

Bogusław Pawlaczyk*

Rola hormonów w regulacji homeostazy organizmu człowieka

Słowa kluczowe: hormony, homeostaza, stres, zaburzenia

Streszczenie: W organizmie człowieka istnieje stan równowagi ustrojowej, określanej jako homeostaza. Ten stan może ulec zaburzeniu w przypadku zadziałania stresu. Stres aktywuje dwie komponenty systemu stresowego: centralną – układ podwzgórzowo-przysadkowy, i obwodową – układ sympatyczny i parasympatyczny. Główną rolę w reakcjach stresowych odgrywa układ podwzgórzowo-przysadkowy, a w nim kortykoliberyna (CRH), arginina-wazopresyna (AVP), endorfiny, glukokortykosteroidy, aminy katecholowe oraz adrenalina i noradrenalina. Stres wywołuje negatywne reakcje ustrojowe, które wpływają na proces wzrastania i fizjologię rozrodu, powodują powstawanie różnych endokrynopatii, zaburzeń metabolicznych i zaburzeń układu immunologicznego oraz chorób psychicznych. Oczywiście odgrywają tu także rolę czynniki genetyczne, wpływ środowiska oraz czas oddziaływania stresu.

Najbardziej wrażliwy na działanie stresu jest okres życia płodowego, w którym na tworzące się struktury systemu stresowego organizmu wywierają wpływ przede wszystkim steroidy płciowe. Długotrwały stres w okresie różnicowania narządów płciowych może spowodować zaburzenie ich rozwoju, a później wywoływać zaburzenia behawioralne.

Głęboki stres w dzieciństwie, np. wykorzystywanie seksualne, wywiera wpływ na całe życie, powodując m.in. depresję, zaburzenia ze strony układu pokarmowego bądź też klasyczny zespół traumatyczny. Te stresorodne bodźce wywołują zaburzenia hormonalne, dające objawy w wielu narządach, w tym także w skórze, co wymaga leczenia dermatologicznego i odpowiedniego postępowania kosmetycznego.

Praca omawia mechanizmy reakcji organizmu w różnych stanach zaistniałych przy zaburzeniu homeostazy ustrojowej.

* Katedra Pielęgniarstwa Pediatricznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

The role of hormones in the regulation of human body homeostasis

Key words: hormones, homeostasis, stress, disorder

Summary: In the human organism there is a state of an equilibrium, defined as homeostasis. This state can be disturbed in case of stress. Stress activates two components of the stress system: the central – hypothalamo-pituitary and the peripheral – sympathetic and parasympathetic. The main role in the reaction to stress is played by the hypothalamo-pituitary component, involving corticoliberin (CRH) arginine-vasopressin (AVP), endorphins, glucocorticosteroids and catecholamines: adrenalin and nor-adrenalin. Stress evokes negative reactions of an organism, and these influence the process of growth and physiology of reproduction, cause various endocrine disorders, metabolic and immunological disturbances as well as psychiatric diseases.

Obviously, a role is also played by genetic and environmental factors, such as e.g. the duration of stress. Most susceptible to stress is the period of embryonic development, in which mostly sex steroids affect developing structures of the stress system. Prolonged stress during differentiation of sex organs may impair its development, and subsequently precipitate behavioural disturbances. Severe stress during childhood, caused by e.g. by sexual abuse, produces life-long effects resulting among others in depression, gastro-intestinal problems or a classical trauma syndrome. These stressful stimuli evoke hormonal disturbances that cause multi-organ symptoms including skin abnormalities, which require a proper dermatologic and cosmetic treatment.

The present report describes the way of reaction of an organism to the different conditions under which the organism's homeostasis is disturbed.

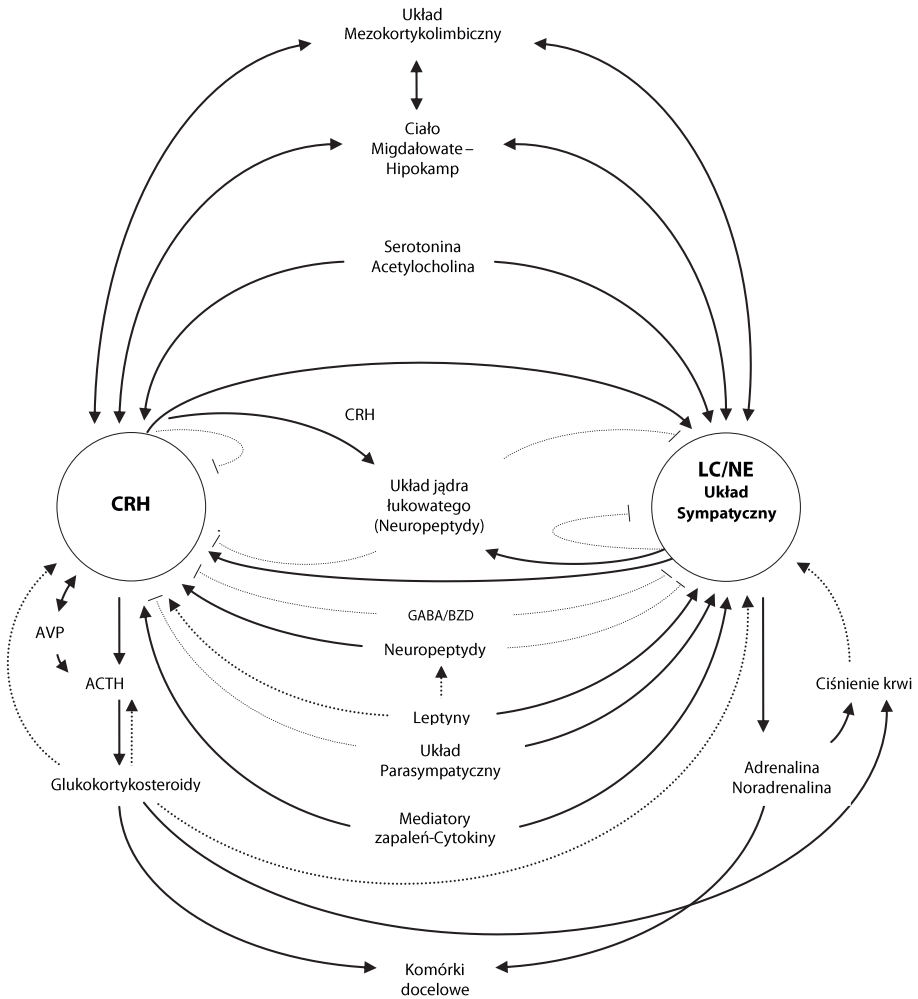
W życiu rozumianym jako suma procesów biologicznych istnieje swoista równowaga pomiędzy elementami wewnętrznymi organizmu a elementami zewnętrznymi, będącymi poza nim. Te zewnętrzne docierają do organizmu poprzez narządy zmysłu, wśród których olbrzymią rolę odgrywa powłoka skórna. Przez skórę docierają do organizmu bodźce dotykowe i temperaturowe, także przez skórę następuje wchłanianie różnych substancji chemicznych, co wykorzystywane jest w kosmetologii.

