

Μεταβολική απόκριση στο στρες

20

Robin Berry ■ Philip Gillen

ΠΕΡΙΓΡΑΜΜΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟ ΣΤΡΕΣ

Έναρξη της απόκρισης στο στρες

Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-
επινεφριδίων

Μυελός των επινεφριδίων

ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΙ

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Κατεχολαμίνες

Πρωτεΐνες οξείας φάσης

Παράγοντες πήξης

ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ

ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Ορισμοί

Διαχείριση

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

■ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως στρες μπορεί να οριστεί οποιαδήποτε επίδραση, είτε εσωτερικά είτε εξωτερικά στο σώμα, που απειλεί να διαταράξει την κανονική δομή, λειτουργία ή συμπεριφορά. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι έχουν αναπτυχθεί πολύπλοκοι μηχανισμοί για την προστασία του σώματος από τέτοιες απειλές, είτε είναι φυσικές είτε ψυχολογικές. Μπορούμε να υποθέσουμε ότι κατά την εξέλιξη του ανθρώπου, οι σημαντικότερες επιδράσεις ήταν εξωτερικές, π.χ. η επίθεση και έλλειψη τροφής, νερού ή καταφυγίου. Για πολλούς ανθρώπους, οι παράγοντες αυτοί είναι τώρα ελάχιστοι ή καθόλου σχετικοί, αλλά άλλοι, για παράδειγμα οι ψυχολογικές πιέσεις, έχουν γίνει πιο διαδεδομένοι. Οι παράγοντες στρες, όπως το τραύμα και η λοίμωξη, παραμένουν καθολικοί. Η απόκριση του σώματος στο στρες τείνει να είναι ποιοτικά παρόμοια ανεξάρτητα από το στρες, αν και η σοβαρότητα του στρες επηρεάζει ποσοτικά την απόκριση με σημαντικές ενδο- και διασωματικές διακυμάνσεις. Είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι η ανάπτυξη της μεταβολικής απόκρισης στο στρες υποβλήθηκε σε εξελικτικές διαδικασίες και ότι η απάντηση είναι δυνητικά επωφελής. Για κάποιες πτυχές αυτό είναι σαφές ότι συμβαίνει, αλλά, όπως θα φανεί, ορισμένες πτυχές της απόκρισης σε σοβαρούς στρεσογόνους παράγοντες, ιδιαίτερα στη σηψαιμία, φαίνονται δυνητικά επιβλαβείς στο σώμα ως σύνολο. Κάποιος μπορεί μόνο να υποθέσει πώς αυτό θα μπορούσε να έχει συμβεί.

Η μεταβολική απόκριση στο στρες είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει διαδικασίες που δρουν για τη διάδοση της απόκρισης καθώς και για να την περιορίσουν και, επομένως, να περιορίσουν τον τρόπο διάδοσης τόσο φυσιολογικά όσο και ανατομικά.

Συμβατικά, οι στρεσογόνοι παράγοντες διαιρούνται σε τέσσερις κατηγορίες:

1. φυσικοί, π.χ. θερμότητα, κρύο, ακινητοποίηση και πόνος
2. ψυχολογικοί, π.χ. άγχος και φόβος
3. κοινωνικοί, π.χ. πένθος, διαζύγιο
4. καρδιαγγειακοί και μεταβολικοί, π.χ. άσκηση, αιμορραγία και λοίμωξη.

Ενώ αυτό το σύστημα βοηθά στην κατηγοριοποίηση της φύσης του ερεθίσματος, πολλαπλοί παράγοντες στρες μπορούν να εφαρμοστούν σε ένα άτομο σε οποιαδήποτε στιγμή και αυτοί, με τη σειρά τους, μπορεί να είναι είτε οξείας είτε χρόνιας φύσεως. Οι αποκρίσεις στο στρες προορίζονται να είναι βραχείας διάρκειας και αυτοπεριοριζόμενες, αλλά είναι ανάλογες με την ένταση του ερεθίσματος και, κατά συνέπεια, μπορεί να κυμανθούν από απλές τοπικές αντιδράσεις έως πολύπλοκες διαδικασίες.

