DOPA decarboxylase, beter naam = aromatisch L- aminozuur decarboxylase*

1. Dopamine beta-hydroxylase

*- Dopamine komt in de granulen (vesikels geleverd door Golgi)*

*- Omzetting tot noradrenaline onder invloed van dopamine bèta-hydroxylase (DBH)*

1. Fenylethanolamine-N-methyltransferase

*- Noradrenaline verlaat granulen*

*- Omzetting noradrenaline in adrenaline in het cytoplasma door PNMT*

*- Methylatie met SAM (S-adenosylmethionine) als donor van de methylgroep*

1. **De secretie van de bijniermerghormonen**

*- Secretie catecholaminen onder invloed van Ca*

*- Secretie gestimuleerd door choninergische en bèta-adrenergische agonisten*

*- Secretie geinhibeerd door alfa-adrenergische agonisten*

*- Secretie adrenaline gestimuleerd door pijnlijke prikkels en lage bloedsuikerwaarden*

*- Secretie noradrenaline gestimuleerd door afklemmen van de halsslagaders*

1. **Transport van de catecholaminen in bloed**

*- Adrenaline voor het grootste deel in plasma gebonden aan albumine*

*- Noradrenaline niet zozeer gebonden*

*- T1/2 catecholamines = 20 sec*

1. **Metabolisme (afbraak) van de catecholaminen**

*- Minder dan 5% adrenaline via urine verwijderd -> eerst omzetten tot inactieve metabolieten*

*- COMT (catechol-O-methyltransferase) en MAO (mono-amino-oxidase) metaboliseren deze*

*- Adrenaline en noradrenaline gemethyleerd tot metanefrine en normetanefrine*

*- (Nor)adrenaline kan ook door oxidatie worden omgezet tot methoxy-hydroxylmandelzuur*

*🡪 in urine: ongewijzigd (2-5%), metanefrine (50%), normetanefrine (35%), methoxy-hydroxylmandelzuur (30-50%)*

1. **Uitwerking van de catecholaminen**
2. Bloedsomloop

*- Cardiale output ↑*

*- Perifere weerstand ↓*

*-> huid en slijmvliezen -> vasoconstrictie*

*-> spieren, lever, hart -> vasodilatatie*

1. Ademhalingsstelsel

*- relaxatie bronchii*

*- slijmvlies ↓ -> diffusie lucht ↑*

1. Spieren: *spierkracht (tijdelijk) ↑*
2. Metabolisme

*- Glycemie* *↑*

*- Lipolyse ↑*

*- Basaal metabolisme schildklier ↑*

*- Rode bloedcellen ↑*

*🡪 meer O2 transport en betere bloedstolling*

*- ACTH ↑ (trager effect)*

1. **Sympatomimetica: alfa- en betareceptoren**

**α**1 -> in postsynaptische membraan van bloedvaten en mucosa

**α**2 -> in presynaptische membraan van CZS, pancreas

**β**1 -> hartfrequentie en hartcontractiekracht *↑*

**β**2 -> relaxatie bronchiale spieren

**β**3 -> afbraak van vet (lipolyse)

(**β**4) -> atrium van het hart -> meer onderzoek nodig

1. **Bijniermergpathologie**
   1. Hyperfunctie = TE VEEL

*Feochromocytoom = tumor van de chromaffine cellen*

*-> vrije chromaffine cellen niet afgebroken -> ongecontrolleerde stress-aanval -> glycosurie (voor diagnose)*

* 1. Hypofunctie = TE WEINIG

*Leefbaar, minder sterk in stress*

**Hoofdstuk VI: De hypofyse *!!! hormonale controle organisme***

1. **Morfologische beschouwingen**
2. De adenohypofyse

*-> onder controle van hypothalamische hormonen*

*-> secreteert trofische hormonen die celgroei, functie van endocriene klieren en metabole controle van weefsels controleren*

1. De neurohypofyse

*-> secreteert hormonen die water/ionen-balans en bloedvatconstrictie of melkejectie bepalen*

*-> niet-gemyeliniseerde zenuwvezels, gliacellen, haarvaten*

*-> vasopressine (ADH) en oxytocine vrijzetten*

1. 3 type cellen in hypofyse

*- Acidofiele cellen -> produceren groeihormoon (GH) en prolactine (PRL)*

*- Basofiele cellen -> FSH, LH, TSH, ACTH*

*- Chromofobe cellen -> onzeker, misschien ACTH productie*

1. **Hormonen van de adenohypofyse**
2. Structuur van de hormonen van de adenohypofyse
3. Peptiden afgeleid van pro-opiomelanocortine (POMC)

