

Dorota SZYDLARSKA
Małgorzata MACHAJ
Jacek LORKOWSKI

Zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza w alkoholizmie

Disturbances of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in alcoholism

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa
Spraw Wewnętrznych w Warszawie
ul. Wołoska 137
02-508 Warszawa

Zarówno przewlekłe, jak i jednorazowe spożycie alkoholu może powodować zaburzenia sekrecji i/lub funkcji hormonów. Najczęstszymi zaburzeniami obserwowanymi w przewlekłym alkoholizmie są, poza podwyższonym stężeniem kortyzolu i stłumieniem odpowiedzi hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w testach stymulacyjnych, zaburzenia wydzielania i metabolizmu wolnych hormonów tarczycy. Uważa się, że przewlekły alkoholizm aktywizuje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, choć jednocześnie wydaje się upośledzać odpowiedź osi na stres. Oprócz aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza występuje wzmożone wydzielanie amin katecholowych oraz obniżenie aktywności GABA-ergicznego. Pomimo istnienia wielu teorii na temat mechanizmu występowania tych zaburzeń, ich patogenese pozostaje nie wyjaśniona.

Chronic alcoholism as well as acute alcohol intoxication cause disturbances in secretion and/or hormones function. Among the most frequently observed disorders following chronic alcohol abuse except increased cortisol concentrations and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) response suppression, nonspecific changes in secretion and metabolism of free thyroid hormones have been observed. Chronic alcoholism may activate hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but on the other hand may worsen response to stress. Next to activation hypothalamic-pituitary-adrenal axis we may observe intensified secretion catecholamines and reduction of GABA activity. The mechanism of these disturbances remain unclear, although many theories have been raised.

Słowa kluczowe:

alkoholizm, nadnercza, oś podwzgórze-przysadka-nadnercza

Key words:

alcoholism, adrenal glands, hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Hormony kory nadnercza

Badania dotyczące osi podwzgórze-przysadka-nadnercza wskazują na jej uszkodzenie w przebiegu przewlekłego nadużywania alkoholu, ale jak dotąd nie ma jednoznacznej informacji ani co do rodzaju uszkodzenia, ani co do jego mechanizmu [1,2]. Uważa się, że przewlekły alkoholizm aktywizuje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, choć jednocześnie wydaje się upośledzać odpowiedź osi na stres [2,3,4,5]. Oprócz aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza występuje wzmożone wydzielanie amin katecholowych oraz obniżenie aktywności GABA-ergicznego [1].

Jednorazowe spożycie alkoholu również wywołuje aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Tłumaczy się to stymulacją kortykoliberyny (corticotropin releasing hormone, CRH) z przysadki, pobudzeniem wydzielania kortykotropiny (adrenocorticotrophic hormone, ACTH). Zjawisko to obserwowano zarówno u ludzi, jak i na modelu zwierzęcym [2].

ACTH, Kortyzol

U osób przewlekłe nadużywających alkohol niekiedy stwierdza się rzekomy zespół Cushinga, który ustępuje w okresie abstynencji. Zespół Cushinga występuje u około 5 % populacji alkoholików [2,3,4]. Często stwierdzano u

nich podwyższone wytwarzanie i wydalanie kortyzolu [1,2,6,7]. Jednakże nie wszyscy autorzy potwierdzają te obserwacje, donosząc o prawidłowych stężeniach kortyzolu we krwi alkoholików we wczesnej fazie abstynencji [2,3]. Zaburzenia te przeważnie ulegają normalizacji po upływie około czterech tygodni od odstawienia alkoholu [4]. Według doniesień wielu autorów jednorazowe spożycie alkoholu powoduje wzrost stężenia CRH, ACTH i kortyzolu w surowicy [8,9].

U alkoholików opisywano również nieprawidłowy test hamowania deksametazonem, polegający na niecałkowitej supresji kortyzolu w surowicy [1,2]. Rzadziej opisywano prawidłową supresję, a niekiedy także nadmierną odpowiedź po podaniu deksametazonu [5,10,11]. Zgodnie z doniesieniami, nawet przy braku objawów zespołu Cushinga, u około 20% osób przewlekłe nadużywających alkohol stwierdza się nieprawidłowe hamowanie wydzielania kortyzolu w teście z 1 mg deksametazonu we wczesnym okresie abstynencji [2,3]. W badaniach na materiale zwierzęcym stwierdzano wzrost poziomu mRNA dla proopiomelanokortyny (prekursor ACTH) w komórkach przysadki u osobników przewlekłe przyjmujących etanol [12].

Podstawowe stężenia ACTH wahają się od prawidłowych do podwyższonych

Adres do korespondencji:
Dorota Szydlarska
ul. Wołoska 137
02-508 Warszawa
e-mail: dorota.szydlarska@cskmswia.pl

nych w pierwszych dobach po odstawieniu alkoholu. Warto podkreślić, że w badaniu Wanda i wsp. wyjściowe stężenie ACTH było około dwukrotnie wyższe u alkoholików w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowili zdrowi ochotnicy [2]. Uważa się, że wydzielanie ACTH normalizuje się po około 4 tygodniach trwania abstynencji [5].

