

CHRONICKÝ STRES, PORUCHA FUNKCE KORTIZOLU A JEJÍ NÁSLEDKY

Výskyt stresu a jeho zvládnutí patří k nevyhnutelným životním situacím; překonávání překážek představuje pozitivní proces a vede k pocitu úspěchu. Lidský organismus je vybaven adaptační reaktivitou na situace krátkodobého, akutního stresu; adaptace umožňuje přežít v těchto ohrožujících situacích. Naproti tomu působení dlouhodobého, chronického stresu může mít závažné následky, jejichž vznik je zprostředkovan poruchou produkce a funkce hlavního stresového hormonu – kortizolu.

Funkce kortizolu

Kortizol je nejdůležitější stresový hormon. Jeho hlavním cílem je mobilizace organismu při stresu, především jeho vlivem na energetický metabolismus. Hyperglykemizujícím účinkem zajišťuje kortizol dostatečné zásobení mozku glukózou, jejíž zásoby zvyšuje stimulací glukoneogeneze z proteinů, podporuje lipolýzu a tím přispívá k získávání energie, ovlivňuje i minerální metabolismus (retence sodíku, exkrece draslíku). Stimulací kardiovaskulárního systému udržuje kortizol oběhové funkce. Kortizol má tlumivý vliv na imunitu (mj. inhibicí syntézy řady cytokinů, např. IL-1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, INF-gama, TNF-alfa, podpora apoptózy T-lymfocytů). Dále má kortizol významný protizánětlivý účinek (stimuluje tvorbu protizánětlivých cytokinů, inhibicí tvorby fosfolipázy A2 potlačuje tvorbu prozánětlivých cytokinů, snižuje expresi adhezivních molekul, snižuje permeabilitu kapilár).¹⁻⁵

Adaptace a maladaptace

V reakci na stres hraje významnou roli aktivace osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinky (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA). Produkce kortizolu je regulována na principu negativní zpětné vazby adrenokortikotropním hormonem (ACTH, kortikotropin), produkovaným adenohypofýzou (která je sama pod kontrolou hypothalamického CRH – kortikotropin uvolňujícího hormonu). Při reakci na akutní stres stoupá produkce adrenalinu a noradrenalinu (A/NA) a stoupá i sekrece kortizolu. Poté, co stresor přestane působit, rozvíjí se adaptační reakce s návratem k normálním hladinám A/NA i kortizolu. Trvalé nebo vracející se negativní myšlenky, pocity neřešitelnosti situací či dlouhodobá bolest představují chronický stres, který vede k maladaptivní reakci, při níž dochází k nadměrné či prolongované sekreci kortizolu a vzniku zvýšené pohotovosti k reaktivaci této maladaptivní reakce. Prolongovaná sekrece kortizolu (následkem popsané maladaptivní reakce) vede ke stavu, kdy je fyziologické působení kortizolu narušeno (tento stav by bylo možno označit jako „kortizolová dysfunkce“). K tomuto stavu nemusí přispívat jen samotná deplece kortizolu vznikající vyčerpáním nadledvin po dlouhodobém stresu, ale ještě jiné mechanismy, např. porucha funkce/sekrece CRH v hypothalamu, rezistence nebo down-regulace glukokor-

tikoidního receptoru či nadměrná reaktivita (hypersenzitivita) systému negativní zpětné vazby.¹⁻⁵