*🡪 zie schema !!!*

1. Glycoproteïne hormonen -> uit basofiele cellen -> TSH, FSH, LH

- TSH = thyreotroop hormoon -> 13% glycoproteine (koolhydraten)

- FSH = follikel stimulerend hormoon -> 18% glycoproteine

- LH = luteïnizerend hormoon -> 16% glycoproteine

-> ICSH = interstitiele cellen stimulerend hormoon (= LH bij mannen)

-> hebben alle drie telkens een alfa en een bèta keten. Alfa keten overal dezelfde.

1. Somatomammotrofinen -> Prolactine (PRL) en groeihormoon (GH)

-> bij mens 1 functioneel (actief) GH gen (GH-N) en 1 variant (GH-V) (niet actief)

1. Groeihormoon
2. Structuur, secretie en metabolisme van groeihormoon

*- Uit hypothalamus, stimuleren GH secretie: GRHR = somatocrinine*

*- Uit hypothalamus, inhiberen GH secretie: GHRIH of SS (somatostatine)*

*- 0,2 – 1 mg/dag secreteren -> grootste hoeveelheid geproduceerd bij adolescentie*

*! Daalt niet naar 0 bij volwassenen*

*Na intrede van slaap zal dit hormoon gesecreteerd worden (bij 3-4u slaap)*

*- STH (somatotroop hormoon) is een betere naam voor dit hormoon*

*- GH gecontroleerd door hypothalamus en hypofyse*

1. Werking van groeihormoon
2. Productie van IGF-1 en IGF-2

*- Insuline Growth Factor -> versterkt groeistimulatie -> versterkt signaal*

*- B en A domeinen van pro-insuline terug te vinden in IGF-1 en IGF-2*

1. Proteïnenmetabolisme

*- mRNA ↑*

*- tRNA ↑*

*- ribosoom activiteit ↑*

*- opname AZ ↑*

*- synthese DNA ↑*

1. Metabolisme van de koolhydraten: *glucoseproductie ↑, glucoseverbruik ↓*
2. Metabolisme van de lipiden

- *Vrije vetzuren* ↑ *en ketogenese* ↑

*- Shift glucose -> vrije vetzuren*

*- vetdepots* ↓

1. Beenvorming ↑

*- aanmaak nieuw bot*

*- weerhouden mineralen (Na, K, Cl, Ca2+, P, N)*

1. Klinische syndromen met betrekking tot groeihormoon

*TE WEINIG -> dwerggroei*

*TE VEEL*

*- voor sluiten van groeikraakbeenschijven -> reuzengroei*

*- na sluiten van groeikraakbeenschijven -> acro-megali (grote handen, kin,…)*

*🡪 misvorming beenderen, want groei in de lengte niet meer mogelijk*

1. Prolactine
2. Structuur en synthese

*- Bevat acidofiele cellen*

*- Voor 35% homologie met GH -> analoge groeibevorderende en lactogene effecten*

1. De prolactine-receptor

*- 1 transmembranaire proteïne*

1. Werking van prolactine

*- Initiatie en onderhoud lactatie bij zoogdieren*

1. Klinische syndromen met betrekking tot prolactine

*TE VEEL -> vrouw: amenoree + galactoree*

*-> man: gynecomastie + impotentie + borstontwikkeling*

*-> modulering immunoreacties*

1. **Hormonen van de neurohypofyse**
2. Secretie van vasopressine en oxytocine

*- Gesecreteerd in hypothalamus -> duurt 10u voor ze in hypofyse zijn (axoplasmatische flow)*

*- Worden niet tegelijkertijd door exocytose vrijgezet aan zenuwuiteinde*

1. Samenstelling en verband tussen structuur en werking

*- Nonapeptiden (7 gemeenschappelijke AZ), maar een zeer verschillende functie in organisme*

*Oxytocine: Cys – Tyr – Ile – Glu – Asp – Cys – Pro – Leu – Gly 🡪 hydrofoob -> plakt tegen ring*

*Vasopressine: Cys – Tyr – Phe – Glu – Asp – Cys – Pro – Arg – Gly 🡪 hydrofiel door + lading*