Οι συστηματικές αποκρίσεις περιλαμβάνουν αγγειακές, ενδοκρινικές και μεταβολικές αλλαγές που οργανώθηκαν από τον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Ιδιαίτερα, υπάρχει διευκόλυνση της διέγερσης, αναστολή της βλαστικής λειτουργίας (τροφοδοσία και αναπαραγωγή) και ενεργοποίηση των αντιρρυθμιστικών βρόχων ανάδρασης. Η αύξηση του ρυθμού της αναπνοής και των καρδιακών παλμών δείχνει ότι υπάρχει αύξηση του αγγειακού τόνου, με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και κατά συνέπεια του οξυγόνου, και την παροχή θρεπτικών συστατικών στον εγκέφαλο, την καρδιά και τους σκελετικούς μυς.

Η ένταση του στρες μπορεί να μετρηθεί με τις μέγιστες συγκεντρώσεις των ορμονών του στρες και των

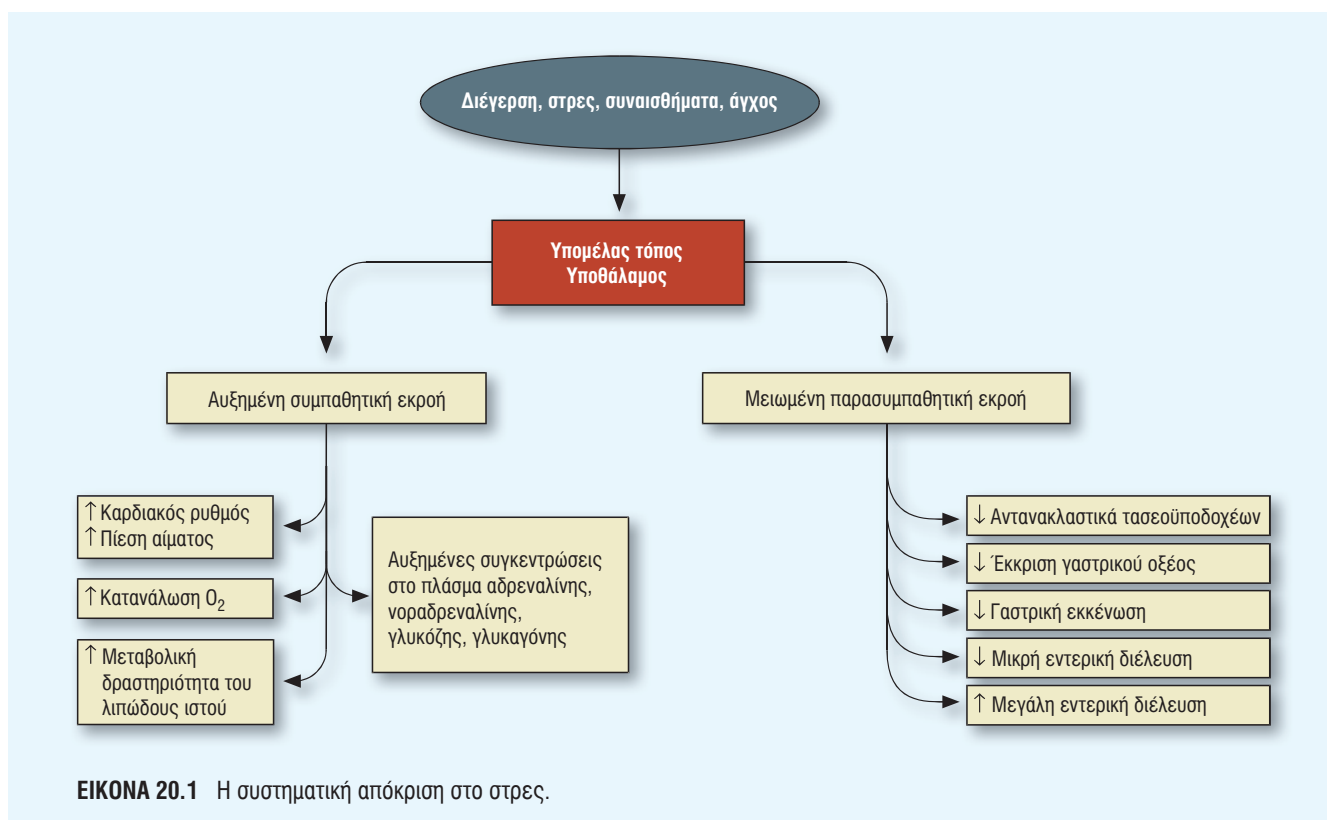
νευροδιαβιβαστών, υπό φυσιολογικές μεταβολές, όπως η αύξηση του καρδιακού παλμού και η πίεση του αίματος, και από το χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι αλλαγές αυτές επιμένουν κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή του στρες.