Důsledky poruchy funkce kortizolu

Za fyziologických okolností se váže kortizol na glukokortikoidní receptor (GR) a působí protizánětlivě.^{2,6} Při dlouhodobém stresu dochází k prolongované zvýšené sekreci kortizolu, která může vést ke kompenzační down-regulaci nebo rezistenci GR s blokováním vazby kortizolu, podobným mechanismem jako u inzulín-rezistentního diabetu.⁶ Kromě toho podle jedné hypotézy extrémní dlouhodobá produkce kortizolu může vést ke zvýšení jeho afinity k mineralokortikoidnímu receptoru (MR), a po vazbě na MR má kortizol nikoli protizánětlivě, ale prozánětlivě účinky. Zvýšené hladiny prozánětlivých látek mohou poškozovat GR a tím dále přispívat ke kortizolové dysfunkci. Navíc porucha vazby kortizolu k GR může narušit mechanismus negativní zpětné vazby, která za fyziologických okolností tlumí sekreci CRH v hypofýze v situaci, kdy dosažená hladina tohoto hormonu je dostatečná. Zvýšená hladina CRH aktivuje zánětlivě působící mastocyty, stimuluje produkci (také prozánětlivě působícího) noradrenalinu v locus coeruleus, zvyšuje produkci glutamátu a N-methyl-D-aspartátu (NMDA) v amygdale a dochází k rozvoji na strachu založené (fear-based) stresové odpovědi včetně vzniku bolesti (i bez tkáňového poškození). Etiologie kortizolové dysfunkce je pravděpodobně multifaktoriální a je ovlivňována i individuálně specifickými a environmentální faktory.^{2,6}

Ať už jsou vyvolávající neuroendokrinní mechanismy jakékoli, dlouhodobý, chronický stres má za následek poruchu fyziologické funkce kortizolu (především deficitem jeho produkce) a chronický zánět. Osoby postižené deficitem kortizolu jsou často výrazně únavnější ve fyzicky náročnějších situacích, jsou málo odolné vůči stresu a mají sklon k depresivní náladě.



Nekontrolovaná zánětlivá reakce je doprovázena oxidativním stresem, poškozením buněk volnými radikály a degenerativními změnami tkání.⁷ Chronickým stresem podmíněná zánětlivá reakce představuje etiologický faktor řady onemocnění, například osteoporózy, revmatoidní artritidy, myopatií, fibromyalgie, lupus erythematosus, chronického únavového syndromu, chronické pánevní bolesti, chronických bolestí zad, bolestí v oblasti n. ischiadicus, poruch minerálního metabolismu, depresivní poruchy, kognitivních poruch a autoimunitních chorob a dalších patologických stavů; zvyšuje i riziko vzniku onkologických onemocnění.^{2,6}

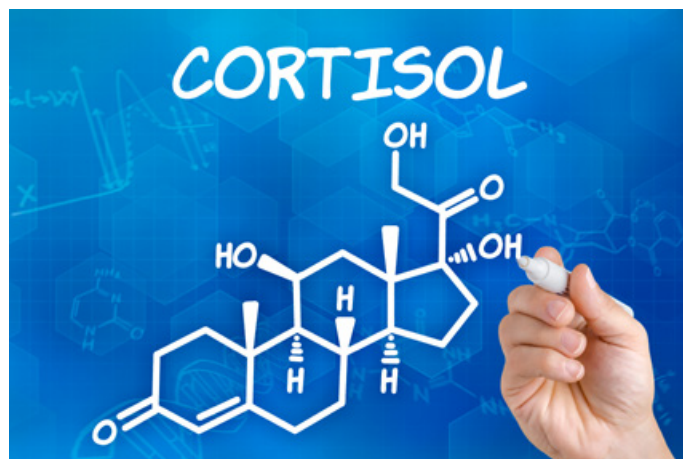
Trvalé nebo vracející se negativní myšlenky, pocity neřešitelnosti situací či dlouhodobá bolest představují chronický stres, který vede k maladaptivní reakci, při níž dochází k nadměrné či prolongované sekreci kortizolu a vzniku zvýšené pohotovosti k reaktivaci této maladaptivní reakce. Prolongovaná sekrece kortizolu (následkem popsané maladaptivní reakce) vede ke stavu, kdy je fyziologické působení kortizolu narušeno (tento stav by bylo možno označit jako „kortizolová dysfunkce“).