Dobrze dobrane kosmetyki nie tylko decydują o wyglądzie, lecz wpływają także na strukturę skóry, mogą również wywierać wpływ na ośrodkowy układ nerwowy poprzez pobudzanie wydzielania w nim endorfin oraz uzupełniać niedobory hormonalne, co najbardziej widoczne jest u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Stan równowagi ustrojowej określa się mianem homeostazy. Stres jest zaprzeczeniem homeostazy i stwarza dysharmonię procesów biologicznych oraz psychicznych. Aktywuje on dwie komponenty systemu stresowego organizmu, jakimi są układ podwzgórzowo-przysadkowy (komponenta centralna) oraz układ sympatyczny i parasympatyczny (komponenta obwodowa). Niewątpliwie największą rolę w stresie odgrywa układ podwzgórzowo-przysadkowy, a głównymi efektorami układu stresowego są: kortykoliberyna (CRH), arginina-wazopresyna (AVP), endorfiny, glukokortykosteroidy oraz katecholaminy – adrenalina i noradrenalina. Prawidłowe reakcje stresowe warunkują dobrą jakość życia, a nadto pozytywne zachowania społeczne.

Zaburzenia homeostazy wywołują szereg negatywnych reakcji ustrojowych. Wpływają na proces wzrastania, fizjologię rozrodu, są przyczynami różnych endokrynopatii, zaburzeń metabolicznych, zaburzeń układu immunologicznego oraz chorób psychicznych. Negatywne reakcje ustrojowe są zależne od uwarunkowań genetycznych i, co należy podkreślić, przede wszystkim od wrażliwości na stres, a nadto od wpływów środowiskowych oraz czasu trwania sytuacji stresowej. Największy wpływ czynniki te wywierają w okresie najintensywniejszego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego (OUN), tj. w życiu płodowym, niemowlęctwie i dzieciństwie, nieco mniejszy już w okresie dojrzewania i nieznaczny we wczesnym okresie adolescencji. Niewątpliwie najbardziej istotnym okresem jest okres życia płodowego, kiedy to kształtują się relacje pomiędzy strukturami anatomicznymi rozwijającego się OUN, tworzącymi między innymi struktury systemu stresowego, a hormonami, wśród których wiodąca rola przypada steroidom płciowym. Wszystko to warunkuje przyszłe zachowanie i prawidłowość wielu funkcji fizjologicznych przez całe życie.

Długotrwały stres powoduje zwiększoną hiperaktywność i/lub hiperreaktywność układu stresowego ze wzmożoną czynnością jądra migdałowego w mózgu (reakcje lękowe), obniża aktywność hipokampa (zaburzenie mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego w zakresie działania glukokortykosteroidów) oraz układu mezokortykolimbicznego (dystymia i zaburzenia zachowania), wzmacnia czynność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej – hiperkortyzolemia hamuje procesy reprodukcji, zaburza



10 | Ryc.1. System stresowy. Linie ciągłe – pobudzenie, linie przerywane – hamowanie

wzrost, jest przyczyną chorób tarczycy, zaburza sprawność układu immunologicznego i odczuwanie bólu. W następstwie tych nieprawidłowości mogą ujawniać się zaburzenia behawioralne, dystymia, depresja, zaburzenia metaboliczne, otyłość i nadciśnienie tętnicze – i to zarówno w okresie dzieciństwa, jak i w życiu dojrzałym.