Αν και προορίζεται να προσφέρει ένα πλεονέκτημα επιβίωσης, η απόκριση στο στρες μπορεί να γίνει μέρος μιας παθολογικής διαδικασίας. Σε σοβαρό στρες, οι αποκρίσεις που φαίνονται δυνητικά επωφελείς περιορίζονται σε έκταση (π.χ. κινητοποίηση μυϊκής πρωτεΐνης για να παρέχουν γλυκόζη ως πηγή ενέργειας) και μπορεί να καταστούν επιβλαβείς.

■ Η ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟ ΣΤΡΕΣ

Έναρξη της απόκρισης στο στρες

Η **Εικόνα 20.1** συνοψίζει την πολυπλοκότητα των συστηματικών αποκρίσεων σε πιθανά ερεθίσματα. Η διέγερση του υποθαλάμου και του υπομέλανα τόπου οδηγεί στην απελευθέρωση των ορμονών της υπόφυσης και στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ο υπομέλας τόπος, ο υποθάλαμος και το στέλεχος του εγκεφάλου είναι στενά συνδεδεμένες δομές, τόσο ανατομικά όσο και λειτουργικά. Ο υπομέλας τόπος και ο υποθάλαμος νευρώνονται αμοιβαία και διεγείρουν ο ένας τον άλλον. Αυτό το σύστημα θετικής ανάδρασης επιτρέπει την ενεργοποίηση της απόκρισης συστηματικού στρες από οποιοδήποτε ερέθισμα που ενεργοποιεί κάθε πλευρά



αυτού του βρόχου. Ο υπομέλας τόπος εντοπίζεται στο πλευρικό κατώτερο όριο της τέταρτης κοιλίας και αντιπροσωπεύει τη μεγάλη δεξαμενή νοραδρεναλίνης (νορεπινεφρίνης) που εκκρίνει νευρώνες στον εγκέφαλο. Λαμβάνει προσαγωγούς νευρώνες από πολλές περιοχές, συμπεριλαμβανομένων του υποθαλάμου, της παρεγκεφαλίδας, του προμετωπιαίου φλοιού και του υπογλώσσου. Η εγκεφαλική έλικα και η αμυγδαλή νευρώνουν επίσης τον υπομέλανα τόπο, μεταδίδοντας παράγοντες στρες από τοκοτικούς συναισθήματος και πόνο. Οι νευρικές ίνες από τον πυρήνα νευρώνουν τον νωτιαίο μυελό, το στέλεχος του εγκέφαλου, την παρεγκεφαλίδα και τον υποθάλαμο και έχουν κατά κύριο λόγο διεγερτική δράση. Οι νευρικές απολήξεις που εκκρίνουν αδρεναλίνη (επινεφρίνη) βρίσκονται επίσης στον υπομέλανα τόπο και πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύουν μέρος του μυελικού ρυθμιστικού κυκλώματος.

Στο κέντρο του μεταχιακού συστήματος του εγκέφαλου, ο υποθάλαμος ελέγχει τις περισσότερες από τις βλαστικές (ομοιοστατικές) και ενδοκρινείς λειτουργίες του σώματος. Σε συνδυασμό με τον υπομέλανα τόπο, είναι ο κύριος παράγοντας της απόκρισης του στρες.

Οι εξερχόμενες νευρωνικές οδοί από τον υποθάλαμο μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο ομάδες: άμεσες μονοσυναπτικές προβολές σε προγαγγλιακούς νευρώνες στις χαμηλότερες προεξοχές του εγκέφαλου και στους εγκεφαλικούς κατεχολαμινεργικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού που νευρώνουν τον θωρακικό νωτιαίο μυελό.