Chronický stres a bolest

Chronická reaktivace stresové odpovědi vyčerpává osu HPA; kortizolová dysfunkce je faktorem rozvoje chronického zánětlivého procesu a idiopatické bolesti i vzniku bolestivých stavů založených na somatizaci, jako je fibromyalgie či chronická pánevní bolest.² Byla doložena souvislost mezi hypokortizolémií, bolestí a únavovým syndromem.⁸ Obdobně byla prokázána souvislost mezi sníženou hladinou kortizolu a bolestmi zad a bolestivostí (sníženou tolerancí bolesti) spojenou s hernií meziobratlových destiček a muskuloskeletálních bolestí.⁸ Obecně platí, že chronický stres může vést k chronickým bolestivým stavům. K deficitu kortizolu (či poruše jeho funkce) s následným rozvojem stavů rekurentní nebo chronické bolesti mohou přispět jak opakované akutní stresové stimuly s opakovaným vzestupem sekrece kortizolu, vznikem maladaptace a následným vyčerpáním možností jeho produkce, tak dlouhodobý stresový podnět nižší intenzity.^{2,8} Jak bylo již uvedeno, ke vzniku uvedených patologických stavů mohou vést kromě hypokortizolémie i jiné mechanismy zahrnuté pod pojem „kortizolová dysfunkce“. Například deplece cirkulujícího (volného) kortizolu může způsobit krátkodobou hypokortizolémii, zatímco zánětem způsobené poškození glukokortikoidního receptoru může mít dlouhodobější následky. Na rozvoj zdravotních následků dlouhodobého stresu má vliv i specificky individuální reaktivita na stres, řada environmentálních a situačně specifických faktorů.

Záněť, oxidativní stres, deprese

Jak bylo uvedeno, kortizol je hormon se silným protizánětlivým působením a jeho dysfunkce (či deficit) vede k šíření prozánětlivé reakce. Studie ukázaly souvislost mezi sníženou produkcí kortizolu, vzestupem hladiny prozánětlivých cytokinů a chronických bolestivých stavů.⁹ Reaktivace maladaptivní stresové odpovědi vede k vzestupu prozánětlivě působících katecholaminů a nedostatečná protizánětlivá reakce při kortizolové dysfunkci může zesilovat a prodlužovat původně krátkodobou zánětlivou reakci. Obdobně po poranění za normálních okolností zahajuje lokalizovaná sekrece prozánětlivých cytokinů proces hojení a snižuje práh citlivosti nociceptorů a vyvolává tím protektivní bolestivou reakci. Pokud ovšem dojde k poranění ve stavu hypokortizolémie vyvolané dlouhodobým stresem, může dojít k prolongované zánětlivé reakci, která oslabuje proces hojení. Navíc prolongované zvýšení hladin prozánětlivých cytokinů senzibilizuje nociceptory a zvyšuje tak citlivost pro bolest. Kontinuální reaktivace stresové odpovědi vysokými hladinami zánětlivých mediátorů a stresem podmíněná emoční přecitlivělost mohou přispívat k zhoršení důsledků zánětlivého procesu, zhoršovat reakci na stres a zesilovat cyklus stresu, zánětu a bolesti.^{2,6}



V průběhu zánětu se zvyšuje produkce volných radikálů kyslíku a dusíku, vzniká oxidativní stres, který poškozuje zdravé tkáně. Oxidativní stres urychluje stárnutí tkání a přispívá ke vzniku různých degenerativních a zánětlivých onemocnění. Patří k nim např. osteoporóza, myopatie, neuropatie; tyto stavy jsou spojeny se zánětem, jehož projevem je i bolest.² Záněť rozšiřuje gap junctions (mezerové mezibuněčné spoje) v hematoencefalické bariéře a střevní sliznici, což umožňuje toxinům a molekulám cizorodých látek, které nebyly rozpoznány imunitním systémem, proniknout těmito ochrannými bariérami a exacerbovat zánětlivou reakci. Se zánětem související přecitlivělost na nerozpoznané proteiny může vést k rozvoji autoimunitních onemocnění.² Kromě toho šíření zánětlivého procesu a oxidativní stres působící na zdravé buňky mohou vést k rozvoji onkologických onemocnění.¹⁰ Nízká hladina kortizolu je spojována se syndromem získané imunodeficiency, onkologickými chorobami a obecně se zhoršeným zdravotním stavem, čímž může přispívat k rozvoji řady dalších onemocnění.^{7,10}

