

A stressz endokrin és immunológia vonatkozásai a klinikus szemével

Nagy Zsuzsanna

Baja, 2019. október 4.

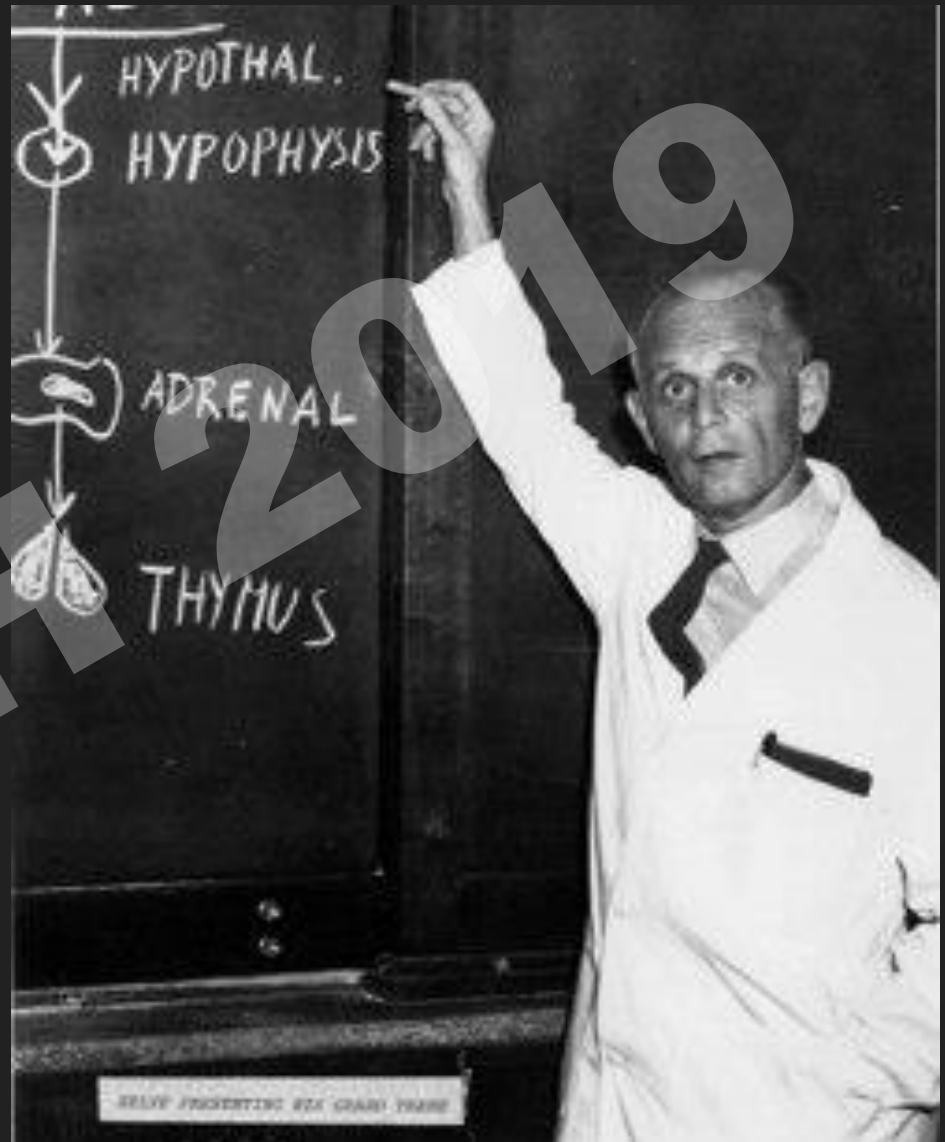
PECH

H. Selye
Hormones

and
Resistance

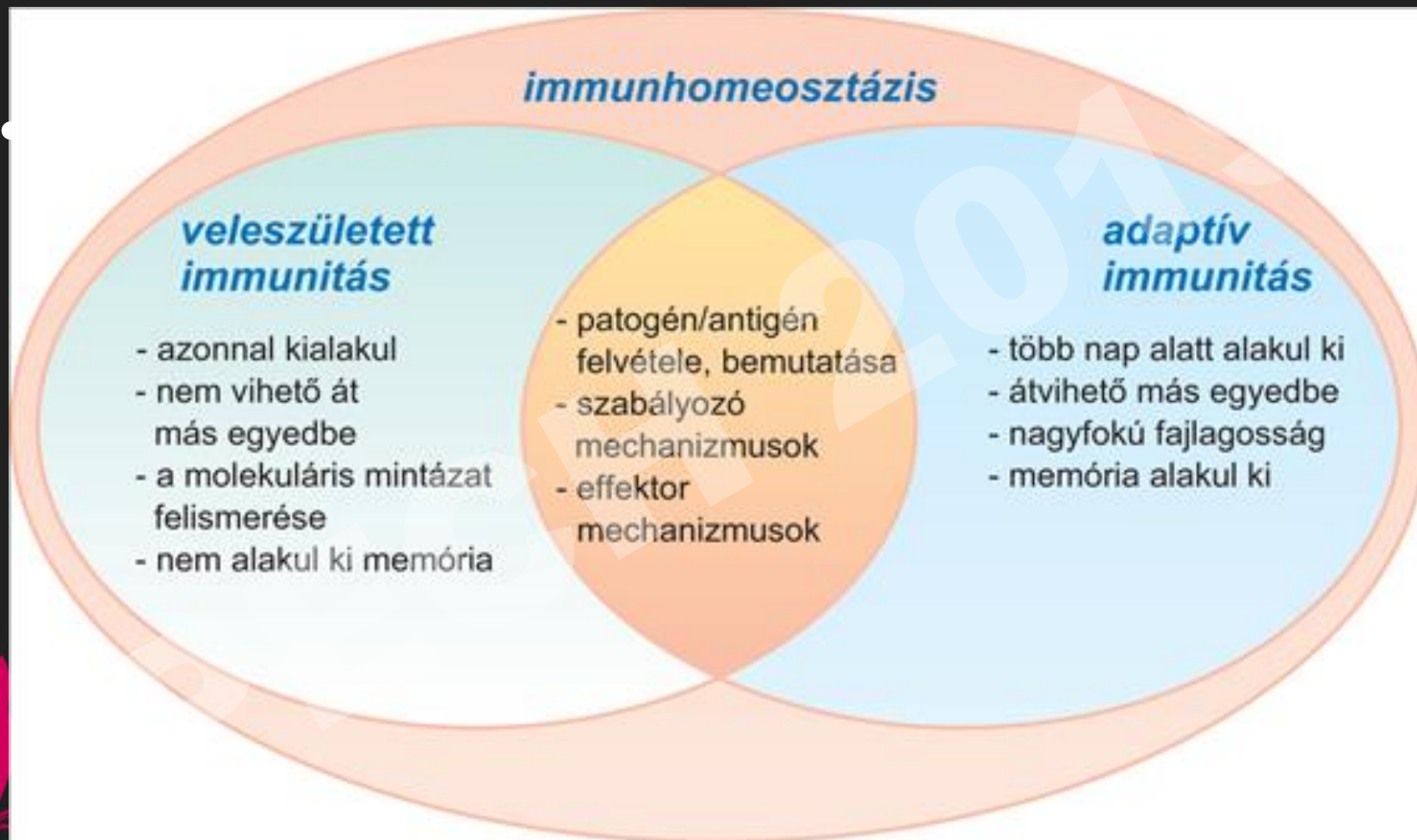
A stressz a szervezetnek az ingerekre adott nem specifikus válasza.

Springer-Verlag
Berlin, Heidelberg, GmbH



7. kiadás 1971

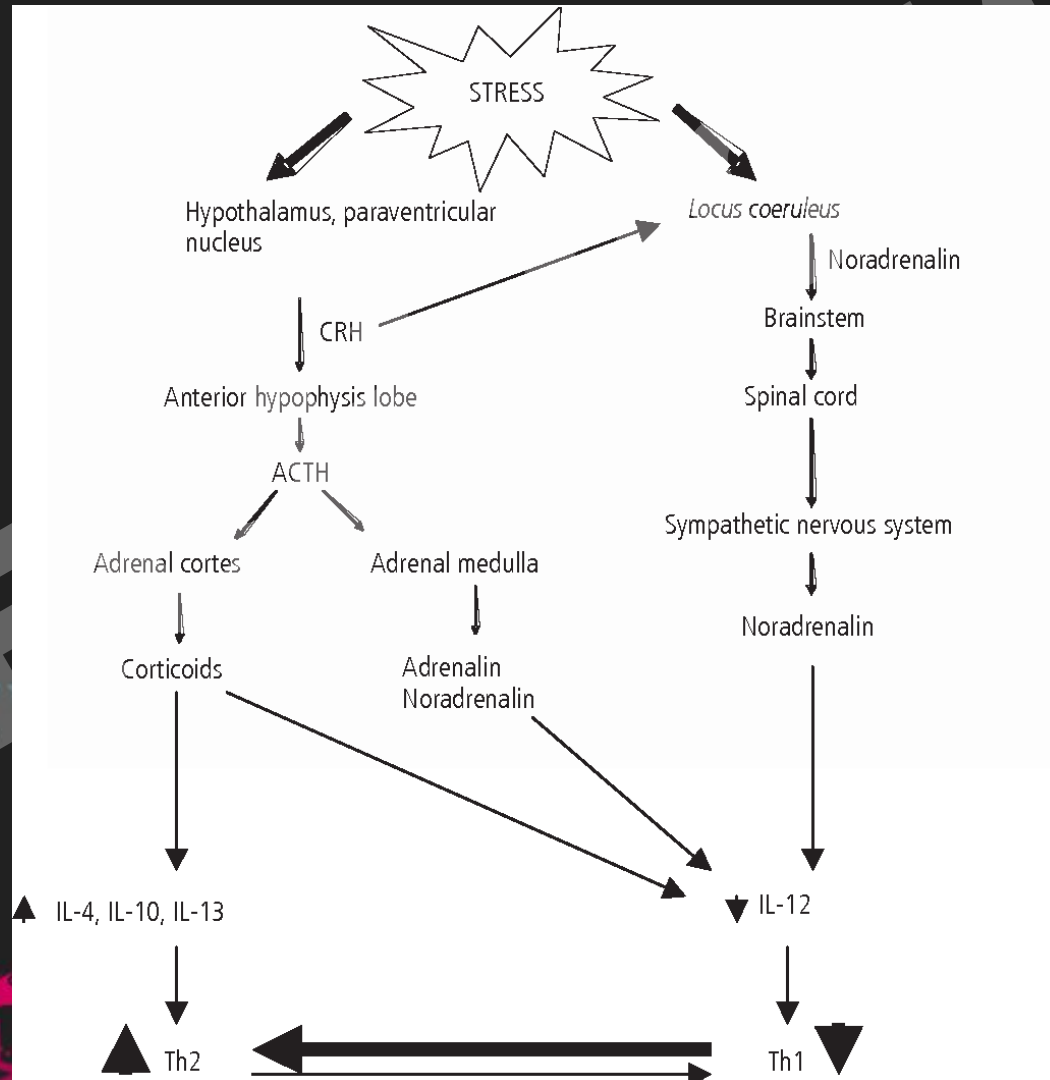
Az immunrendszer felépítése



Hízósejtek, fagocyták (makrofág, monocyta, dendritikus sejt) basophil, eosinophil, NK sejt