Długotrwały stres w okresie różnicowania narządów płciowych może być przyczyną ich wad anatomicznych, jak i w przyszłości powodować zaburzenia behawioralne. Głęboki stres, jakim w dzieciństwie może być wykorzystywanie seksualne, wywiera wpływ na całe życie. Niekiedy staje się on przyczyną przewlekłej dystymii, depresji, zaburzeń ze strony

układu pokarmowego, napięcia przedmiesiączkowego, a w pewnej liczbie przypadków może ujawnić się jako klasyczny zespół traumatyczny z hiperkortyzolemią i jej następstwami. Jak więc widać, OUN i inne powiązane z nim układy stanowią o homeostazie całego organizmu. Pozwala to na działanie określane jako „walcz albo uciekaj” (*fight or flight*), a gdy stres przekracza określone granice – może doprowadzić do choroby.

Jak wspomniano, system stresowy tworzą dwa elementy: centralny oraz obwodowy. Centralna część znajduje się w podwzgórzu i pniu mózgu. Składają się na nią neurony części drobnokomórkowej jądra czerwienego, wydzielające CRH, neurony jądra olbrzymiokomórkowego i jądra przyramiennego rdzenia przedłużonego oraz miejsca sinawego, neurony wydzielające AVP oraz jądra przykomorowe podwzgórza wraz z komórkami noradrenergicznymi w rdzeniu przedłużonym, moście i miejscu sinawym. CRH oraz neurony noradrenergiczne są stymulowane przez układ serotonina / acetylocholina, a hamowane przez neuropeptydy mózgu, inhibitory syntezy kwasu γ -aminomasłowego (GABA), benzodiazyny (BZD) i glukokortykosteroidy nadnerczowe. Obwodową komponentę stanowią peryferyjne elementy osi HPA, cały układ sympatyczny z rdzeniem nadnerczy włącznie oraz układ parasympatyczny (Ryc. 1).

Dowodzono, że CRH nie tylko stanowi regulator osi HPA, lecz także bierze udział w systemie stresowym. Podobna, chociaż mniejsza rola przypada tu AVP, która także, choć w niewielkim stopniu, stymuluje sekrecję ACTH, a nadto w podwzgórzu współdziała z CRH. Tam także neuropeptydy oddziałują zarówno na AVP, jak i na CRH. W sytuacjach fizjologicznych, niestresowych, CRH i AVP są wydzielane pulsacyjnie do układu wrotnego przysadki, ich sekrecja wzrasta w godzinach porannych, a zmniejsza się w godzinach wieczornych i nocnych. Znajduje to odzwierciedlenie w porannym szczycie sekrecji ACTH i kortyzolu. Na dobowy rytm sekrecji hormonów wpływ wywierają naświetlenie, spożywanie pokarmów i aktywność fizyczna. Ten fizjologiczny mechanizm ulega zaburzeniu w momencie zadziałania stresu.

Podczas długotrwałego stresu wzrasta sekrecja AVP i CRH do układu wrotnego przysadki, a także, przez anastomozy systemu naczyniowego, do tylnego płata przysadki. Zależnie od rodzaju stresora, w organizmie wydzielane są również inne czynniki, takie jak angiotensyna II, cytokiny i mediatory tłuszczowe zapaleń. Dochodzi też do pobudzenia osi HPA, w której kora nadnerczy odgrywa główną rolę. Pod wpływem ACTH dochodzi do zwiększonego wydzielania kortyzolu i androgenów, a także aldosteronu, gdyż ACTH w pewnym zakresie bierze również udział w regulacji sekrecji aldosteronu. Inne hormony, cytokiny i bodźce z układu wegetatywnego mogą także brać udział w regulacji sekrecji kortyzolu. Glukokortykosteroidy, stanowiąc ramię efektorowe osi HPA, w układzie ujemnego sprzężenia zwrotnego oddziałują na CRH i ACTH, hamując ich sekrecję, co w efekcie prowadzi do zminimalizowania procesów katabolicznych i lipogenezy oraz hamowania oddziaływania antyprodukcyjnego i supresyjnego układu immunologicznego.

Na działanie stresora układ autonomiczny odpowiada natychmiast, wywołując reakcje stresowe w układzie krążenia, oddechowym, pokarmowym, w nerkach oraz w układzie endokrynnym. Układ parasympatyczny oddziałuje pobudzając lub hamując układ sympatyczny. W momencie zadziałania stresu system stresowy scala różne mechanizmy organizmu, pozwalając przetrwać stres, uruchamiając receptory na wszystkich poziomach ich oddziaływania i włączając w reakcje stresowe sferę emocjonalną (Tab. 1).

Tabela 1. Adaptacja zachowań i procesów fizjologicznych organizmu w czasie ostrego stresu

<i>Adaptacja zachowań</i>	<i>Adaptacja procesów fizjologicznych</i>
Wzrost czujności	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi
Wzrost zdolności poznawczych, uwagi i czujności	Dostarczenie do OUN i miejsca działania stresu zwiększonej ilości tlenu i materiału energetycznego
Euforia i dysforia	Zwiększenie częstości oddechu
Zaburzenia odczuwania bólu	Wzrost glukoneogenezy i lipoliza
Wzrost temperatury ciała	Usuwanie toksyn z organizmu
Zmniejszenie apetytu i łaknienia	Hamowanie wzrostu i prokreacji
Zahamowania sfery seksualnej	Zaburzenia motoryki jelit
Hamowanie logicznych zachowań wobec stresu	Zaburzenia procesów zapalnych immunologicznych
	Hamowanie fizjologicznych zachowań wobec stresu