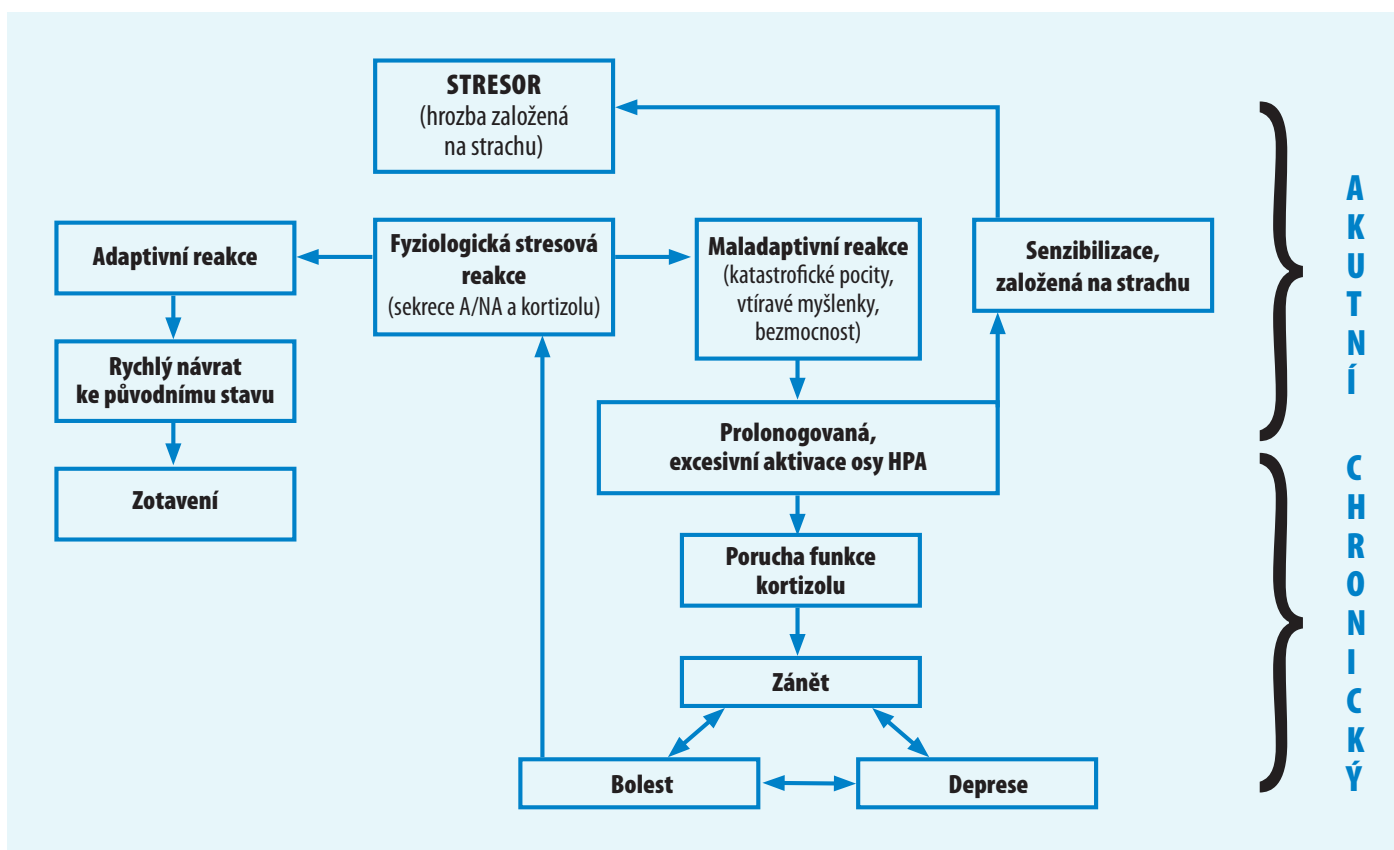
V etiologii bolesti a poruše inhibice nociceptivního přenosu v míše hrají roli snížené hladiny serotoninu. Proto jsou selektivní inhibitory