T-lymphocyták ,CD8+ cytotoxikus, Th1/Th2, B-lymphocyták

Stress hatására létrejövő Th1(Th17)-Th2 shift

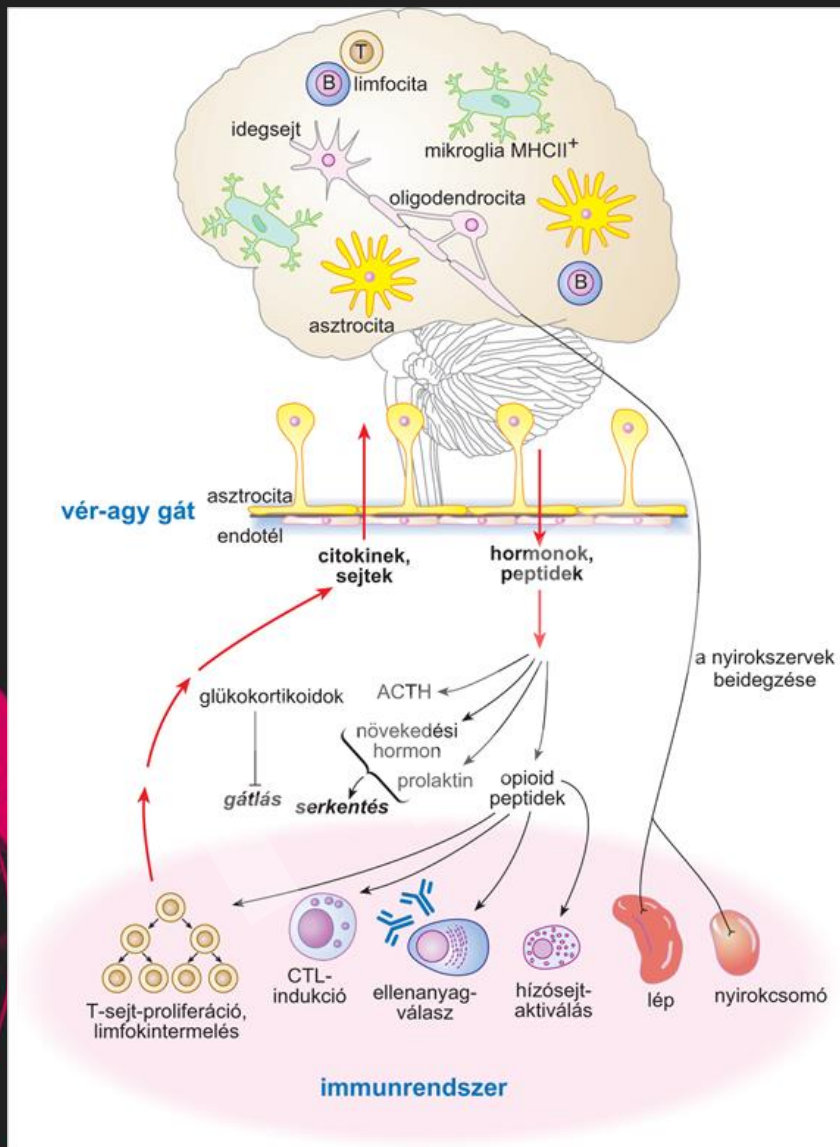


Pszichoneuroimmunológia

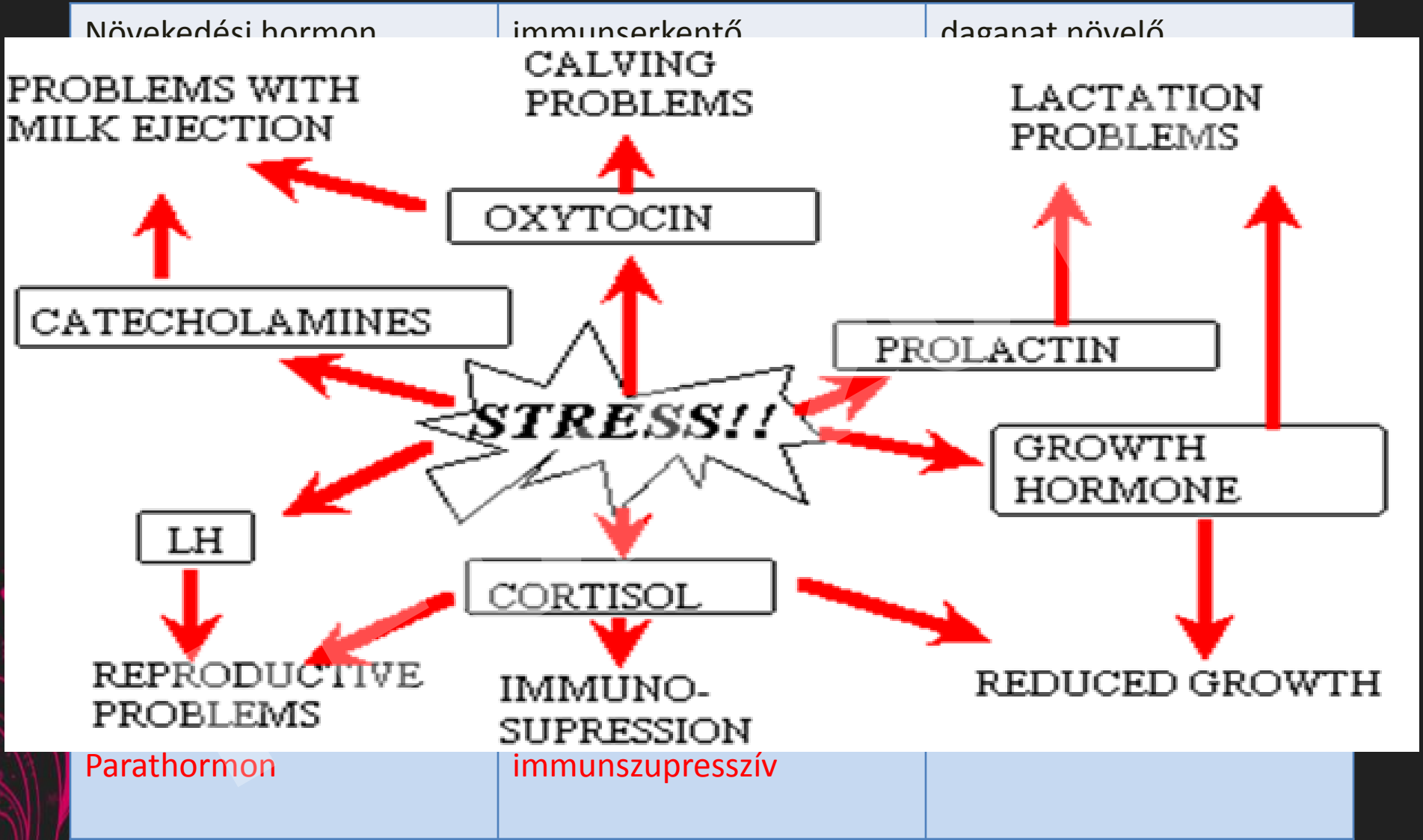
A központi idegrendszer és endokrin rendszer immunitás-befolyásoló csatornái:

- a **stresszhormonok** (glükokortikoidok, AVP, prolaktin, növekedési hormon)
- a **szimpatikus idegrendszer** (a nyirokszervek közvetlen beidegzése, a keringő katekolaminok ill. az ún. microvascularis immunfolyamatok révén)
- az anyagcsere hormonok (inzulin, tiroxin, leptin)
- a tápláltságot befolyásoló idegrendszeri tényezők (pszihogén anorexia, vagus közvetítette étvágytalanság)
- a szexuálszteroidok
- a környéki idegrendszer afferens beidegzése, axonreflexek (tachikininek, substance P, szomatosztatin, CRH, CGRP, VIP)

Az immun- és KIR kommunikációja

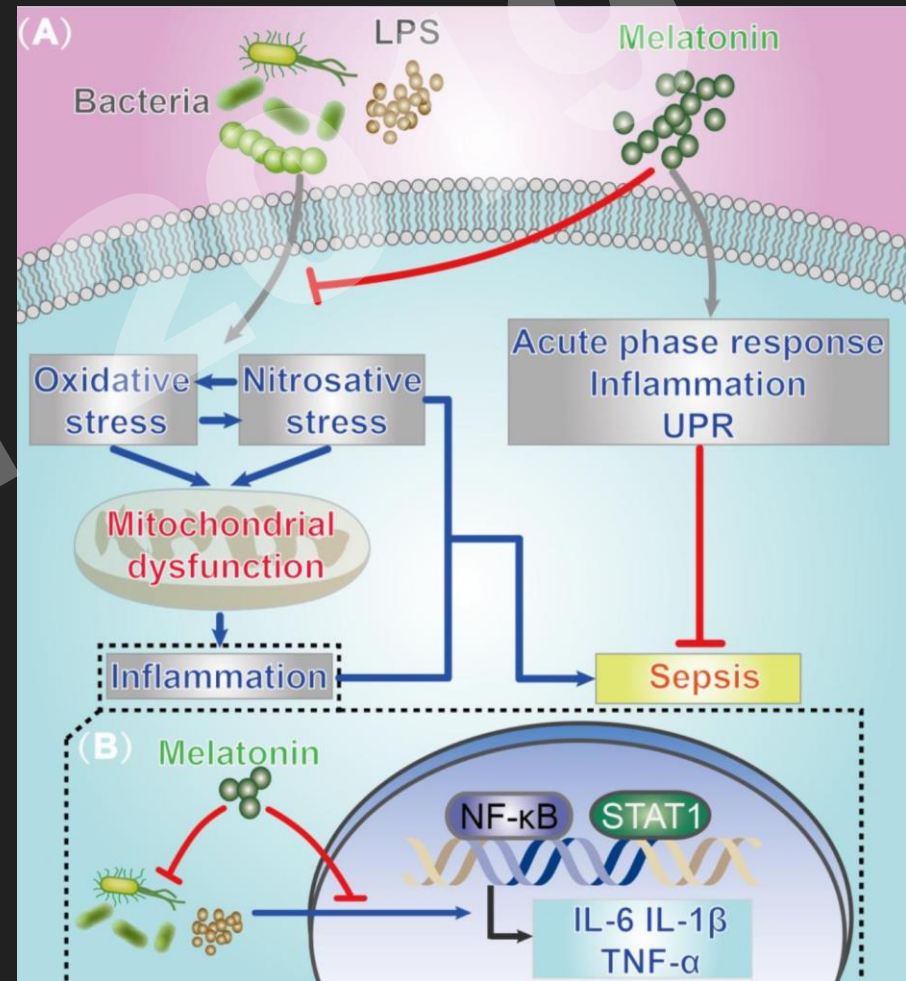


- Hypothalamus:
 - alvás,
 - táplálékfelvétel,
 - hőszabályozás
- Amygdala:
 - félelem
 - veszélyeztetettség
- Hippocampus:
 - tanulás,
 - rövidtávú memória,
 - térbeli orientáció
- Ventralis striatum:
 - pozitív motiváció,
 - jutalmazás
- Prefrontális kéreg:
 - komplex tervezés
- Anterior cingulum
 - komplex kognitív-emocionális kapcsolás