*Tussen 2 Cys van elk peptide: disulfide brug 🡪 reductie S-S brug -> activiteit verloren*

1. Werking van vasopressine

*- 2 ≠ receptoren*

*- V1 -> extrarenaal -> bloeddruk* ↑ en glycogenolyse ↑

*- V2 -> op PM van nier -> ter hoogte van nieren -> waterreabsorptie (ADH -> diurese ↓)*

*🡪 retentie van water, osmotische druk* ↑, plasmavolume ↑

1. Regeling van de secretie van vasopressine

*- Secretie vasopressine -> retentie van water, osmotische druk* ↑, plasmavolume ↑

1. Pathologische toestanden in verband met ADH

*- TE WEINIG –> diabetes insipidus (polyrurie)*

*-> nier beantwoordt niet aan normale secretie van ADH met cAMP* ↑

*- TE VEEL -> oedeem (vochtretentie)*

1. Werking van oxytocine

*- Prikkeling tepels, dilatatie vagina en uterus -> oxytocine vrijzetten*

*- Contractie galdde spieren van baarmoeder (-> inductie bevalling)*

*- Contractie spiervezels rond melkkliercel (prolactine zorgt voor de productie van melk)*

*TE VEEL OXYTOCINE BIJ MAN -> beetje borstjes*

**Hoofdstuk VII: Hormoonachtige stoffen**

1. **Melatonine**

*- Gemaakt en afgescheiden in de epifyse*

*- ’s Nachts aangemaakt, zorgt voor biologische klok (oiv daglicht verandert de Serotonine conc.)*

*-> kan hulpmiddel zijn bij jetlag*

*- Gemaakt uit Serotonine*

*- acetylering oiv N-acetyltransferase (NH2 -> -NH-CO-CH3*

*- methoxylering oiv (-OH -> -O-CH3)*

1. **Erythropoïetine (EPO)**

*- Afgescheiden door de nier onder invloed van zuurstofgebrek (bv. hoge altitude)*

*- ARANESP = EPO variant met toegevoegde suikers voor meer stabiliteit (minder snel afbraak)*

*- CERA = EPO variant -> 3-4 weken stabiel*

*- EMP = erythropoïetine mimetic peptides -> bootst effecten van EPO na*

*- Inactivatie EPO door hydroxylatie, toevoeging van acetaat, of openen van ringstructuur*

1. **Bradykinine**

*- Komt voor in plasma en weefsels*

*- Gemaakt uit grote precursoren -> gesecreteerd in de lever en vrijgezet in het plasma*

*- In lever HMW en LMW (hoog en laag molecuulgewicht kininogeen) = grote precursor*

*- In plasma HMW omgezet tot Bradykinine (9 AZ) oiv plasma-kallikreïne*

*- In weefsels HMW en LMW -> Lys-Bradykinine = Kallidine (10 AZ) oiv weefsel-kallikreïne*

*- Actieve plasmakininen geinactiveerd door weefsel carboxypeptidasen*

*- Kininase I -> verwijdert C-terminale Arginine van bradykinine*

*- Kininase II (ACE) -> verwijdert C-terminale dipeptide Phe-Arg van bradykinine*

*- T1/2 kininen = 15 sec (zeer kort)*

*- Veroorzaken bij inflammatie: pijn, vasodilatatie, verhoogde permeabilitiet, synthese prostaglandines*

1. **De eicosanoïden: prostaglandinen, prostacyclinen, leucotriënen, lipoxinen en thromboxanen**

*- Membraanfosfolipiden -> inwerking van PLA2 -> arachidonzuur vrijmaken (C20:4)*

*Arachidonzuur -> PGG2 -> PGH2 -> Prostaglandines: PGD2, PGE2, PGF2, PGI2*

*-> Thromboxaan: TXA2*

*Arachidonzuur -> 5-HPETE (oiv lipoxygenase) -> LTA4 -> LTC4 -> LTD4 -> LTE4*

*5-HPETE = 5-HydroPeroxy-6,8,11,14-EicosaTetraEnoic acid)*

*LTA4, LTC4, LTD4, LTE4 -> leukotriënen*

*LTC4 -> bevat tripeptide glutathion*

*LTD4 -> bevat Glycine en Cysteine (glutamaat verwijderd)*

*-> bronchoconstrictie (astma: LTD4 – detector blokker gebruiken)*

*LTE4 -> bevat Cysteine en glutaminezuur (glycine verwijderd)*

*- Menstruatie: contractie baarmoeder en gastro-intestinaal stelsel oiv prostaglandines*