Επιπρόσθετα, οι υποθαλαμικοί πυρήνες συμμετέχουν σε άλλες ρυθμιστικές οδούς, όπως ο έλεγχος της θερμοκρασίας, η ομοιοστάση της ενέργειας και η σύνθεση των υγρών του σώματος.

Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων

Η διέγερση του παρακοιλιακού πυρήνα με προσαγωγές ίνες από το μεταχιακό σύστημα και το κατώτερο τμήμα του εγκέφαλου έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH, corticotrophin-releasing hormone), στο πρωτεύον τριχοειδές πλέγμα του πυλαίου συστήματος της υπόφυσης, όπου μεταφέρεται στην πρόσθια υπόφυση.

Ο υποθάλαμος επίσης εκκρίνει το πολυπεπτίδιο αργινίνη-βαζοπρεσσίνη (AVP, arginine vasopressin polypeptide), η οποία μεταφέρεται κατά μήκος των νευρικών οδών στην οπίσθια υπόφυση. Υπό συνθήκες ηρεμίας, η CRH και η AVP εκκρίνονται κατά τρόπο κιρκαδικό και εξαιρετικά αρμονικό παλμικό: οι στρεσογόνοι παράγοντες προάγουν την αύξηση της έκκρισης της AVP. Η βαζοπρεσσίνη αυξάνει την κατακράτηση ύδατος στους νεφρούς, είναι ισχυρός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας, δρα ως νευροδιαβιβαστής και έχει τη δυνατότητα να ρυθμίζει διάφορες φυσιολογικές διεργασίες συμπεριλαμβανομένης της γλυκονεογένεσης, της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων και της φλεγμονής.

Η εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) και η

AVP δρουν συνεργατικά στην πρόσθια υπόφυση για να προκαλέσουν σύνθεση μιας μεγάλης προορμόνης, της προοπιομελανοκορτίνης (POMC). Το μόριο POMC υφίσταται επεξεργασία για να σχηματίσει μια σειρά μικρότερων πεπτιδίων, η φύση των οποίων εξαρτάται από τα συστήματα ενζύμων που υπάρχουν στον τύπο του ιστού. Τα κορτικοτρόφα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης εκφράζουν την προορμόνη κονβεράση 1 (PC1), η οποία διασπά την POMC σε ACTH, N-τελικό πεπτίδιο, συνδυετικό πεπτίδιο και β-λιποτροπίνη. Στον υποθάλαμο, το ένζυμο PC2 διασπά την POMC στις α-, β- και γ-μελανοτρόπους ορμόνες και τη β-ενδορφίνη.

Η α-μελανοτρόπος ορμόνη δρα στους υποδοχείς μελανοκορτίνης στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, διεγείροντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η κορτικοτρόπος ορμόνη και τα άλλα πεπτιδικά προϊόντα που προήλθαν από την POMC έχουν αρνητικό αποτέλεσμα ανάδρασης στον υποθάλαμο για να περιοριστεί η έκλυση της CRH. Ενώ η CRH και η AVP δρουν συνεργατικά στην πρόσθια υπόφυση, μόνο μικρές ποσότητες ACTH εκκρίνονται απουσία CRH, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για μια ολοκληρωμένη απόκριση στο στρες.

Κορτιζόλη

Μετά από διέγερση με ACTH, η κορτιζόλη είναι το κύριο γλυκοκορτικοειδές που παράγεται από τον φλοιό των επινεφριδίων, αντιπροσωπεύοντας το 95% της γλυκοκορτικοειδούς δραστηριότητας. Περίπου το 90% της κυκλοφορούσας κορτιζόλης είναι πρωτεϊνοσύνδετη· μερικά μόρια κορτιζόλης συνδέονται μη ειδικά με την αλβουμίνη (αλλιώς *λευκωματίνη*), αλλά η πλειονότητα συνδέεται με υψηλή συγγένεια με τη δεσμευτική σφαιρίνη της κορτιζόλης (CBG)· μόνο η ελεύθερη κορτιζόλη είναι βιολογικά ενεργή. Η δεσμευτική σφαιρίνη της κορτιζόλης είναι μια α₂-σφαιρίνη, παραγόμενη στο ήπαρ, η οποία συμπεριφέρεται ως αρνητική πρωτεΐνη οξείας φάσης. Η συγκέντρωση της CBG μειώνεται σε απόκριση σε μερικά φλεγμονώδη ερεθίσματα, αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα της κορτιζόλης.