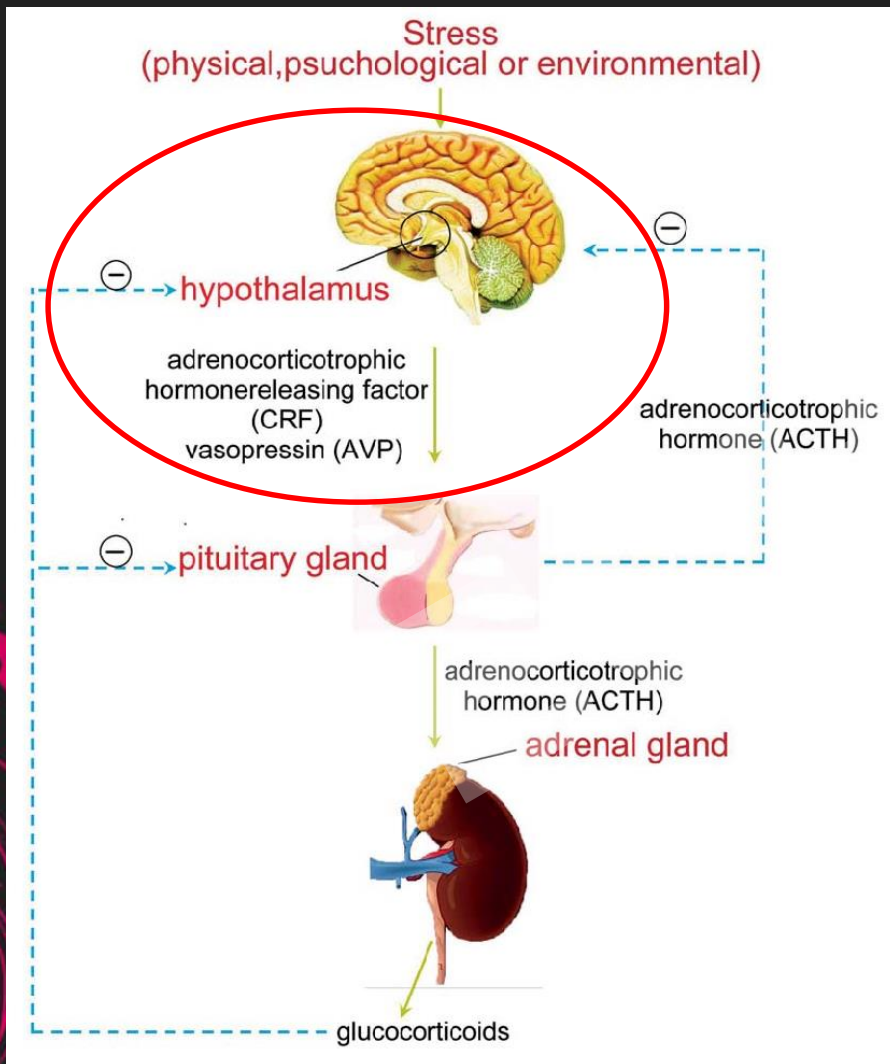


Melatonin

- tobozmirigy hormonja
- színváltoztatás (MSH antagonist)
- gonadális funkciók befolyásolása
- alvászavarok, jet lag kezelése
- antioxidáns hatás



Hypothalamikus hormonok



CRH:

- receptorok az immunsejteken: in vitro elősegíti a gyulladásos folyamatokat.

Oxytocin:

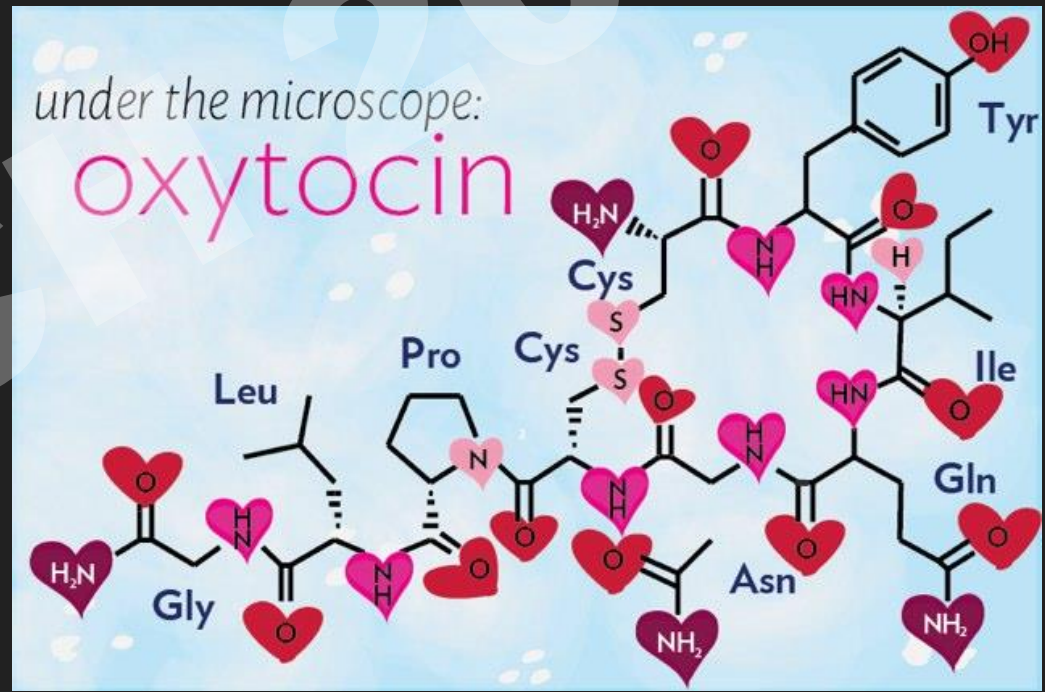
- immunserkentő

AVP:

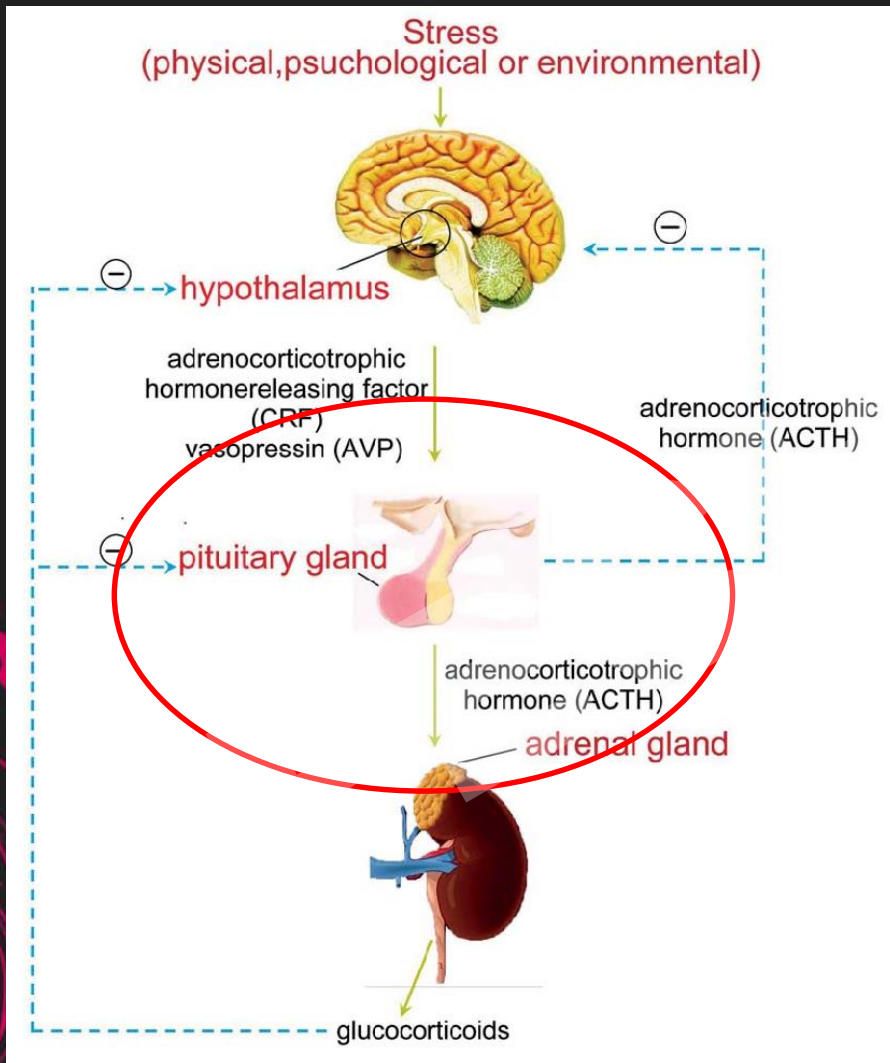
- V1 vazopresszin receptorok vannak monocytákon
- AVP gátolja a lymphocyta választ in vitro
- Kiváltja az IFN-gamma válaszhoz IL-2 termelést
- Brattleboro patkányokon enyhébb az anaphylaxiás reakció

Oxytocin

Stressz hatására az oxytocin szekréció csökken.



Hypophysis hormonok



Prolaktin:

- pro-inflammatorikus hatás
- hyperprolactinémiában gyakoribb AI betegségek

GH:

- kivédi a korral bekövetkező thymus involúciót

α -MSH:

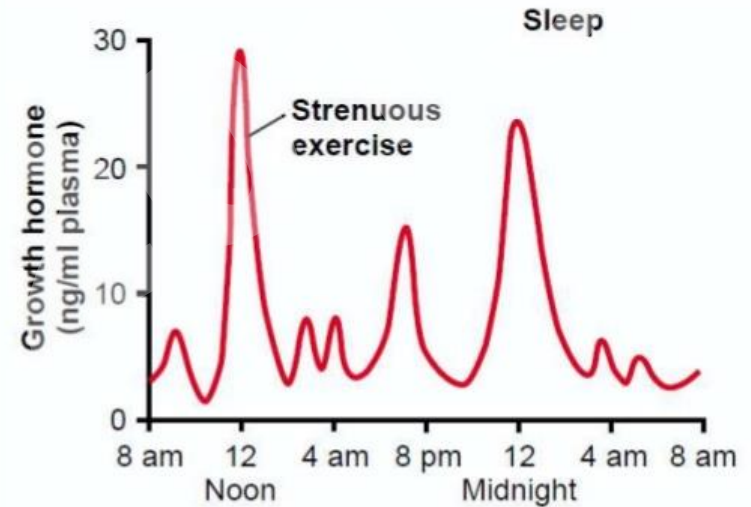
- anti-inflammatorikus és lázcsökkentő hatás

Prolaktin

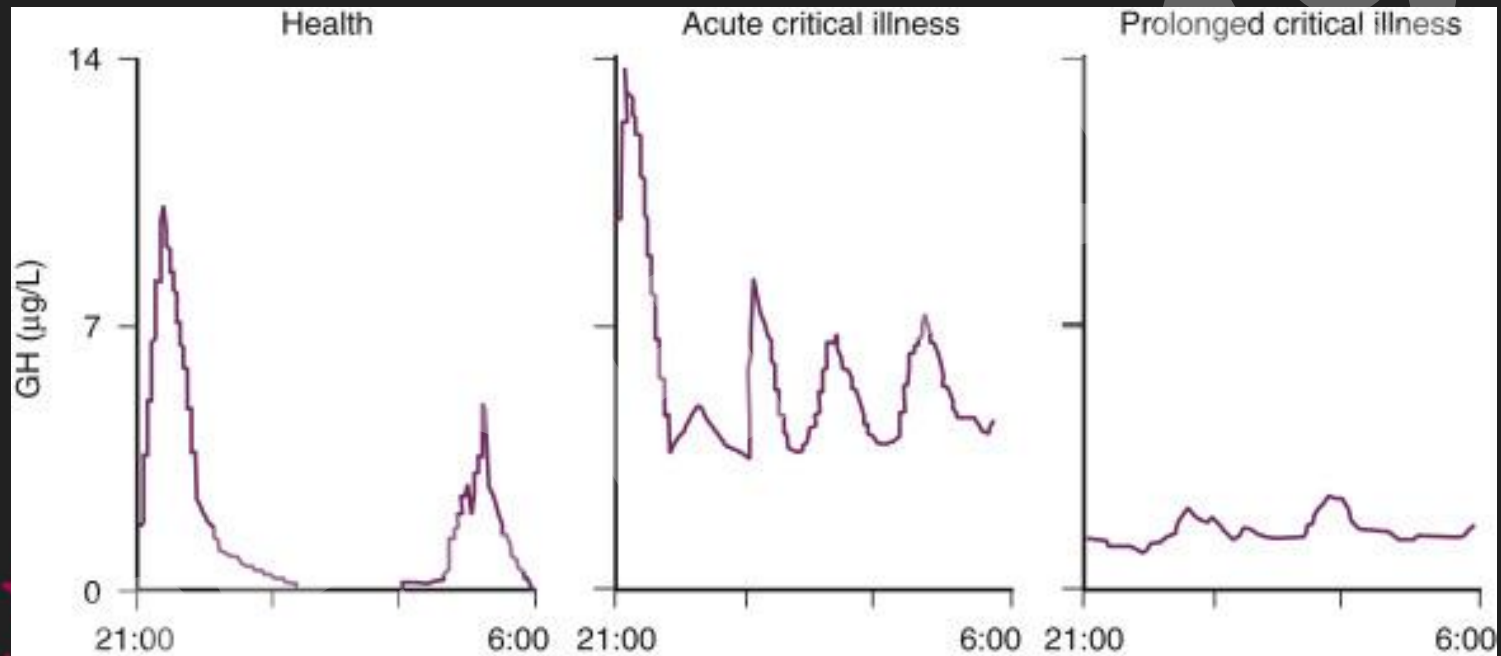
- A stressz esetén a prolaktin-szint csökkenhet, vagy nőhet is.
- AVP-szint hatással van a prolaktin elválasztásra stressz esetén.
- VIP, oxytocin, galanin prolaktin szekréciónak indukál, ahogy a szerotonin is.
- Glükokortikoidok, pajzsmirigy hormonok, GABA, és somatostatin szuprimálják a prolaktin elválasztást.
- Emellett IL-1, IL-2 és IL-6 stimulálhatják a prolaktin szekréciónak, de az INF γ és endothelin-3 gátolják.