*-> te veel PG kan dus zorgen voor misselijkheid (contractie gastro-intestinaal)*

*-> aspirine (COX inhibitor) -> productie PG ↓ -> contractie baarmoeder↓ en misselijkheid↓*

*COX = enzyme die zorgt voor omzetting van arachidonzuur naar PG (via PGG en PGH)*

*- PGF2 -> initieren en onderhouden contracties bij bevalling*

*-> gebruikt om therapeutische abortus in te zetten*

*- PGE2 -> relaxatie bronchii (dilatatie)*

*- PGI2 -> contractie bloedvaten (constrictie)*

*- PGI2 in evenwicht met TXA2*

*-> TXA2: stollingsproces in gang zetten, gemaakt door bloedplaatjes zelf*

*-> PGI2: remt bloedplaatjes -> vermijdt bloedklonter -> gemaakt in endotheelcellen*

1. **PAF (Platelet-Activating Factor)**

*- Wordt enkel gesynthetiseerd wanneer nodig*

*- Stimulatie cel -> PLA2 geactiveerd -> acetylatie -> PAF*

*PLA2 = Phospholipase A2*

*- PAF = sterke vasodilatator, aggregatie bloedplaatjes, stolling ↑, permeabiliteit haarvaten↑*

*- Inactivatie PAF -> kleine wijziging aan structuur, bv. acetaat wegnemen of arachidonzuur toevoegen*

**Hoofdstuk VIII : pathofysiologische aspecten van de spijsvertering : LIPIDEN**

**­***- VVZ: vaak C16 en C18 -> even aantallen*

*energie: ATP productie en opslag VVZ*

*- TG: samengesteld vet: glycerol + 3VZ*

*membranen*

*- Fosfolipiden: sfingomyeline, triglyceride*

*- Sfingolipiden: complexe suikers ipv fosfaat bij fosfolipide*

*- Cholesterol en cholesterolesters -> beinvloedt fluiditeit membraan en is een precursor voor hormonen*

1. **Transport van Lipiden**

*- Lipiden onoplosbaar in water: vrije vetzuren gebonden aan albumine (korte lipiden tot C10)*