Adaptacja organizmu do zmienionych w stresie warunków homeostazy ma doprowadzić do powrotu do stanu równowagi, a jeśli się to nie udaje, wytwarza się stan długotrwałej allostazy, czyli braku równowagi ustrojowej. Natężenie i rodzaj stresu odbierane są przez organizm różnie – zależy to od osobniczych uwarunkowań. Stres towarzyszący poznawaniu nowości i codziennym relacjom międzyludzkim jest niezbędny dla intelektualnego i emocjonalnego rozwoju człowieka, ale z drugiej strony rodzaj, nasilenie i czas trwania stresora może hamować zdolności adaptacyjne organizmu i prowadzić do utraty kontroli nad nimi i dysforii. Aktywacja systemu stresowego w akcie jedzenia i akcie seksualnym – dwóch ważnych funkcjach organizmu – warunkuje przetrwanie osobnicze i całego rodzaju ludzkiego.

System stresowy organizmu współpracuje z trzema głównymi elementami OUN: włóknami dopaminergicznymi układu mezokortykolimbicznego (układ „nagradzania”), zespołem ciała migdałowate – hipokamp i układem jądra łukowego. Współpracuje również z ośrodkami termoregulacji i łaknienia w OUN, a także układami hormonalnymi sterującymi wzrostem, funkcjonowaniem tarczycy, aktywnością płciową i reprodukcją oraz układem immunologicznym. Odpowiedź organizmu na stres jest uzależniona przede wszystkim od długotrwałości działania stresu.

Można stwierdzić, że jakkolwiek stres może prowadzić do różnorodnych zaburzeń, to jednakże u ich podstawy zawsze leży zwiększone i długotrwałe wydzielanie CRH i glukokortykosteroidów (Tab. 2.).

Tabela 2. Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej w różnych stanach fizjopatologicznych

<i>Pobudzenie osi HPA</i>	<i>Hamowanie osi HPA</i>
Przewlekły stres	Niewydolność kory nadnerczy
Depresja	Sezonowa depresja
Anoreksja	Przewlekłe zmęczenie
Niedożywienie	Bóle mięśniowo-stawowe
Nadmierne spożywanie pokarmów – „wilczy głód”	Niedoczynność tarczycy
Zachowania agresywne	Abstynencja nikotynowa
Przewlekły alkoholizm	Przerwa w leczeniu glukokortykoidami
Abstynencja alkoholowa i narkotykowa	Stan po leczeniu Zespołu Cushinga
Cukrzyca	Napięcie przedmiesiączkowe
Zespół metaboliczny	Okres poporodowy
Molestowanie seksualne dzieci	Po przewlekłym stresie
Niedobór wzrostu	Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
Czynnościowe zaburzenia przewodzenia pokarmowego	Menopauza
Nadczynność tarczycy	
Zespół Cushinga	
Ciąża – trzeci trymestr	

Zaburzenia wzrastania są wynikiem hamowania procesu wzrostowego na wielu poziomach oddziaływania hormonów na tkanki ustrojowe. Przedłużające się pobudzenie osi HPA prowadzi bezpośrednio do supresji wydzielania hormonu wzrostu (GH), a nadmierna sekrecja glukokortykosteroidów hamuje efekty działania insulinopodobnego czynnika wzrostu pierwszego (IGF1) i innych hormonów w komórkach docelowych. Dla przykładu, dzieci z Zespołem Cushinga mają wzrost końcowy niższy o 7,5–8 cm od wzrostu przewidywanego dla normalnej populacji. Zwiększone wydzielanie CRH pobudza wydzielanie somatostatyny, co prowadzi do hamowania wydzielania GH. W wielu chorobach, w których występuje pobudzenie osi HPA, np. w zespołach lękowych lub depresji, stwierdza się znacząco zmniejszone stężenie GH i IGF1 we krwi, a po dożylnym podaniu glukokortykosteroidów sekrecja GH zmniejsza się. U chorych ze stanami

lękowymi obserwuje się obniżoną odpowiedź na GH po dożylnym podaniu klonidyny, dzieci ze stanami lękowymi mają niski wzrost, u dzieci w okresie działania silnego stresu emocjonalnego (molestowanie, wykorzystywanie seksualne) stwierdza się zmniejszoną sekrecję GH, ustępującą po zmianie środowiska społecznego i ustąpieniu stresu. Podobnie zahamowanie wzrastania obserwuje się u dzieci w czasie długotrwałej hospitalizacji. U niedożywionych niemowląt występuje hiperkortyzolemia, zmniejszona odpowiedź na pobudzenie CRH, obniżona sprawność osi HPA po podaniu deksametazonu oraz obniżona sprawność gruczołu tarczowego. Zaburzenia te ustępują wkrótce po zastosowaniu prawidłowego żywienia. Pobudzenie osi HPA w życiu płodowym, prowadzące do zwiększonej sekrecji CRH i ACTH, także wywołuje zahamowanie wzrostu rozwijającego się płodu (*small for gestation*). Długotrwały stres powodujący zaburzenia czynności hipokampa i ciał migdałowatych, co obserwuje się w chronicznym lęku czy niepokoju, depresji i alkoholizmie, prowadzi także do zahamowania wzrostu, otyłości, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej i chorób serca, nasila też osteoporozę.