Növekedési hormon

- Elválasztása pulzatilis
- Szintje növekszik fizikai aktivitás hatására (2-10x)



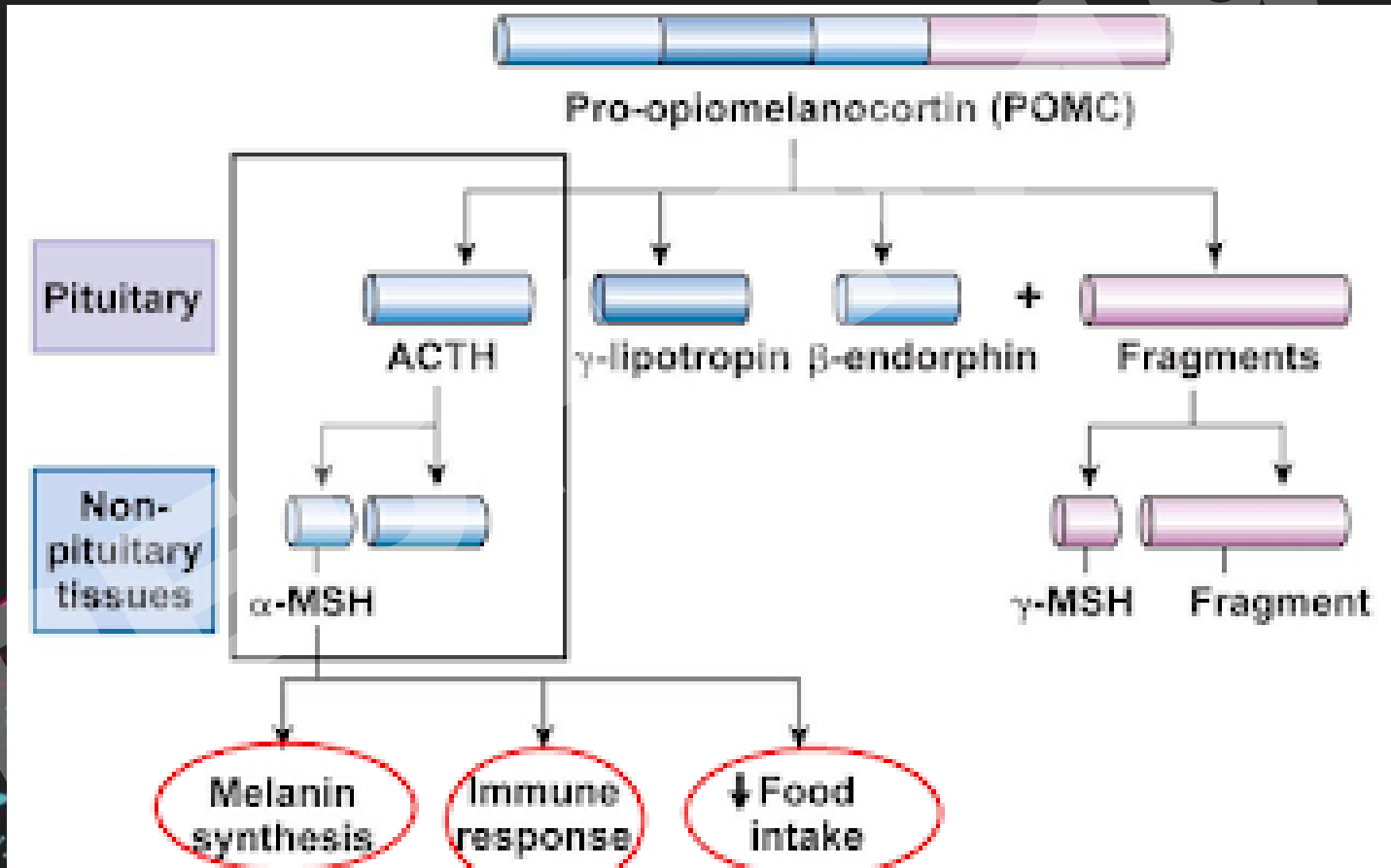
Stressz és GH szekréción



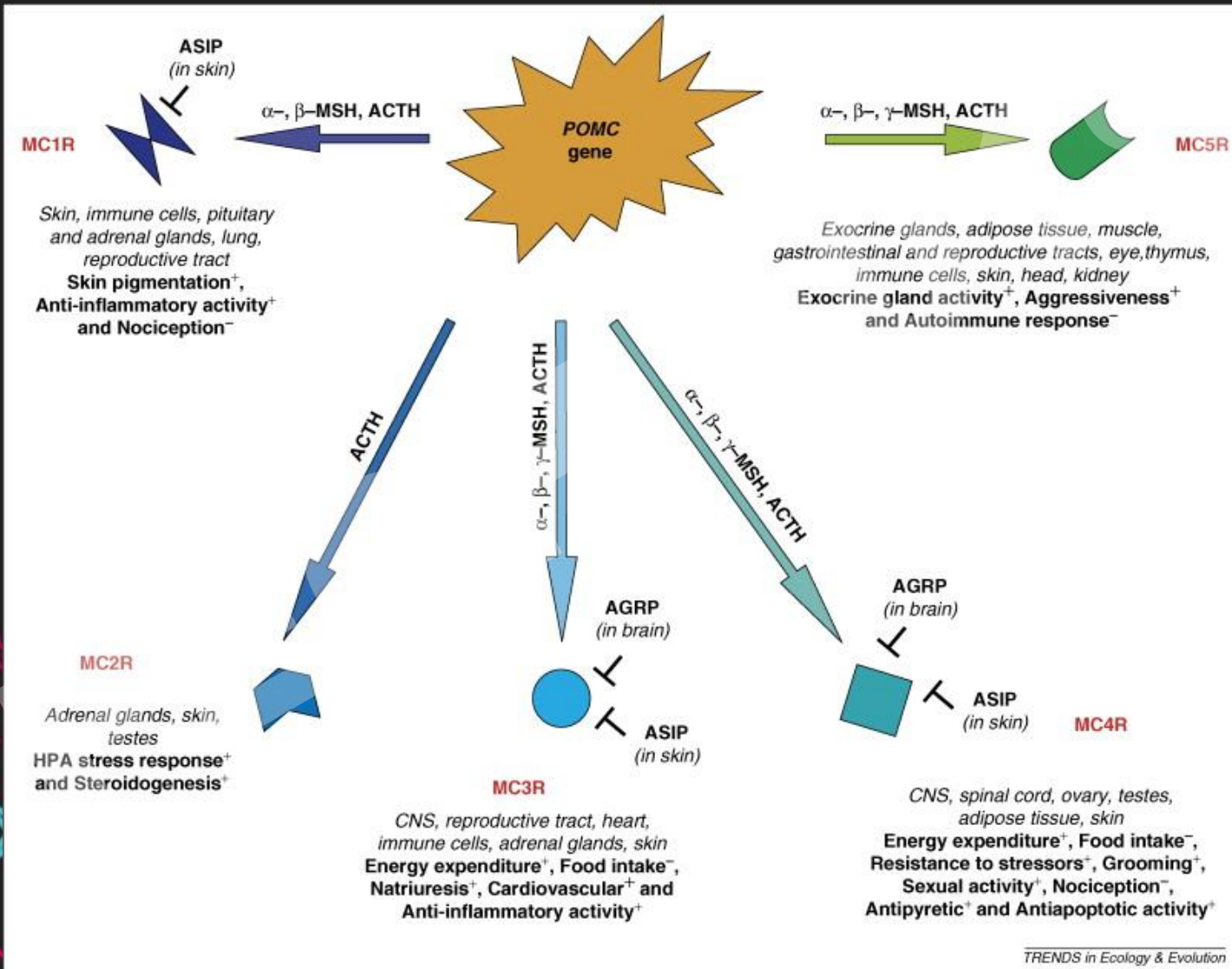
Pszichoszociális törpenövés

- Ez a növekedési zavar szélsőséges formája és drámai viselkedési rendellenességekkel járhat együtt.
- A csökkent GH szekréció stimulációs teszttel is kimutatható.
- Beszámoltak a GH szint javulásáról környezeti változás hatására.
- Munoz-Hoyos és mtsai a neuroendokrin markerek (melatonin, szerotonin, β -endorfinok és ACTH) szintjének csökkenését figyelték meg affektív zavarban szenvedő gyermekeknél, ami a késleltetett növekedést mutató gyermekeknél még inkább észrevehető volt.