*grotere lipiden aan lipoproteinen*

*- Lipoproteïnen: in de kern hydrofobe lipiden (TG en cholesterolesters)*

*in de schil meer polaire lipiden (fosfolipiden, cholesterol en eiwitten)*

* 1. Exogeen vettransport

*- Triglyceride opgenomen via voedsel*

*- Pancreas lipase knipt TG in VVZ en monoglyceride (β VZ)*

*- Darmcel neemt VVZ op en doet TG ontstaan*

*- TG in chylo-micron*

*-> chylo-micron bevat ApoB-48 eiwit (nodig voor vorming chylomicronen)*

*-> bevat ook Apo-A, Apo-C en Apo-E*

*- Chylomicron komt in bloedsomloop terecht -> afgave TG aan lever*

*- ApoC- II is een krachtige activator van lipoproteinelipase*

*-> chylomicronen steeds kleiner (afbraak door lipoproteinelipase)*

*-> ApoA en ApoC opnieuw opgenomen door HDL*

*-> Alleen nog ApoE aanwezig -> naar lever naar ApoE receptor (daar afbraak)*

* 1. Endogeen vettransport

*- Vetten niet rechtstreeks afkomstig uit voedsel*

*Van lever naar weefsels*

*- Gevormde vet gesecreteerd in vorm van VLDL-deeltjes*

*- ApoB100 essentieel voor vorming en secretie VLDL-deeltje*

*- VLDL deeltje zal ApoC en ApoE opnemen van het HDL deeltje*

*- Afbraak van VLDL zoals afbraak van chylomicronen bij exogeen transport*

*-> restanten van VLDL-kern blijven veel langer circuleren*

*-> VLDL deeltje afgebroken door lipase waar ze ‘aangemeerd liggen’*

*-> ApoC wordt teruggegeven aan HDL-deeltje*

*-> VLD restanten die IDL genoemd worden (intermediate density lipoprotein)*

*- IDL (bevat nog ApoB100 en ApoE) verkleind tot LDL-deeltjes (bevatten ApoB)*

*- LDL naar Apo-B receptor -> opgenomen in cel onder vorm van endosomen*

*- Cholesterol vrijgezet aan de cel (enkel nog TG in de kern)*

*Van weefsels naar lever*

*- HDL deeltje door de lever gevormd en aan bloed afgegeven als natief HDL*

*- Natief HDL bevat vrije fosfolipiden en cholesterol*

*- Natief HDL heeft eiwitgedeelte van ApoA-I en ApoA-II*

*- ApoA-I activeert LCAT (zal cholesterol veresteren)*

*- HDL kan cholesterol opnemen uit de plasmamembranen van cellen*

*- LCAT: cholesterol in membraan veresteren*

*- cholesterylester verplaatst van membraan naar kern van HDL*

*- HDL in lever weer afgebroken, cholesterol komt vrij (voor aanmaak galzuren)*

*- Chylomicronen en VLDL worden steeds kleiner, HDL steeds groter*

*- Eiwitten in mantel zijn verplaatsbaar (van chylomicronen of VLDL naar HDL)*

*- HDL kan inhoud teruggeven aan VLDL en LDL*

*-> HDL-cholesterol naar VLDL door CETP (cholesterolester transfer proteine)*

*- LDL receptoren kunnen verzadigd geraken*

*-> LDL opgenomen door endocytose via LDL receptor*

*-> LDL in lysosoom*

*-> LDL los van receptor (recyclage receptor) en hydrolyse LDL*

*-> AZ en cholesterol naar cytoplasma*

*-> Cholesterol naar cholesterolester oiv ACAT*

*Gevolgen van cholsterol dat binnenkomt*

*(ACAT= acylCoA-cholesterol-acyltransferase)*

*-> productie cholesterol ↓ door remming HMG-CoA reductase*

*-> productie LDL receptoren ↓*

*- LDL receptor in detail*

*-> domein I: LDL bindt aan negatieve ladingen*

*-> wanneer deze ladingen geneutraliseerd worden -> LDL komt los van R*

*-> domein II: lijkt op EGF N-gebonden suikers (via Asn) -> beschermen R tegen hydrolyse*

*-> hier kan een eiwit binden aan het complex -> R kan niet los van LDL*

*-> receptor wordt mee gehydroliseerd*

*-> PCSK9 bindt zich aan het receptor-LDL complex -> niet meer loskomen*

*-> receptor mee gehydrolyseerd (vernield)*

*-> PCSK9 zorgt voor minder receptoren*

*-> inhibitie PCSK9 -> meer receptoren LDL -> LDL level verlagen, want de opgenomen LDL wordt gehydrolyseerd in het lysosoom*

*-> domein III : O-gebonden suikers -> om receptor rechtop te zetten*

*-> domein IV: transmembranair deel*

*-> domein V: in cytoplasma cel*

1. **Van waar komen de namen alfa-, beta- en prebeta- lipoproteinen?**

*- Elektroforese uitvoeren en kleuren voor proteinen en vetten*

*-> plaats waar de γ-globulinen migreren -> hier chylomicronen (kunnen niet vooruit-)*

*-> net voor de β-globulinen (prebèta) -> VLDL*

*-> plaats waar de β-globulinen migreren -> hier LDL*

*-> plaats waar de α- globulinen migreren -> hier HDL*

*-> nog verder achter de α- globulinen zit albumine -> hier zitten de VVZ (gebonden aan albumine)*