W długotrwałym stresie występują wyraźne zaburzenia w czynności gruczołu tarczowego. Pobudzenie osi HPA prowadzi do zmniejszenia sekrecji tyreotropiny (TSH) i tyroksyny (T₄), a nadto hamuje w tkankach obwodowych przemianę T₄ do biologicznie czynnej trijodotyroniny (T₃). Mechanizm ten nie jest zbyt jasny. Być może prowadzi on drogą pobudzenia wydzielania somatostatyny przez CRH i wydzielania pod wpływem CRH glukokortykosteroidów, co pomaga zabezpieczyć energię dla potrzeb będącego w stresie organizmu. Somatostatyna hamuje wydzielanie tyreoliberyny (TRH) i TSH a glukokortykosteroidy – aktywność 5-dejodynazy warunkującej konwersję T₄ do T₃. Podobny do opisanego powyżej jest mechanizm oddziaływania cytokin, takich jak TNF α oraz IL1 i IL6, które hamują CRH oraz 5-dejodynazę.

W czasie stresu oś gonadalno-reprodukcyjna jest hamowana na szeregu pięt, a zaburzenia w postaci braku miesiączki u kobiet w czasie długotrwałego stresu psychicznego, głodu itp. są zjawiskiem powszechnym. Zaburzenia osi HPA wywierają olbrzymi wpływ na sprawność osi gonadalno-reprodukcyjnej. CRH bezpośrednio hamuje sekrecję gonadoliberyny (GnRH), a pośrednio oddziałując poprzez pobudzenie neuronów jądra łukowatego. Z kolei glukokortykosteroidy oddziałują bezpośrednio na neurony GnRH, hamując sekrecję gonadotropin przysadkowych i pośrednio na gonady oraz na komórki docelowe steroidów płciowych. Cytokiny zapalne hamują bezpośrednio GnRH oraz steroidogenezę w jajnikach i jądrach poprzez oddziaływanie przez podwzgórze lub pośrednio przez zwiększoną sekrecję glukokortykosteroidów. Udowodniono także wpływ leptyn na oś HPA. W anoreksji stwierdza się ich niskie stężenie, a to hamuje czynność gonad. Obserwacja ta sugeruje, że w okresie dojrzewania, gdy wrasta zapotrzebowanie kaloryczne organizmu i zwiększa się masa ciała, zwiększające się stężenie leptyn staje się sygnałem, który włącza oś gonadalno-reprodukcyjną. U kobiet uprawiających intensywnie sport i u tancerzy obojga płci w wyniku pobudzenia osi HPA dochodzi do hamowania funkcji

gonad. U tych osób stwierdza się w godzinach wieczornych zwiększone wydzielanie ACTH i kortyzolu, zwiększone wydalanie kortyzolu w dobowych zbiórkach moczu oraz obniżoną odpowiedź ACTH na egzogenną kortykotropinę. Mężczyźni mają obniżone wydzielanie LH i testosteronu, a u kobiet występuje brak miesiączek.

W trzecim trymestrze ciąży, podobnie jak w anoreksji, depresji oraz w średniozaawansowanej chorobie Cushinga, obserwuje się hiperkortyzolemię. Cięża jest jedynym stanem fizjologicznym, w którym stężenie CRH jest wyższe, niż wynikałoby to ze stopnia pobudzenia osi HPA.

Glukokortykosteroidy nie tylko wywierają wpływ na sekrecję GH oraz steroidów płciowych, lecz także zmniejszają katabolizm w komórkach tłuszczowych oraz anaboliizm w kościach i mięśniach. Przewlekły stres pobudzający system stresowy prowadzi do otyłości, do spadku masy ciała (kości i mięśnie) i hamuje aktywność osteoblastów. Wyraźnie staje się to widoczne w zespole Cushinga, w zespole melancholicznym (rzekomy zespół Cushinga), u chorych z zespołem metabolicznym oraz w otyłości. W następstwie pobudzenia osi HPA u wielu tych chorych występują: insulinooporność, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, wzmożona krzepliwość krwi i bezdechy senne. U chorych z depresją melancholiczną i prawidłowym BMI zauważono zmniejszenie masy mięśniowej, osteopenię, osteoporozę i objawy zespołu metabolicznego. Mierne pobudzenie osi HPA ma miejsce także u chorych z niewyrównaną cukrzycą typu I oraz u chorych z cukrzycą typu II, u których występują już powikłania w postaci neuropatii. Z drugiej strony w otyłości po podaniu glukokortykosteroidów obserwuje się wzrost oporności na insulinę. U chorych z cukrzycą długotrwały stres może prowadzić do hiperglikemii, hiperlipidemii i narastającej oporności na insulinę. Osteoporoza niejednokrotnie występuje u chorych z hiperkortyzolemią i niedoborem GH oraz u chorych z hipogonadyzmem wywołanym stresem, w następstwie którego dochodzi do niedoboru steroidów płciowych. Taki stan obserwuje się u osób z depresją.

Niezmiernie czułym barometrem stresu i oddziaływania na stres jest układ pokarmowy. W czasie głodu CRH hamuje wydzielanie soku żołądkowego przez śluzówkę żołądka, jakkolwiek pobudza motorykę jelit. Oddziaływanie na żołądek następuje drogą nerwu błędnego, co prowadzi bezpośrednio do hamowania motoryki żołądka, oraz drogą pobudzenia miejsca sinawego w mózgu i tą drogą pobudzenia układu parasympatycznego w okolicy krzyżowej. Po operacjach chirurgicznych w jamie brzusznej CRH może hamować motorykę żołądka – może to także zdarzać się w następstwie procesu zapalnego w jamie brzusznej, w czym główną rolę odgrywa tu wzrost interleukiny (IL₁). CRH jest także odpowiedzialny za nadmierną motorykę jelita nadwrażliwego. Przewlekły stan skurczowy okrężnicy oraz ból w jamie brzusznej mogą spowodować wytworzenie się swoistego błędnego koła. Częstą dolegliwością kobiet maltretowanych fizycznie i wykorzystywanych seksualnie jest bolesność związana z motoryką przewodu pokarmowego w następstwie pobudzenia osi HPA, obserwuje się to także u kobiet z depresją melancholiczną.