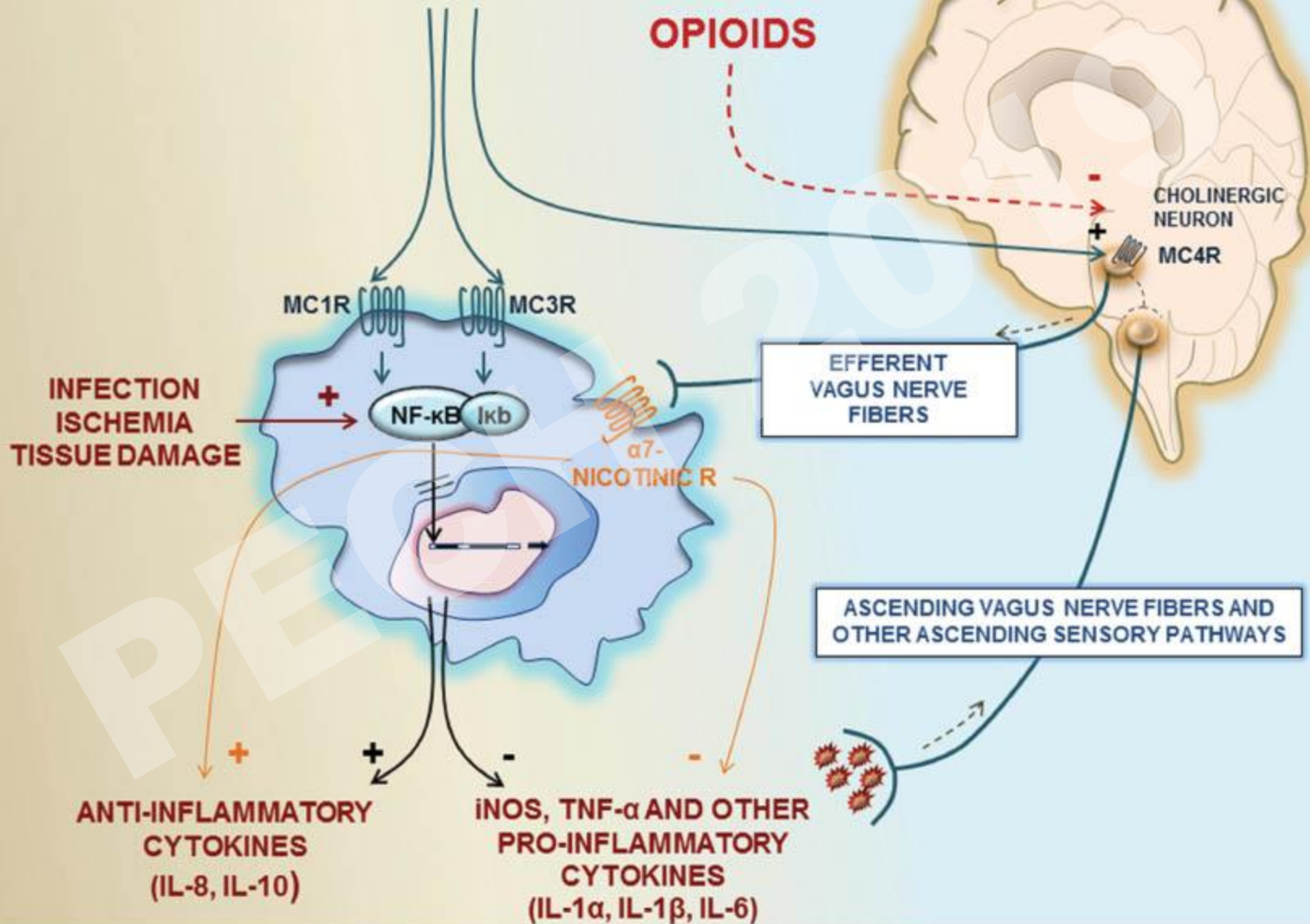
α -MSH



Melanocortin receptorok

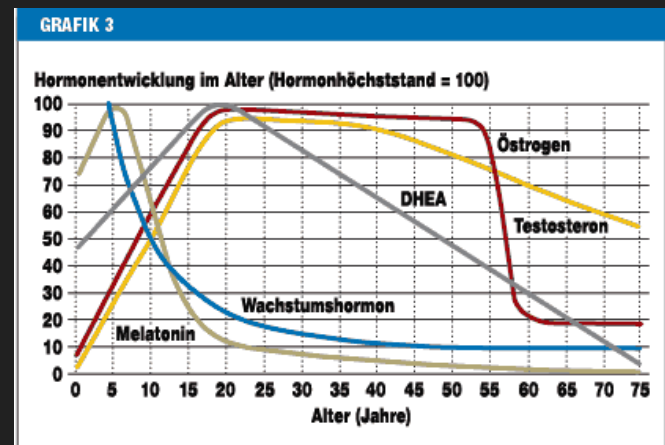
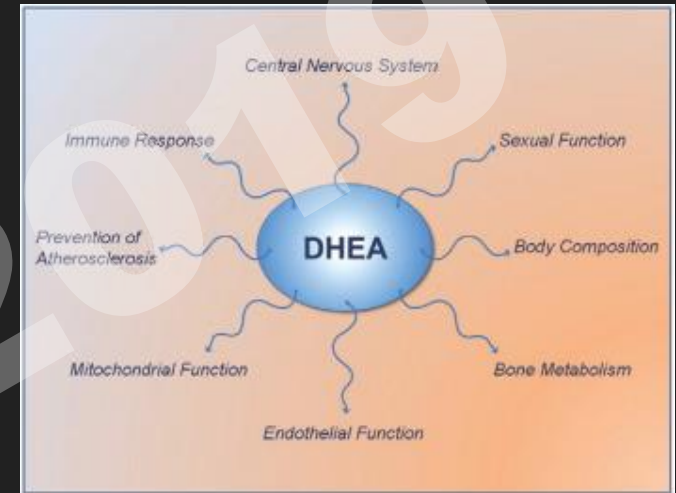


MELANOCORTINS



Dehydroepiandrosterone (DHEA)

- Mellékvesekéreg hormon
- A keringésben főleg szulfatált formában található: DHEA-S
- DHEA hat a Th1–Th2 egyensúlyra
- Támogatja a Th1 és gátolja Th2-típusú immunválaszt
- Akut stresszben DHEA szekréció csökken
- Ez utóbbi felelős lehet a stresszben megfigyelt Th1-Th2 shift kialakulásában



Inzulin

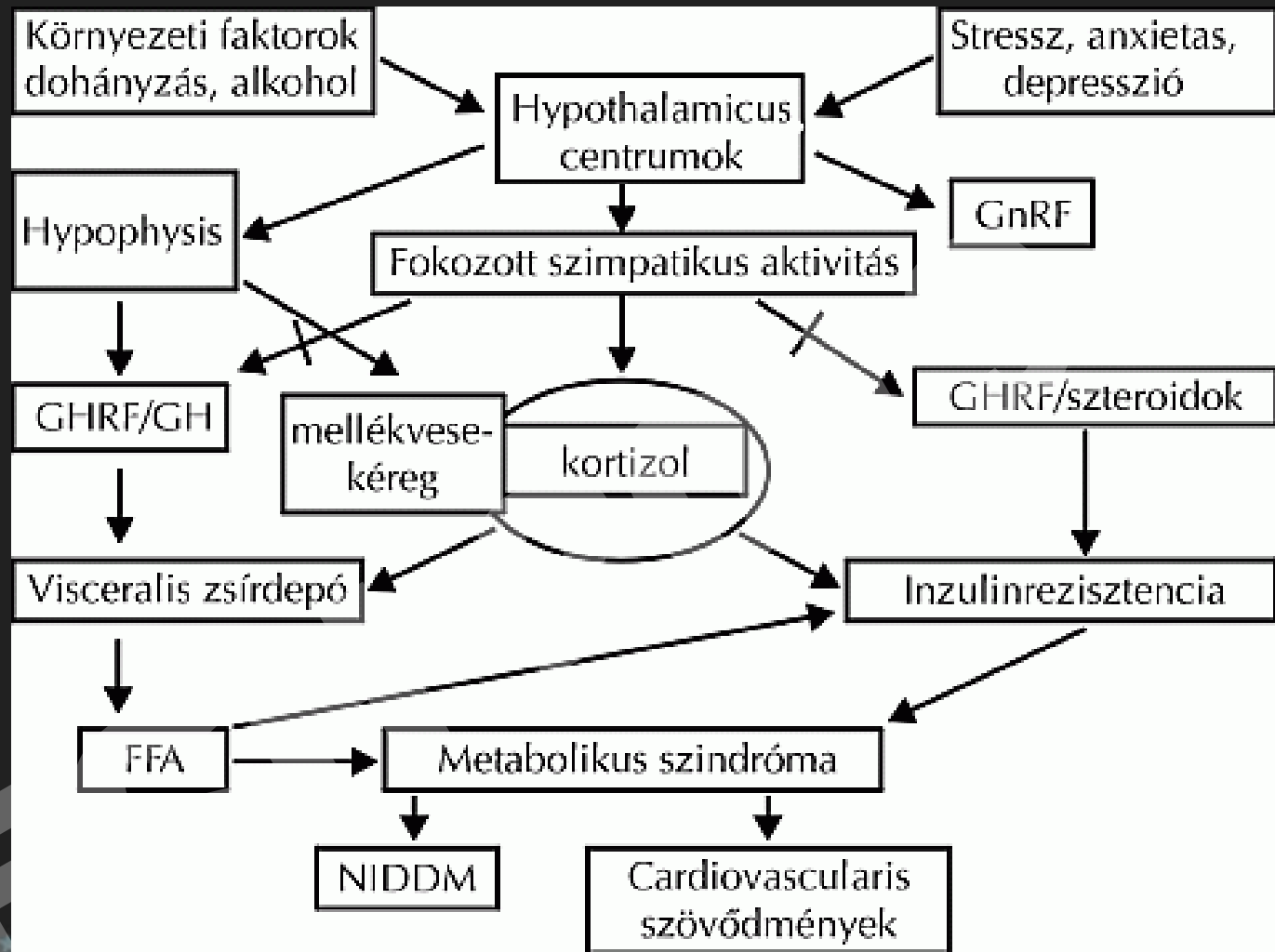
- Inzulin szint csökken stresszben.
- Az inzulin-antagonista hormonok szintje nő, mely hozzájárul a hyperglikémia kialakulásához.

PECH 2019



STRESSZ

kortizol ↑



ELHÍZÁS



Cukorbetegség formái

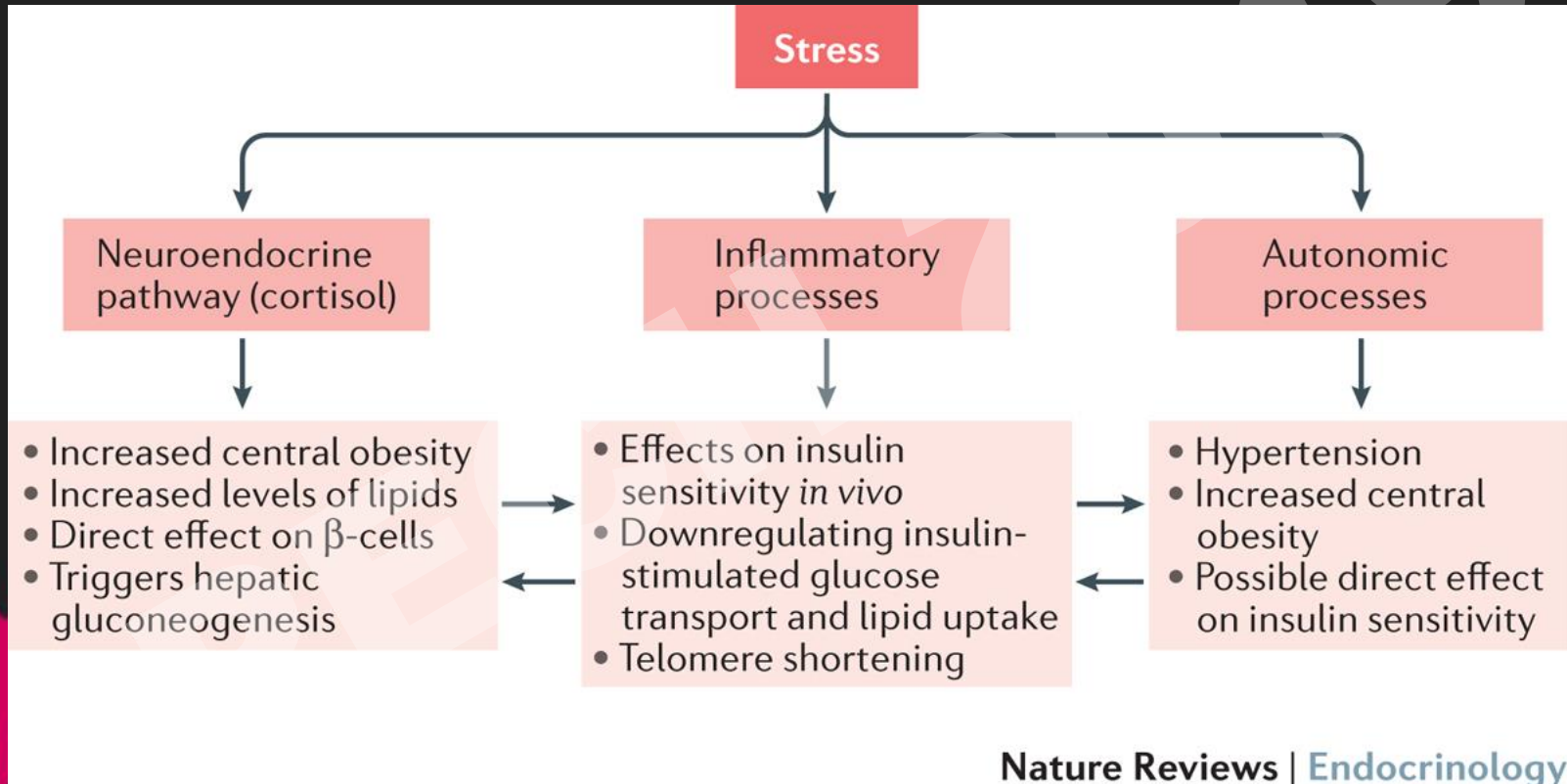
- I. Diabetes mellitus 1. típus (T1DM) (immundiabetes)
- II. Diabetes mellitus 2. típus (T2DM) (inzulin rezisztencia)
- III. Diabetes mellitus 3. típus (T3DM) (inzulin hiány vagy rez.)
 - hasnyálmirigy gyulladás vagy műtét után
 - mukoviszidosis
 - más endokrin kórképek (acromegalia, Cushing-sz.)
- IV. Gesztációs diabetes