Η κορτιζόλη είναι ένας σημαντικός τελεστής της μεταβολικής αντίδρασης στο στρες. Είναι διαλυτή στα λιπίδια και διασχίζει εύκολα τις κυτταρικές μεμβράνες, η δράση της οποίας προκαλείται μέσω του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (GR, glucocorticoid receptor). Έχουν απομονωθεί δύο ισομορφές του GR, ο GRα, που δεσμεύει την κορτιζόλη και ο GRβ, ο οποίος δεν δεσμεύει κορτιζόλη και μπορεί να δρα παρεμποδίζοντας την επίδραση της ενδογενούς γλυκοκορτικοειδούς δράσης. Το σύμπλοκο υποδοχέα ορμόνης μετατοπίζεται στον πυρήνα όπου αλληλεπιδρά με τα στοιχεία απόκρισης στα γλυκοκορτικοειδή και, μετά την στρατολόγηση συνενεργοποιητών, οδηγεί σε αυξημένη μεταγραφή γονιδίων. Άλλες δράσεις είναι ανεξάρτητες από το DNA και περιλαμβάνουν άμεσες αλληλεπιδράσεις με παράγοντες μεταγραφής, όπως ο πυρηνικός παράγοντας-κβ (NF-κβ, nuclear factor-κβ). Αυτό είναι σημαντικό στη διαμόρφωση της απόκρισης

στο στρες, αφού ο NF-κβ ενεργοποιεί την έκφραση της ιντερλευκίνης-1 (IL-1), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-α, tumour necrosis factor α), τα οποία είναι βασικά συστατικά της φλεγμονώδους απόκρισης και αλληλεπιδρούν με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPAA).

Η κορτιζόλη ασκεί αρνητική δράση στην απελευθέρωση της CRH και της ACTH, επηρεάζει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και του λίπους και ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση. Η κορτιζόλη περιορίζει τη χρήση γλυκόζης στην κυτταρική αναπνοή, πιθανόν μειώνοντας την οξείδωση του NADH σε NAD⁺ στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος. Οι υψηλές συγκεντρώσεις κορτιζόλης μειώνουν την ευαισθησία των περιφερειακών ιστών στην ινσουλίνη. Αυτή η δράση κατά της ινσουλίνης είναι ιδιαίτερα έντονη στους σκελετικούς μυς και τον λιπώδη ιστό, μειώνοντας την πρόσληψη γλυκόζης και τον μεταβολισμό.

Σε εξωηπατικούς ιστούς, υπάρχει αυξημένος καταβολισμός πρωτεϊνών και μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση λόγω μειωμένου σχηματισμού του RNA και πρόσληψης αμινοξέων. Εντός του ήπατος, ωστόσο, αυτή η μεταβολική εικόνα αναστρέφεται, με αυξημένη πρόσληψη αμινοξέων και σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης. Επιπροσθέτως, η κορτιζόλη ενισχύει την κινητοποίηση λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό μεταβάλλοντας τον οξειδωτικό μεταβολισμό για να ευνοήσει την παραγωγή ενέργειας από τη γλυκόζη στα λιπαρά οξέα.

Ορμόνες θυρεοειδούς

Σημαντικές διαταραχές του μεταβολισμού των ορμονών του θυρεοειδούς και της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της μεταβολικής αντίδρασης στο στρες, συνήθως με μείωση στις συγκεντρώσεις της τριιωδοθυρονίνης και συχνά της θυροξίνης και, μερικές φορές, σε κρίσιμες καταστάσεις, μια μείωση της συγκέντρωσης της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης. (Αυτές οι αλλαγές συζητούνται περαιτέρω στο Κεφάλαιο 19.)