Zwiększona sekrecja kortyzolu w następstwie pobudzenia osi HPA wywiera wpływ na układ immunologiczny i na procesy zapalne. W czasie stresu autonomiczny układ nerwowy oddziałuje na układ immunologiczny indukując sekrecję IL6. IL6 odgrywa dużą rolę w kontroli procesu zapalnego, pobudzając sekrecję glukokortykosteroidów i hamując wydzielanie TNF α i IL1. Z drugiej strony poprzez receptory β -adrenergiczne katecholaminy hamują IL12, a stymulują sekrecję IL10. Tym samym pobudzają odporność humoralną, hamując odporność komórkową. Można więc stwierdzić, że w następstwie stresu ujawnia się immunosupresja spowodowana spadkiem odporności komórkowej, co wyraźnie zauważa się w opryszczce, gruźlicy, a także w niektórych nowotworach.

U chorych z depresją, która jest typowym przykładem uogólnionej reakcji organizmu i uogólnionej dysregulacji organizmu na przewlekły stres, uaktywnia się oś HPA, OUN, występuje immunosupresja. U tych pacjentów występuje wzmożone wydzielanie CRH, czego wyrazem jest zwiększone wydalanie dobowe kortyzolu w moczu, obniżona odpowiedź ACTH po pobudzeniu egzogenną kortykotropiną oraz podwyższone stężenie CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym. Obserwuje się także, co widać szczególnie w czasie snu, zwiększone wydzielanie noradrenaliny przez korę nadnerczy. Ciekawe, że w autopsji u tych chorych stwierdza się zwiększoną ilość neuronów CRH. Nie jest wiadome, czy te zmiany anatomiczne są uwarunkowane genetycznie, czy też są następstwem wpływów środowiska bądź obu tych czynników jednocześnie. Dzieci wykorzystywane seksualnie w wieku dojrzałym charakteryzują się skłonnością do zaburzeń *psyche* i stwierdza się u nich nieprawidłową czynność osi HPA. Należy podkreślić, że u dziewcząt wykorzystywanych seksualnie w dzieciństwie występuje większa skłonność do samobójstw. Stwierdza się u nich wyższe stężenia katecholamin oraz ich metabolitów, a także mniejszą odpowiedź ACTH na pobudzenie CRH, choć dobowe wydalanie kortyzolu w moczu jest podobne do dobowego wydalania kortyzolu u ich rówieśników. Wskazuje to, że zmniejszona odpowiedź na CRH jest równoważona mechanizmem sprzężenia zwrotnego poprzez glukokortykosteroidy. Podobnie obserwuje się w anoreksji, niedożywieniu, lękach, przewlekłym alkoholizmie, cukrzycy typu I, otyłości, a także w nadczynności tarczycy. Ciekawe jest, że w anoreksji i niedożywieniu obniżone jest stężenie leptyn. Nadmierne ilości glukokortykosteroidów w organizmie prowadzą do hyperfagii i otyłości, co można zauważyć w zespole Cushinga oraz w przebiegu leczenia astmy.

Przewlekła hypoaktywacja układu stresowego charakteryzuje się zmniejszoną sekrecją CRH i noradrenaliny i jest wyrazem hamowania układów regulacyjnych.

Chorzy z sezonową depresją mają obniżoną sprawność osi HPA w okresie zimy, czyli wtedy, gdy występuje u nich nasilenie objawów chorobowych. Chorzy z niedoczynnością tarczycy mają obniżoną sekrecję CRH i często występuje u nich depresja, osoby wychodzące z nałogu palenia mają obniżone wydzielanie kortyzolu i katecholamin, czemu towarzyszą zmęczenie, irytacja i przyrost masy ciała. Zmniejszone wydzielanie CRH w początkowym okresie odwykowym u palaczy przebiega z hyperfagią, obniżoną

przemianą materii i przyrostem masy ciała. Podobnie u chorych z zespołem Cushinga depresja, hiperfagia i przyrost masy ciała idą w parze z obniżoną sekrecją CRH przy jednoczesnej zwiększonej ilości kortyzolu.

Po leczeniu u chorych z hiperkoryzolemią, u kobiet w okresie poporodowym, w czasie przerwy w długotrwałym stresie występuje zmniejszone wydzielanie CRH oraz obniżenie sprawności układu HPA.

Chorzy z depresją częściej mają opryszczki, łatwiej zapadają na gruźlicę, a przebieg gruźlicy jest u nich gwałtowniejszy. Z kolei chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) mają miernie zmniejszone wydzielanie kortyzolu przy prawidłowej ilości kortyzolu w dobowej zbiórce moczu, a w czasie stresu chirurgicznego stwierdza się u nich obniżoną sprawność osi HPA. Wskazuje to na związek osi HPA z układem immunologicznym, gdyż jej dysfunkcja może wpływać na ilość limfocytów T w chorobach autoimmunologicznych. W teorii można przyjąć, że choroby autoimmunologiczne, jak RZS czy stwardnienie rozsiane, mogą częściej ujawniać się w okresie poporodowym i u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy leczonych zbyt małymi dawkami steroidów.