T1 diabetes mellitus

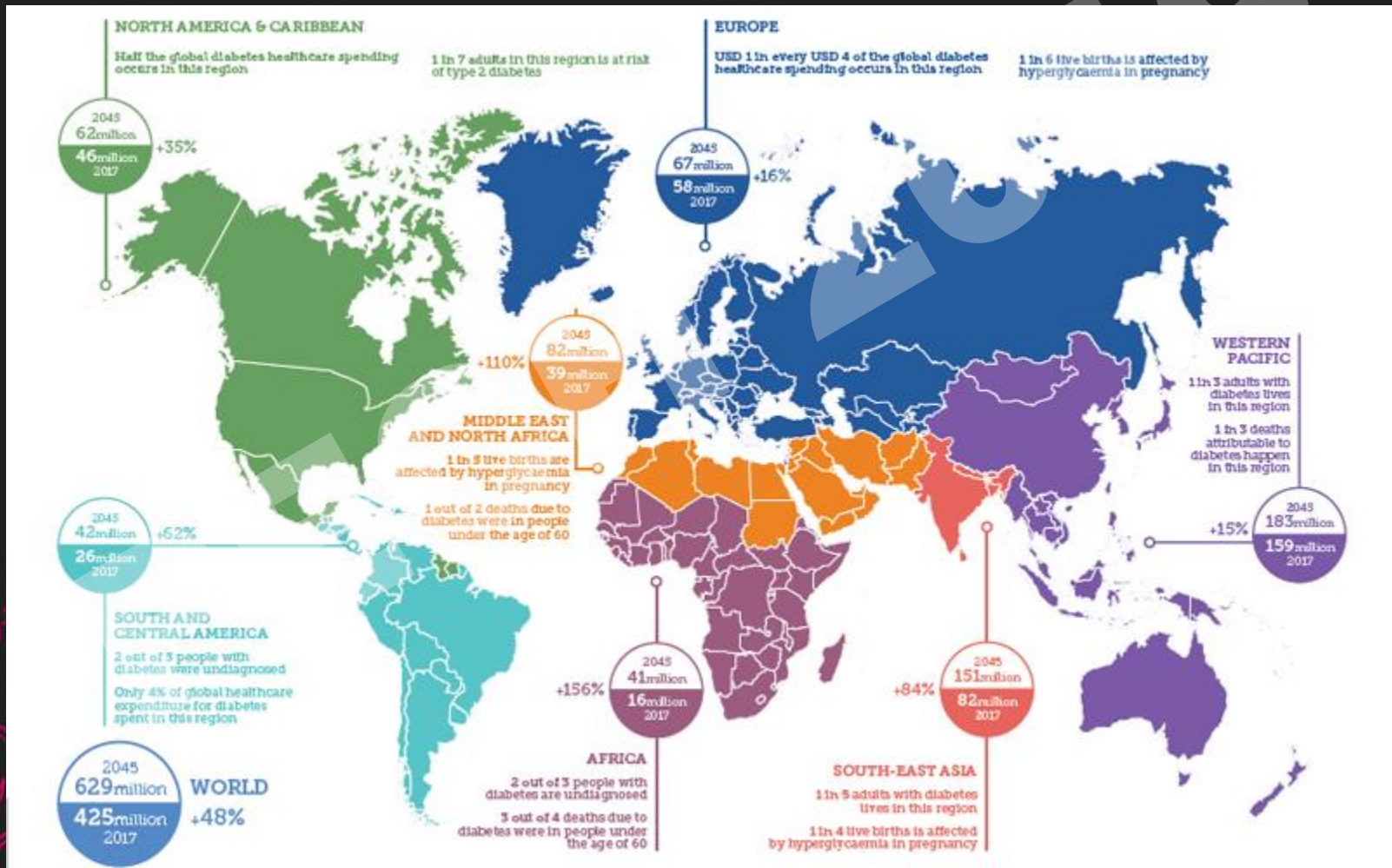
- Súlyos stressz lehet az immundiabetes rizikófaktora.
- 5-8 év közötti gyerekeken stressz esetén gyakoribb az T1DM, de fiatal felnőttkorú T1DM esetén ez nem mutatható ki.