zpětného vstřebávání serotoninu často používány k úlevě od bolesti. Serotonin je syntetizován z tryptofanu a zánětlivá aktivace enzymu indolamin-2,3-dioxygenázy vede k rozpadu tryptofanu na jeho metabolity kynurenin a kyselinu chinolinovou (tryptophan catabolites, TRYCAT). Deprese, úzkost a bolest - vesměs chronické stresory - vedou k aktivaci této reakce (se vznikem TRYCAT), což snižuje hladinu tryptofanu potřebného pro syntézu serotoninu. Navíc kyselina chinolinová je silný agonista NMDA s neurotoxickými účinky, který může zintenzivňovat bolest tím, že působí degeneraci hipokampu; ta přispívá i k rozvoji deprese. Chronický stres a zánět mohou tedy přispívat ke vzniku bolesti a deprese následkem deplece serotoninu a degenerativních změn hipokampu.^{4,7} U pacientů s depresí se však často nachází i dysfunkce osy HPA s hyperkortizolémií, která zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění (arteriální hypertenze, aterosklerózy a srdeční ischemie). Souvislost depresivní poruchy se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem se považuje za prokázanou.¹¹

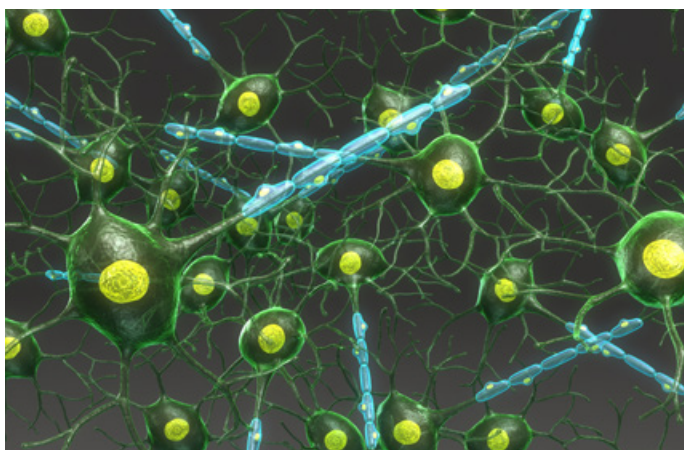
Základy diagnostiky a léčby

Chronický stres a pocity nedostatečného zvládnání životních zkušeností, kdy výsledky neodpovídají očekáváním, mohou vyvolávat

Na základě chronické reaktivace této osy dochází k poruše funkce kortizolu, rozvoji chronického zánětu, chronického oxidativního stresu a na tomto základě může dojít k vzniku řady patologických stavů, včetně chronické bolesti či například autoimunitních chorob. Součástí léčby chorob, v jejichž vzniku hrají roli procesy spojené s chronickým stresem a poruchou působení kortizolu, by měla být snaha o identifikaci chronických stresorů, změnu přístupu pacienta ke zvládnání stresu a o odstranění stresorů chronické povahy.



Obr. 1. Role aktivace osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinky (HPA) při přechodu od akutního k chronickému stresu. Reakce na akutní stres: stresor aktivuje fyziologickou stresovou odpověď (krátkodobá aktivace sympatiku – vzestup produkce adrenalinu a noradrenalinu [A/NA] s následným vzestupem sekrece protizánětlivě působícího hormonu - kortizolu). Fyziologická adaptační reakce umožňuje pak návrat k normálním hladinám A/NA, kortizolu i utlumení zánětlivé reakce; při maladaptaci (poruše adaptace) dochází k nadměrné či prolongované sekreci kortizolu a vzniku na strachu založené paměťové stopy, která zvyšuje pohotovost k reakci na působení případných budoucích stresorů a zvyšuje pohotovost k reaktivaci této maladaptivní reakce. Reakce na chronický stres: prolongovaná sekrece kortizolu (následkem maladaptivní reakce na akutní stres) vede k kortizolové dysfunkci (např. jeho snížené sekreci). Ta má za následek nemodulovanou zánětlivou reakci s následnou reaktivací stresové odpovědi, což vede k vzniku cyklu zánětlivé reakce, deprese a bolesti; samotná bolest představuje stresor, který aktivuje prozánětlivou stresovou reakci, která následkem dysfunkce sekrece kortizolu má nekontrolovaný, progresivní průběh.⁴