Analizując zagadnienie: stres i hormony a jakość życia można stwierdzić, że okres życia płodowego, dzieciństwo i dojrzewanie są momentami szczególnej wrażliwości, w których stresory wywierają olbrzymi wpływ na tworzenie się systemu stresowego. Natężenie i długotrwałość stresu w tym czasie mają znaczenie przez całe późniejsze życie, a zaburzenia wywołane stresem w życiu płodowym determinują późniejszą wrażliwość na wiele chorób, których podłożem jest stres. Wzrost stężenia hormonów „stresowych” – glukokortykosteroidów i katecholamin jest przyczyną wielu chorób przewlekłych. Stwierdzono, że w rodzinach, w których istnieje przestępczość i wykorzystywanie seksualne, istnieje większe ryzyko chorób umysłowych ujawniających się w wieku dojrzałym. Podobnie w rodzinach, w których panuje chłód uczuciowy, w wieku dojrzałym wzrasta liczba przypadków depresji, alkoholizmu, chorób serca i cukrzycy typu II.

Wzajemne relacje pomiędzy OUN a CRH hamują i monitorują stres we wczesnym okresie życia, dzieciństwie i wieku dojrzewania, co chroni przed przyszłymi chorobami psychicznymi. Stwierdzono, że w konsekwencji stresu u kobiet wykorzystywanych seksualnie w dzieciństwie występuje zwiększona sekrecja CRH, co ma być skutkiem zmniejszonej wrażliwości receptorów przysadkowo-podwzgórzowych na ten hormon. Nadto u tych kobiet występują depresja i lęki. Kobiety wykorzystywane seksualnie doświadczające depresji i lęków w stopniu umiarkowanym, mają większą odpowiedź ACTH na CRH, aniżeli kobiety molestowane z silniejszą depresją. Stąd w profilaktyce i leczeniu dzieci molestowanych seksualnie niezmiernie ważna jest czułość i opieka macierzyńska. Stymuluje ona OUN, wpływa na relacje pomiędzy *soma* i *psyche* teraz i w przyszłości.

W tym kontekście nie można uważać, że hormony są tylko chemicznymi przekazywanymi, oddziałującymi na bliższe lub dalsze komórki docelowe w narządach, lecz należy

przyjąć, że wraz z neurotransmiterami i cytokinami stanowią one integralny składnik homeostazy, w której *soma* i *psyche* są ze sobą ściśle zespolone – począwszy od chwili poczęcia aż do śmierci.

Literatura

- Burguera, B., Muruais, C., Peñalva, A., Dieguez, C. i Casanueva, F. F. (1990). Dual and selective actions of glucocorticoids upon basal and stimulated growth hormone release in man. *Neuroendocrinology*, 51, 51–58.
- Calogero, A. E., Norton, J. A., Sheppard, B. C., Listwak, S. J., Cromack, D. T., Wall, R., Jensen R. T. i Chrousos G. P. (1992). Pulsatile activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during major surgery. *Metabolism*, 41, 839–845.
- Chrousos, G. P. i Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 267, 1244–1252.
- Chrousos, G. P. i Gold, P. W. (1999). The inhibited child syndrome. W: L. A. Schmidt, J. Schulkin (red.), *Origins, Biological Mechanisms and Clinical Outcomes* (s. 193–200). New York: Oxford University Press.
- Chrousos, G. P., Torpy, D. J. i Gold, P. W. (1998). Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. *Ann Intern Med.*, 104, 229–240.
- Drossman, D. A., Leserman, J., Nachman, G., Li, Z. M., Gluck, H., Toomey, T. C. i Mitchell. C. M. (1990). Sexual and psychical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann. Intern. Med.*, 113, 828–833.
- Elenkov, I. J., Papanicolaou, D. A., Wilder, R. L. i Chrousos, G. P. (1996). Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: Clinical implications. *Proc. Assoc. Am. Physicians.*, 108, 374–381.
- Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Bakalov, V. K., Link, A. A., Dimitrov, M. A., Fisher, S., Crane, M., Kanik, K. S. i Chrousos, G. P. (2001). IL-12, TNF- α and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: Implications for autoimmune disease activity during these times. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 4933–4938.
- Goland, R. S., Jozak, S., Warren, W. B., Conwell, I. M., Stark, R. I. i Tropper, P. J. (1993). Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77, 1174–1179.
- Gold, P. W., Goodwin, F. K. i Chrousos, G. P. (1988). Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (part 1). *N. Engl. J. Med.*, 319(6), 348–353.
- Gold, P. W., Goodwin, F. K. i Chrousos, G. P. (1988). Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (part 2). *N. Engl. J. Med.*, 319(6), 413–420.
- Gold, P. W., Loriaux, D. L., Roy, A., Kling, M. A., Calabrese, J. R., Kellner, C. H., Nieman, L. K., Post, R. M., Pickar, D., Gallucci, W., Avgerinos, P., Paul, S., Oldfield, E. H., Cutler, G. B., Jr, i Chrousos, G. P. (1986). Responses to corticotrophin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N. Engl. J. Med.*, 314, 1329–1335.
- Gomez, M. T., Magiakou, M. A., Mastorakos, G. i Chrousos, G. P. (1993). The pituitary corticotro-