Ορμόνες φύλου

Οι επιπτώσεις του τραύματος και της σηψαιμίας στις ορμόνες του φύλου είναι πολύπλοκες και εξαρτώνται από τον τύπο του τραυματισμού. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερης τεστοστερόνης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν χωρίς οποιαδήποτε σημαντική μεταβολή στη συγκέντρωση της ωχρινότροπου ορμόνης (LH, luteinizing hormone), υποδηλώνοντας μια αλλαγή στην ευαισθησία των κυττάρων Leydig στην LH ή μια διαταραχή της φυσιολογικής ρύθμισης της ανάδρασης. Τα αποτελέσματα τείνουν να είναι πιο έντονα στις γυναίκες, με μειωμένη δραστηριότητα ολόκληρου του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων. Η εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης είναι γνωστό ότι έχει ανασταλτικές επιδράσεις σε διάφορα επίπεδα στον άξονα αυτό, συμπεριλαμβανομένου του ανταγωνισμού των επιδράσεων της LH στα κύτταρα Leydig. Η χρόνια ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυ-

σης-γονάδων, όπως έχει αποδειχθεί σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων και χορευτές μπαλέτου, προκαλεί καταστολή της λειτουργίας των γονάδων στον άνδρα και στη γυναίκα.

Αυξητική ορμόνη

Η πρόσθια υπόφυση εκκρίνει την αυξητική ορμόνη (growth hormone), αφού διεγερθεί από την ορμόνη απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης, που παράγεται από τον κοιλιακό μεσαίο πυρήνα του υποθαλάμου. Η αυξητική ορμόνη είναι μια μικρή πρωτεΐνη που είναι ενεργή στα περισσότερα κύτταρα του σώματος, όπου ενισχύει την πρόσληψη αμινοξέων και τη σύνθεση πρωτεϊνών. Υπό την επίδραση της αυξητικής ορμόνης, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα κατά προτίμηση χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας αντί για τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες. Η αυξητική ορμόνη μειώνει την πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς και τα λιπώδη κύτταρα, προάγει τη γλυκονογένεση από το ήπαρ και κατά συνέπεια αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας.

Ο μυελός των επινεφριδίων

Η ενεργοποίηση του υπομέλανα τόπου από τους στρεσογόνους παράγοντες προκαλεί την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης και την αυξημένη έκκριση του συμπαθητικού μέσω του στελέχους του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Τα προ-γαγγλιακά συμπαθητικά νεύρα περνούν μέσω της συμπαθητικής αλυσίδας για να νευρώσουν τα τροποποιημένα νευρωνικά κύτταρα στον μυελό των επινεφριδίων. Αυτά τα κύτταρα εκκρίνουν τη νοραδρεναλίνη και την αδρεναλίνη στην κυκλοφορία. Η σύνθεση των κατεχολαμινών είναι μια ενδεργονική διαδικασία με πολλά μιτοχόνδρια να πακετάρουν τις κισώδεις απολήξεις οι οποίες περιέχουν εκκριτικά κυστίδια. Η τυροσίνη μετατρέπεται σε L-DOPA και εν συνεχεία σε ντοπαμίνη, η οποία μεταφέρεται στα εκκριτικά κυστίδια όπου, μέσω αντίδρασης υδροξυλίωσης, μετατρέπεται σε νορανδρεναλίνη. Η πλειονότητα της νορανδρεναλίνης μεταβολίζεται σε αδρεναλίνη. Το συμπαθητικό νευρικό ερέθισμα στον μυελό των επινεφριδίων έχει ως αποτέλεσμα την εισροή του διακυτταρικού ασβεστίου και την εκκένωση των εκκριτικών κυστιδίων κατεχολαμίνης κατευθείαν στην κυκλοφορία (σε αναλογία 80:20, αδρεναλίνη:νορανδρεναλίνη). Το συνδυαστικό αποτέλεσμα της κυκλοφορούσας αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης είναι ταυτόσημο με αυτό που συμβαίνει από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αλλά έχει μεγαλύτερη διάρκεια και μπορεί να φτάσει σε όλα τα κύτταρα του σώματος ανεξάρτητα από την αυτόνομη νεύρωσή τους.

■ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΙ

Η διατήρηση υγρών συμβαίνει ως μέρος της απόκρισης στο στρες, που συχνά οδηγεί σε χαμηλές εκκρίσεις ούρων