Stressz hatása T2DM kialakulására

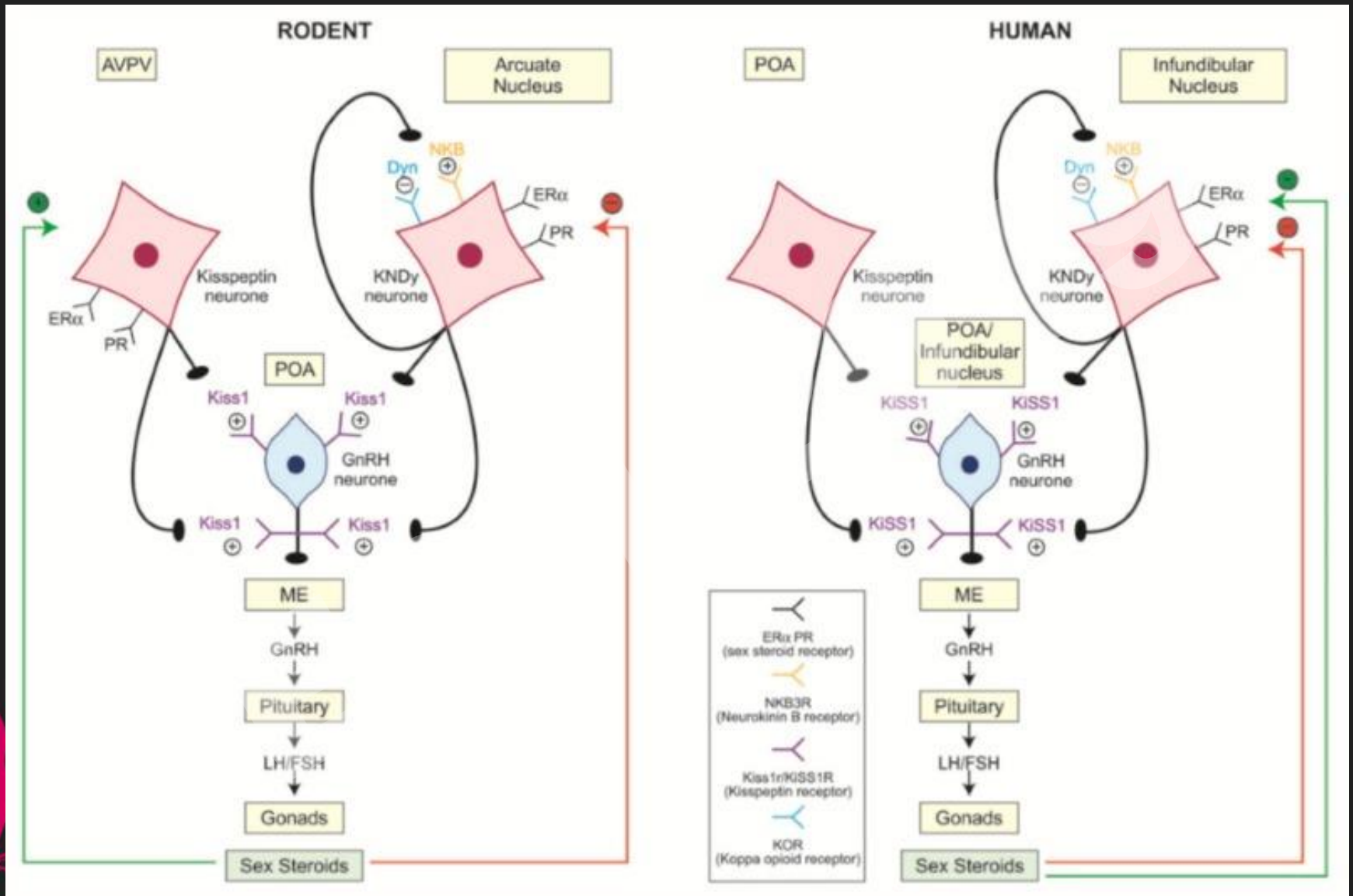


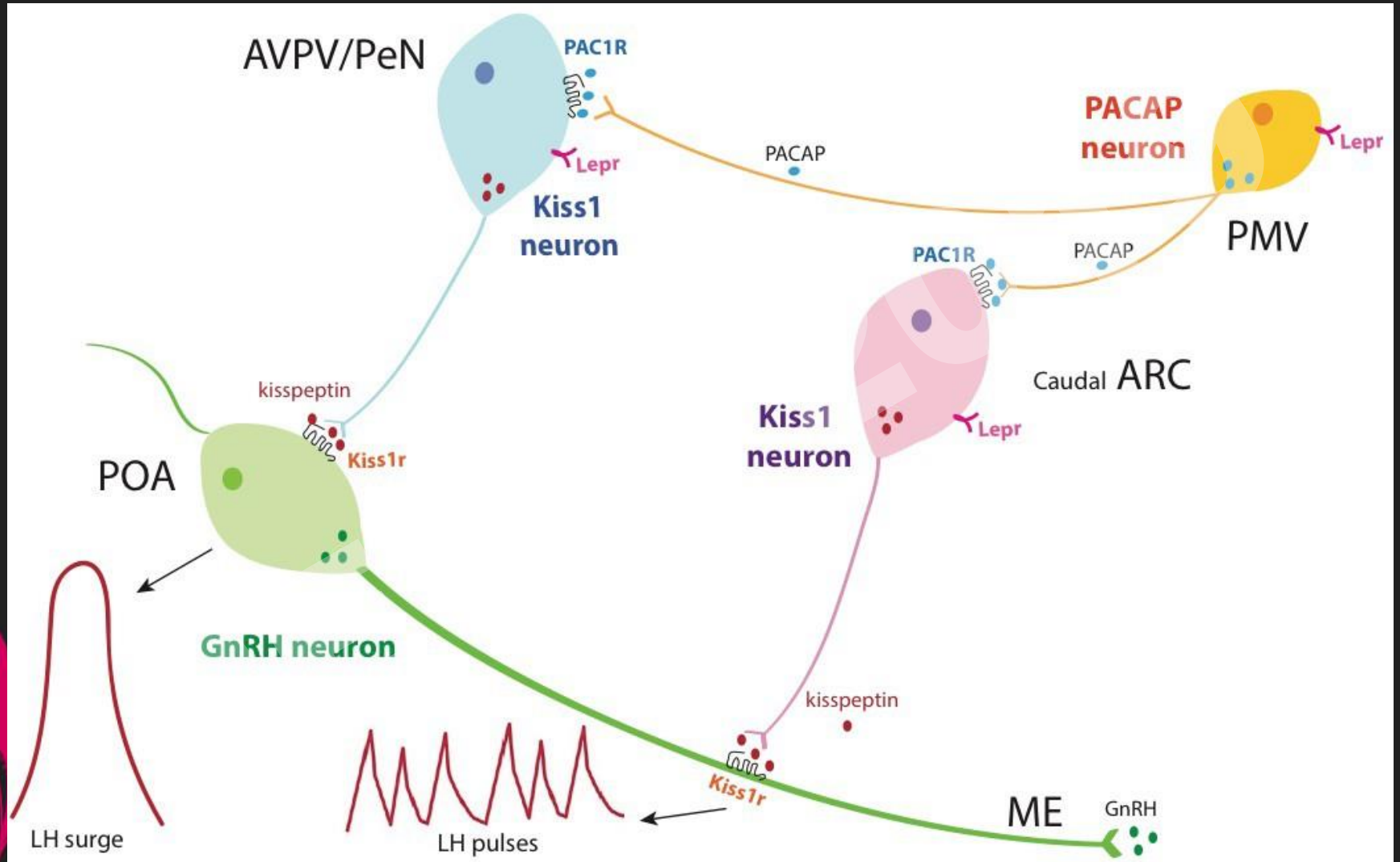
Diabetes prevalencia

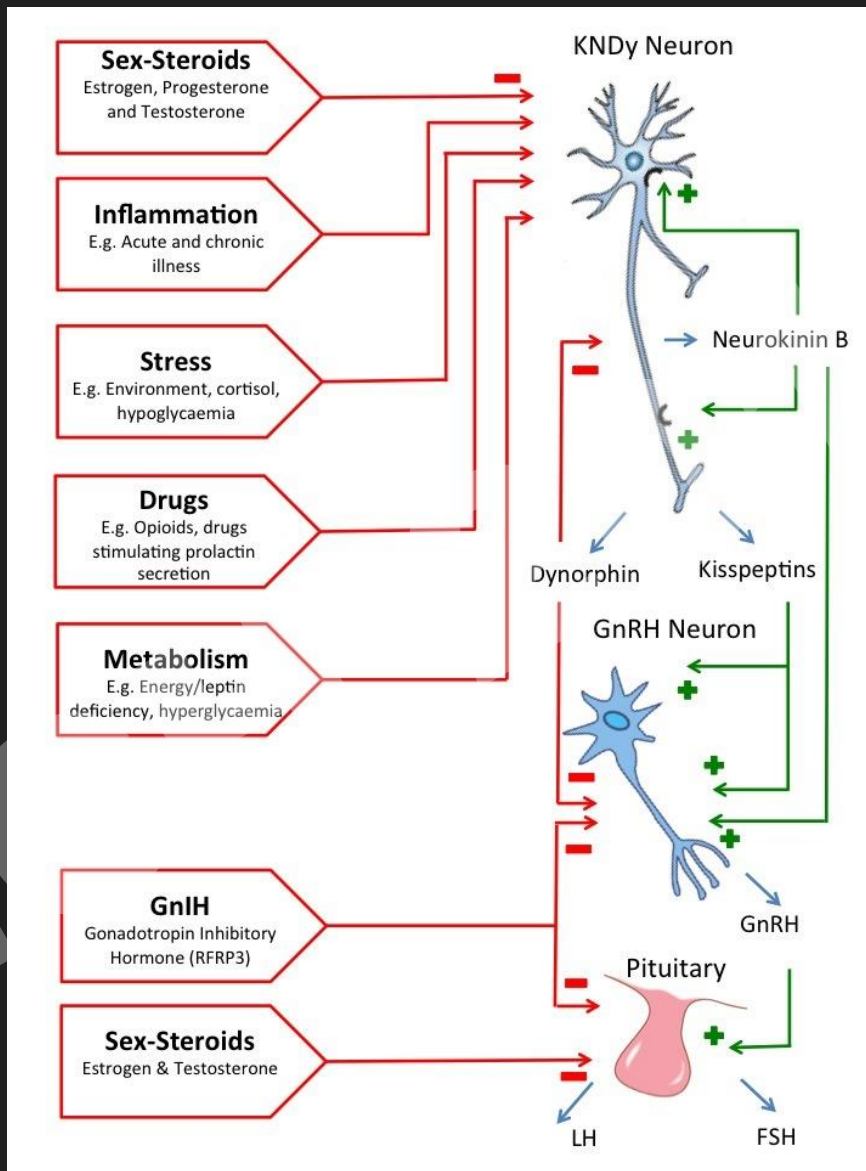


Gonád funkció-stressz

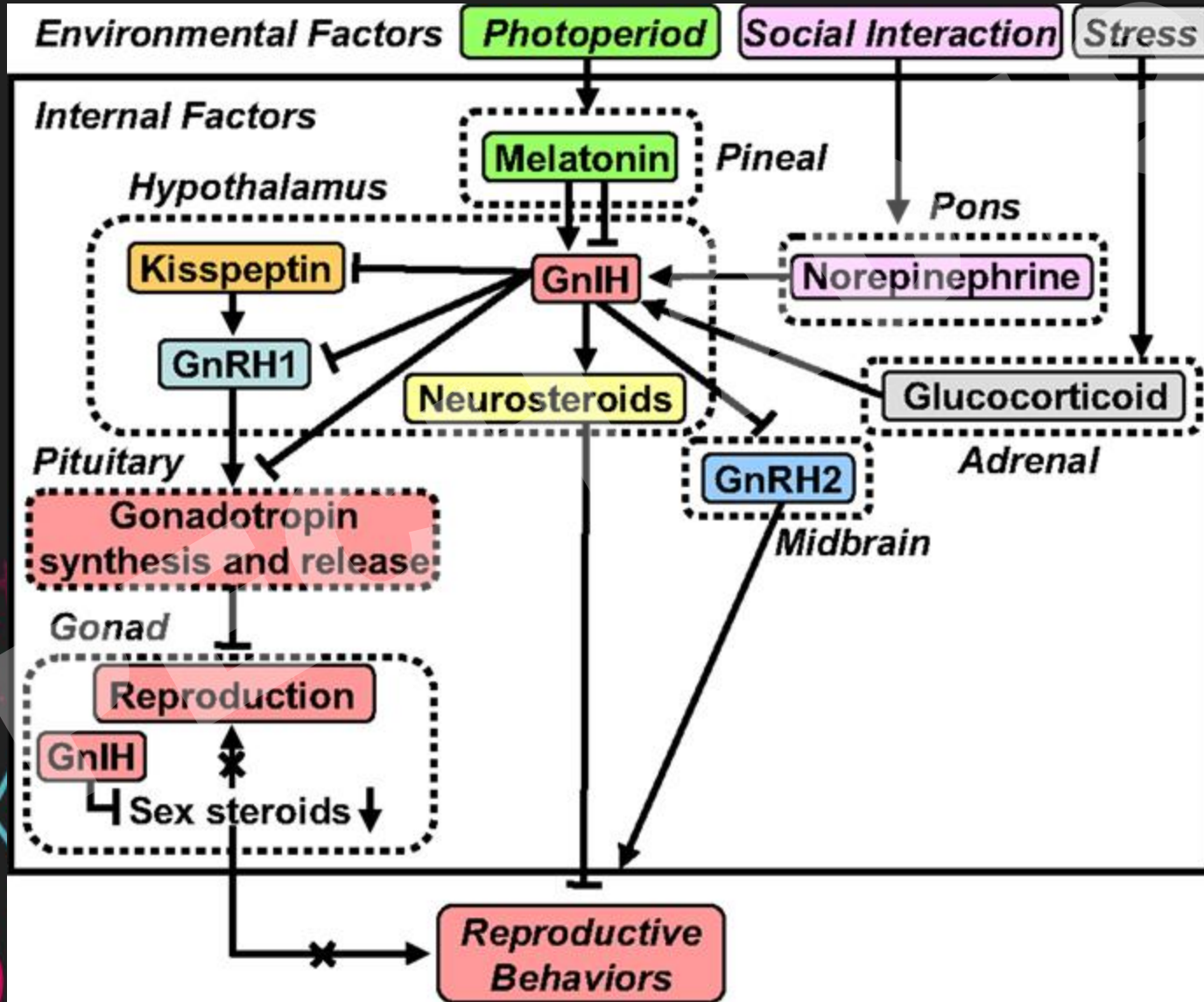
- A keringő gonadotropin-szint csökken
- A menstruációs ciklus zavar észlelhető
- Tartós stressz esetén a reprodukzív működés teljesen leáll
- A GnRH pulzatilitás károsodott







Stressz hatása a gonád hormonok szabályozására 1.



Pajzsmirigy

- Stressz esetén a pajzsmirigy funkció csökken.
- T3 és T4 szintek csökkennek.
- Stressz gátolja a TSH szekréciót