1. **Pathologie**
   1. Hypolipoproteinemie TE WEINIG

*- Te weinig chylomicronen*

*-> door geen aanmaak APO B48*

*-> opstapeling vetten in intestinale cellen*

*-> oplossing: dieet met vermijden van lange VZ*

*- Te weinig β-lipoproteinen = Te weinig LDL*

*-> concentratie β band bij elektroforese tot 40% minder dan normaal*

*-> mensen zijn gezond, minder cholesterol, maar nog genoeg*

*- GEEN β-lipoproteinen = Geen LDL = a-β- lipoproteïnemie*

*-> ook geen chylomicronen en VLDL in het bloed*

*-> geen cholesterol naar de weefsels*

*-> zeldzame aandoening*

*- Te weinig/geen α- lipoproteïnen = Te weinig/geen HDL*

*-> LCAT werkt niet goed*

*-> slecht cholesteroltransport*

*-> ziekte van Tangier = stoornis thv ABCA1 transporter*

*- ophoping van cholesterolesters in de weefsels*

*- lage totale cholesterol*

*- chylomicronen en VLDL kunnen langer circuleren-> hypertriglyceridemie*

*- gevoelig voor hartinfarct, athenosclerose (te veel cholesterol in bloed)*

* 1. Hyperlipoproteinemie

*- Te veel chylomicronen*

*-> Teveel TG (hypertriglyceridemie) -> melkachtige verkleuring patient*

*-> lipoproteine deficientie of ApoC-II defectief*

*- Te veel VLDL*

*-> Te veel TG (toename chylomicron en VLDL-restfracties)*

*-> afwijking van ApoE*

*-> veroorzaakt atherosclerose*

*- Te veel LDL (tot 5x normale waarde)*

*-> Familiale hypercholesterolemie*

*-> slecht werkende LDL receptor, mutatie in ApoB100 gen*

*-> LDL blijft langer rondcirkelen en gaat op elk moment kampt*

*-> cholesterol stapelt zich op*

*-> zeer hoge cholesterolspiegels in bloed, hartafwijkingen*

*HDL = veel eiwitten, weinig lipiden*

*LDL = meer lipiden*

*VLDL = nog meer lipiden*

*Chylomicronen*

*2x zo veel LDL als HDL*

*Geen β -> niet leefbaar*

*Geen α -> geen HDL -> geen cholesterol ophopingen weggehaald*

* 1. Atherosclerose

*1) Agressie tov endotheel van de bloedvaten*

*- komt enkel voor in slagaders*

*- spierlaag wordt van 2 kanten bevoorraad met O2 -> endotheel en vasa vasorum*

*- Atherosclerose: ophoping*

*-> scheiding endotheel en spierlaag*

*-> spieren niet voldoende O2*

*-> verzwakking, kan scheuren (slagaderbreuk)*

*- Kransslagaders: hebben geen adventitia*

*-> 100% afhankelijk van 02 uit het bloed*

*-> bij ophoping -> geen O2*

*- Beschadiging endotheel*

*-> mechanisch: endotheelcellen kapot door hoge druk (bloeddruk ↑)*

*1) zwakke plek waar aorta in 2 splitst*

*- bloed botst tegen splitsing met hoge druk uit aorta*

*2) zwakke plek in wand van aorta*

*- bloed botst hier terug tegen -> tangentiële druk*

*- drukt wand naar buiten*

*- oorzaken: zout, stress, (alle oorzaken hoge bloeddruk)*

*-> chemisch:*

*1) CO bij rokers beschadigt het endotheel*

*2) Cholesterol*

*- te veel cholesterol in membraan maakt het slapper*

*3) Immuuncomplexen*

*- transplantatie (geen perfecte match) mislukt*

*2) Activiteit van de bloedplaatjes*

*- Slechte activiteit -> slechte bloedstolling -> kans op atherosclerose ↓*

*- Aspirine (inhibitie COX) -> activiteit bloedplaatjes ↓*

*- Defect endotheelcel: stolling geactiveerd door mitogene factoren*

*-> Mitogene factoren stimuleren ook spierlaag (verdikt)*

*-> moeilijker O2 transport !*

*-> Stolling herstelt het gat in de endotheelcel*

*3) Rol van de lipiden*

*- Cholesterol opstapeling onder endotheel (aangebracht door LDL)*

*-> HDL haalt deze opstapeling weg*

*-> Hoge LDL -> meer atherosclerose*

*-> endotheel defect -> cholesterol stapelt onder endotheel op*

*- C20 VZ: belangrijk in ons PM -> arachidonzuur (C20:4)-> eicanosoiden productie*

*-> arachidonzuur zorgt voor PGI2 en TXA2 (zie vorige hoofdstukken)*

*-> TXA2: sterke stimulator van bloedplaatjes*

*deze 2 in evenwicht*

*-> PGI2 : inactivatie bloedplaatjes*

*! Eskimo’s, andere C20 VZ -> C20:5 (in vis)*

*-> TXA3 (minder sterk dan TXA2)*

*-> PGI3 (zelfde effect als PGI2)*

*Behandeling atherosclerose eens lezen in notities (p. 28-29)*