pocity beznaděje, které, pokud mají dlouhodobý charakter, stávají se součástí depresivního syndromu. K obdobným stavům vede i chronická bolest a opakované neúspěšné pokusy o její odstranění. Ke screeningu míry chronického stresu lze použít různých dotazníků/škál (Perceived Stress Scale, Impact of Events Scale, Daily Stress Inventory, State-Trait Anxiety Inventory); byla zjištěna korelace mezi výsledky těchto vyšetření a naměřenými hladinami kortizolu. Jednotlivé škály jsou zaměřeny na různé komponenty stresu, případně na jejich individuální toleranci. (Pokud jde o vyšetření hladiny kortizolu, stanovuje se jeho koncentrace v séru; ta závisí na diurnálním rytmu, dále se hodnotí odpad kortizolu v moči za 24 hodin, v rámci hodnocení celé osy HPA lze hodnotit i další související látky, např. hladinu ACTH). Vyhodnocení příčin chronického stresu pacienta a individuální reakce na stresory je předpokladem a výchozím bodem léčby, která musí být založena na edukaci pacienta, pokud jde o roli stresorů na vzniku jeho obtíží, a (pokud je to možné) na snaze o odstra-

nění vyvolávajících stresorů. Důležitá je psychoterapie, zaměřená na zvládnání stresu, na odstranění falešných očekávání a restrukturalizaci jeho chybných, negativně působících myšlenkových konstrukcí.⁴

Závěr

Přestože stresující podněty nevyhnutelně patří k životu, dlouhodobý stres může vyvolat neadekvátní reakce v neurohumorální oblasti včetně kortizolové dysfunkce (např. snížení kapacity kůry nadledviny k produkci kortizolu), vzniku chronického zánětu a chronických bolestivých stavů. Maladaptivní procesy, zvýšená citlivost na stresové stimuly, „kognitivní inflexibilita“, pasivní či vyhýbavý přístup k těmto stimulům vede k prodloužené či opakované reaktivaci osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinky (HPA). Na základě chronické reaktivity této osy dochází k poruše funkce kortizolu, rozvoji chronického zánětu, chronického oxidativního stresu a na tomto základě může dojít k vzniku řady patologických stavů, včetně chronické bolesti či například autoimunitních chorob. Součástí léčby chorob, v jejichž vzniku hrají roli procesy spojené s chronickým stresem a poruchou působení kortizolu, by měla být snaha o identifikaci chronických stresorů, změnu přístupu pacienta ke zvládnání stresu a o (pokud je to možné), odstranění stresorů chronické povahy. Cílem léčby je zabránění dalšího prohlubování a chronifikace obtíží a zlepšení kvality života pacientů.

Literatura

1. Denson TF, Spanovic M, Miller N. Cognitive appraisals and emotions predict cortisol and immune responses: a meta-analysis of acute laboratory social stressors and emotion inductions. *Psychol Bull* 2009;135:823–853.
2. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;53:865–871.
3. Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1148:64–73.
4. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther* 2014;94:1816–1825.
5. Baig A, Siddiqui I, Naqvi H, et al. Correlation of serum cortisol levels and stress among medical doctors working in emergency departments. *J Coll Physicians Surg* 2006;16:576–580.
6. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1010–1016.
7. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:676–692.
8. LM, Rosmalen JG. Dysfunction of stress responsive systems as a risk factor for functional somatic syndromes. *J Psychosom Res* 2010;68:461–468.
9. Brydon L, Walker C, Wawrzyniak A, et al. Synergistic effects of psychological and immune stressors on inflammatory cytokine and sickness responses in humans. *Brain Behav Immun* 2009;23:217–224.
10. Morrison WB. Inflammation and cancer: a comparative view. *J Vet Intern Med* 2012;26:18–31.
11. Kitzlerová E. Deprese a kardiovaskulární onemocnění. *Interní Med* 2012;14:73–77.

DOPORUČENÝ FRM PROTOKOL (3 MĚSÍCE)

GUNA-ACTH
20 kapek ráno

ANTI AGE STRESS
3 pelety 1-10x denně
dle intenzity stresu

LIPO-C-ASKOR liq.
2x denně 5ml (=1g)

DMG-Gold gtt
2x denně 20 kapek

GUNA-MOOD
20 kapek ráno

nebo

GUNA-SEROTONIN
20 kapek ráno

nebo

GUNA-BDNF
20 kapek ráno

GUNA-MATRIX
20 kapek ráno

GUNA-LYMPHO
20 kapek ráno

GUNA-CELL
2x denně 20 kapek



MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.