PECH 2019

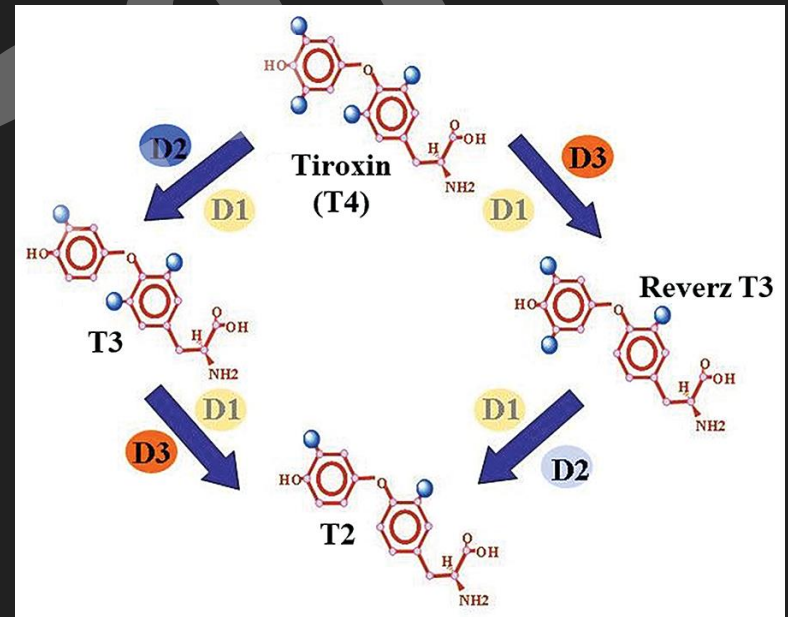


Non-thyroid illness

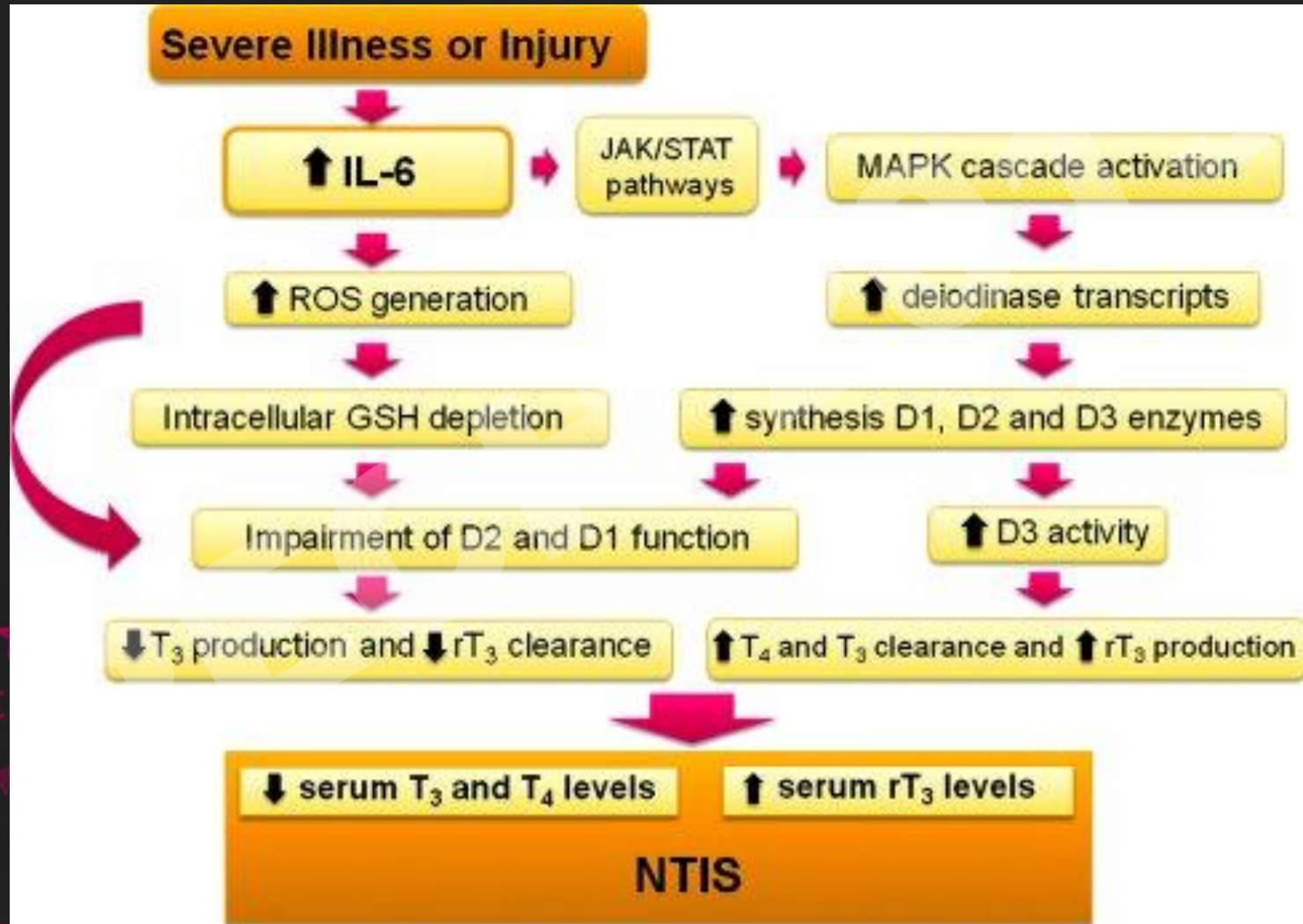
- Korábbi neve: euthyroid-sick syndrome
 - Alacsony T3 szindróma
 - TSH, T4 és T3 változó
- Hasonló lehet a centrális hypothyreosishoz
- Éhezésben is látható (leptin hatás csökkenés)
 - Csökken a T4/T3 arány a katabolizmus kivédése céljából

Alacsony T3-szindróma

- Háttér
 - Csökkent D2 aktivitás, megnövekedett D3 aktivitás
 - Csökkent T3, megnövekedett rT3
 - Hypotalamikus feedback csökken
- Okok
 - Súlyos betegség, stressz
 - gyógyszerek: pl. szteroidok



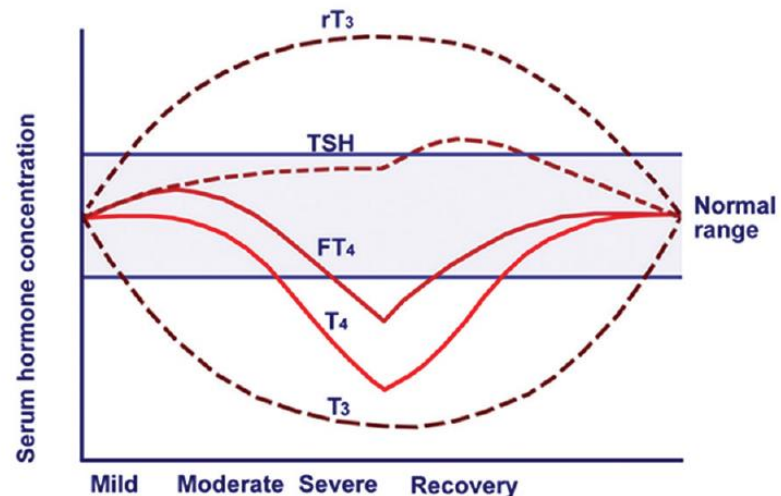
NTI patomechanizmus



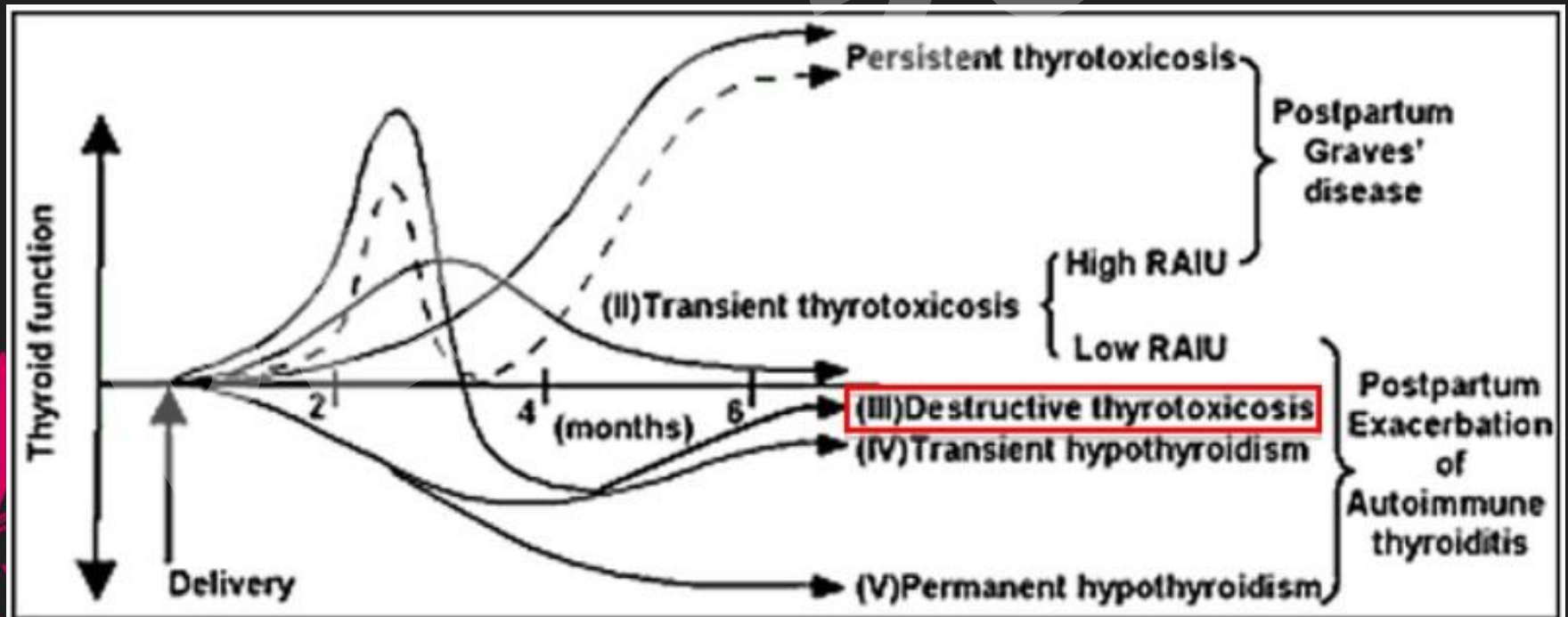
Non-thyroid illness diagnózisa

- Pajzsmirigy funkciós teszt:
 - Alacsony T3
 - Normál vagy alacsony T4
(alacsony T4 rossz prognosztikai jel)
 - Normál TSH
 - Magas rT3
 - Alacsony GH?!
 - Alacsony leptin
 - Magas kortizol

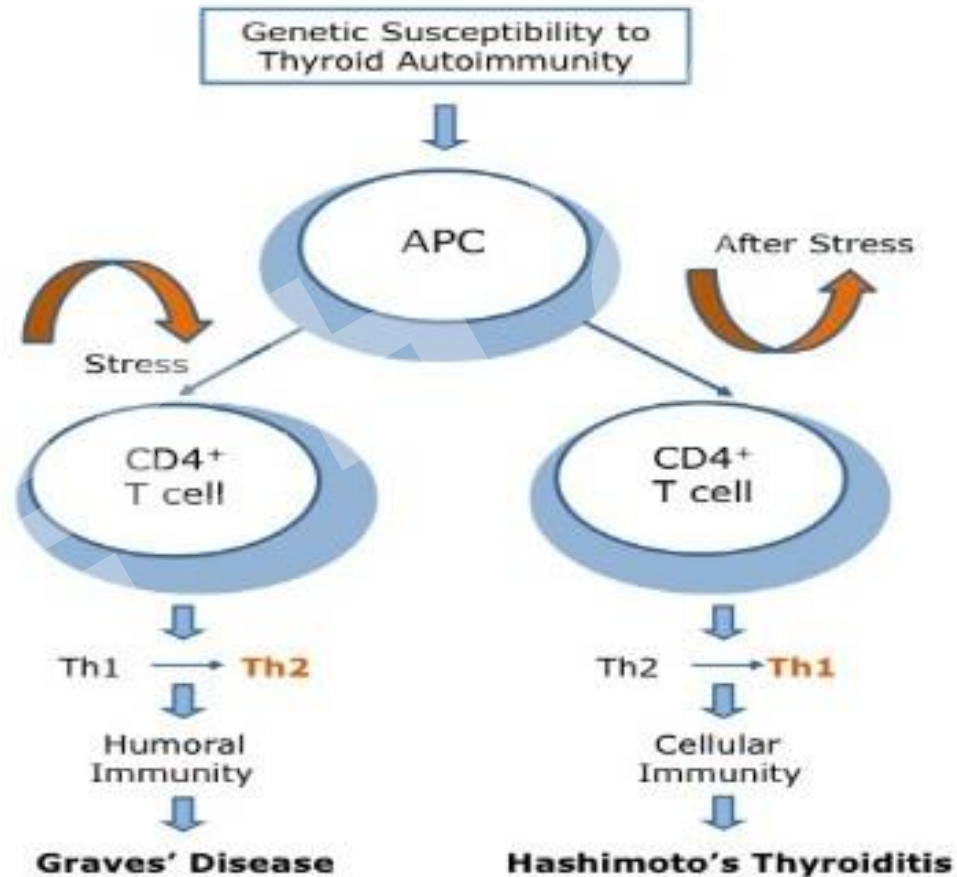
Sick Euthyroid state/NTIS..



Postpartum thyroiditis



TH1-Th2 túlsúly és stressz - pajzsmirigy betegségekben



Basedow-Graves betegség

- Hyperthyreosis első leírása 1808-ban Parry-től: A fiatal nőbeteg, „Elisabeth S” néhány héttel azután, hogy kerekesszékéből kiesett.....
- 1840-ben Carl von Basedow egy fiatal nő történetét írta le, akinél hónapokon át tartó üzleti fiaskót követően jelentkezett hyperthyreosis és exophthalmus.
- JH Means: "Thyroid and its Diseases" (1948) tankönyvében egy addig egészséges fiatal nőbeteg az autóbalesetét követően három héttel már hyperthyreosisal és exophthalmussal jelentkezett.
- A II. világháború után Angliában „háborús Graves” betegségről publikációk születtek, de nem túl meggyőző dokumentációval.
- Paunkovic 1998-ban a Thyroid-ban a betegség 5-6x-os prevalenciáról számolt be a Jugoszláv háború alatt.
- Ezt követően az elmúlt évtizedekben számos metaanalízis vizsgálta a stressz szerepét hyperthyreosisban és nőknél összefüggést találtak. Ennek háttérében az ösztrogén szerepét feltételezik.



Köszönöm a figyelmet!