- phin is not the rate-limiting step in the postoperative recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77, 173–177.
- Habib, K. E., Weld, K. P., Rice, K. C., Pushkas, J., Champoux, M., Listwak, S., Webster, E. L., Atkinson, A. J., Schulkin, J., Contoreggi, C., Chrousos, G. P., McCann, S. M., Suomi, S. J., Higley, J. D. i Gold, P. W. (2000). Oral administration of a corticotrophin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine and automatic responses to stress in primates. *Proc. Natl. AcadSci.*, 97, 6079–6084.
- Habit, K. E., Gold, P. W. i Chrousos, G. P. (2001). Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 30, 695–728.
- Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H. i Nemeroff, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am. J. Psychiatry.*, 158, 575–581.
- Horrocks, P. M., Jones, A. F., Ratcliffe, W. A., Holder, G., White, A., Holder, R., Ratcliffe, J. G. i London, D. R. (1990). Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clin. Endocrinol.*, 32, 127–134.
- Iranmanesh, A., Lizarralde, G., Short, D. i Veldhuis, J. D. (1990). Intensive venous sampling paradigms disclose high-frequency adrenocorticotropin release episodes in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 71, 1276–1283.
- Kino, T. i Chrousos, G. P. (2001). Glucocorticoid and mineralcorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J. Endocrinol.*, 196, 437–445.
- Magiakou, M. A., Mastorakos, G. i Chrousos, G. P. (1994). Final stature in patients with endogenous Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79, 1082–1085.
- Magiakou, M. A., Mastorakos, G., Gomez, M. T., Rose, S. R. i Chrousos, G. P. (1994). Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's disease before and after surgical cure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 131–137.
- Magiakou, M. A., Mastorakos, G., Rabin, D., Dubbert, B., Gold, P. W. i Chrousos, G. P. (1996). Hypothalamic corticotrophin-releasing hormone suppression during the postpartum period: Implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 1912–1917.
- Malozowski, S., Muzzo, S., Burrows, R., Leiva, L., Loriaux, L., Chrousos, G., Winterer, J. i Cassorla, F. (1990). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in infantile malnutrition. *Clin. Endocrinol.*, 32, 451–465.
- Munc, A., Guyre, P. M. i Holbrook, N. J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relations to pharmacological actions. *Endocr. Rev.*, 5, 25–44.
- Pasquali, R., Cantobelli, S., Casimirri, F., Capelli, M., Bortoluzzi, L., Flaminia, R., Labate, A. M. i Barbara L. (1993) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distributions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77, 341–346.
- Petrich, J. i Holmes, T. H. (1977). Life change and onset of illness. *Med. Clin. North. Am.*, 61, 825–838.
- Puddey, I. B., Vandongen, R., Beilin, L. J., i English, D. (1984). Haemodynamic and neuroendocrine consequences of stopping smoking – A controlled study. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 11, 423–426.
- Rivier, C., Rivier, J. i Vale, W. (1986). Stress-induced inhibition of reproductive functions: Role of endogenous corticotrophin-releasing factor. *Science*, 231, 607–609.
- Roy, M. S., Roy, A., Gallucci, W. T., Collier, B., Young, K., Kamilaris, T. C., i Chrousos, G. P. (1993). The ovine simulation test in type I diabetic patients and controls: Suggestion of mild chronic hypercortisolism. *Metabolism*, 42, 696–700.

- Taché, Y., Mönnikes, H., Bonaz, B. i Rivier, J. (1993). Role of CRF in stress-related alternations of gastric and colonic motor function. *Ann. NY Acad. Sci.*, 697, 223–243.
- Tsigos, C., Young, R. J. i White, A. (1993). Diabetic neuropathy is associated with increased activity of the hypothalamic-pituitary – adrenal axis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 335, 1176–1181.
- Vamvakopoulos, N. C. i Chrousos, G. P. (1994). Hormonal regulation of human corticotrophin-releasing hormone gene expression: Implications for the stress response and immune/inflammatory reaction. *Endocr Rev.*, 15, 409–420.
- Veldhuis, J. D., Iranmanesh, A., Johnson, M. L. i Lizarralde G. (1990). Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 71, 452–463.
- Wong, M. L., Kling, M. A., Munson, P. J., Listwak, S., Licinio, J., Prolo, P., Karp, B., McCutcheon, I. E., Geraciotti, T. D., Jr, DeBellis, M. D., Rice, K. C., Goldstein, D. S., Veldhuis, J. D., Chrousos, G. P., Oldfield, E. H., McCann, S. M. i Gold, P. W. (2000). Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features. Relation to hypercortisolism and corticotrophin-releasing hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97, 325–330.
- Van Gool, J., van Vugt, H., Helle, M. i Aarden, L. A. (1990). The relation among stress, adrenalin, interleukin-6 and acute phase proteins in the rat. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 57, 200–210.
- De Bellis, M. D., Chrousos, G. P., Dorn, L. D., Burke, L., Halmers, K., Kling, M. A., Trickett, P. K. i Putnam, F. W. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 249–255.
- De Bellis, M. D., Lefter, L., Trickett, P. A. i Putnam, F. W. (1994). Urinary catecholamine excretion in sexually abused girls. *J. Am. Acad. Child. Adol. Psychiatry.*, 33, 320–327.