Zarówno u aktywnych alkoholików, jak i u osób we wczesnej fazie abstynencji obserwowano zaburzenia rytmu dobowego wydzielania kortyzolu i ACTH [1,2]. Stwierdzano między innymi podwyższone stężenie ACTH w godzinach popołudniowych w porównaniu do grupy zdrowych ochotników [2,3]. Innym opisywanym zaburzeniem jest skrócenie cyklu dobowego wydzielania kortyzolu w pierwszym dniu po całkowitym odstawieniu alkoholu. Występowała wówczas ujemna korelacja między długością cyklu a nasileniem objawów zespołu odstawiennego. Postulowano nawet rolę zaburzeń rytmu wydzielania kortyzolu w występowaniu objawów zespołu odstawiennego, takich jak drżenie, depresja, nudności, wymioty, tachykardia, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi [1].

Testy prowokacyjne

Często stwierdzanym zaburzeniem jest nieprawidłowa odpowiedź ACTH po podaniu CRH, zarówno u osób nadużywających alkohol, jak i w okresie do 4 tygodni po jego odstawieniu [2,3,4]. Polega ono na stłumieniu wydzielania ACTH, czyli wolniejszym narastaniu stężenia ACTH w surowicy u osób z problemem alkoholowym niż u zdrowych ochotników oraz opóźnieniu szczytu wydzielania ACTH (z 30 minut do 60 minut po podaniu CRH) [2]. Nie było to jednak równoznaczne ze zmniejszeniem wydzielania ACTH, które było porównywalne do grupy kontrolnej [3]. Jednakże nie wszystkie źródła są zgodne co do występowania tego zaburzenia. W nielicznych przypadkach stwierdzono prawidłową lub wręcz nadmierną odpowiedź ACTH po podaniu CRH [4,5].

Stłumienie odpowiedzi ACTH na CRH nie jest typowym zaburzeniem dla alkoholizmu. Podobne nieprawidłowości opisywano u pacjentów w przebiegu depresji, anoreksji oraz uprawiających intensywny wysiłek fizyczny [3,4].

Stłumioną odpowiedź ACTH na CRH próbuje się wyjaśnić za pomocą następujących mechanizmów:

1. zmniejszeniem stężenia argininy wazopresyny (AVP) obserwowanym u pacjentów nadużywających alkoholu, powodującym redukcję synergizmu CRH i AVP w doprowadzaniu do stymulacji ACTH

2. zmniejszenie wrażliwości komórek przysadki na CRH/AVP [3].

W badaniach na materiale zwierzęcym po podaniu szczerów przewlekłym działaniu alkoholu stwierdzano również zmniejszenie zawartości CRH w

komórkach podwzgórza, co jednak nie może stanowić wyjaśnienia dla upośledzonej odpowiedzi na podanie egzogenego CRH [3].

Jeszcze bardziej rozbieżne są opinie dotyczące wydzielania kortyzolu po podaniu CRH. Niektórzy autorzy stwierdzali upośledzenie odpowiedzi kortyzolu na CRH, choć nie wszyscy potwierdzali te doniesienia [3,4]. U zdrowych ochotników stwierdza się ujemną korelację pomiędzy podstawowym wydzielaniem kortyzolu a wzrostem stężenia ACTH oraz kortyzolu w teście z CRH. Ta ujemna korelacja nie występuje u alkoholików w przeciągu czterech tygodni, a według innych źródeł nawet po 6 miesiącach od rozpoczęcia okresu abstynencji. W tej grupie występowała zależność pomiędzy podstawowym wydzielaniem kortyzolu a wzrostem jego stężenia po podaniu CRH. Brak wpływu wyjściowego stężenia kortyzolu na odpowiedź ACTH jest wyrazem istnienia zaburzeń osi przysadka-nadnercza i oznacza upośledzenie zdolności reagowania i adaptacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza na ujemne sprzężenie zwrotne [3,4].

Aby ocenić wydolność kory nadnerczy wykonywano test stymulacji ACTH w dawkach maksymalnych i submaksymalnych u aktywnych alkoholików. Wykazano ujemną korelację pomiędzy ilością spożywanego alkoholu a przyrostem wydzielania kortyzolu [2].

Analizie poddano także aktywność hormonalną w teście hipoglikemicznym, w którym hipoglikemia była wywołana podaniem insuliny. U alkoholików stwierdzono stłumienie odpowiedzi ACTH, a w niektórych badaniach wykazano również stłumienie odpowiedzi kortyzolu w tym teście [5,13]. Nie jest to jednak regułą, gdyż opisywano również prawidłowe wydzielanie kortyzolu w teście hipoglikemicznym, również u chorych z zespołem Korsakoffa [5,14], natomiast hipoglikemia wywołana podaniem etanolu (u zdrowych ochotników) powoduje wzrost stężenia kortyzolu w surowicy [15].

W jednym z badań, w celu oceny wydolności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, wykonano test z metyraponem. Metyrapon blokuje 11-hydroksylazę w korze nadnerczy i tym samym doprowadza do zmniejszenia konwersji 11-deoksykoryzonu do kortyzolu, redukcję wytwarzania kortyzolu i wtórną sekrecję ACTH z przysadki. W badaniu tym stwierdzono upośledzoną odpowiedź ACTH u części osób nadużywających alkohol, a połowa z nich spełniała kryteria wtórnej niewydolności nadnerczy [2,16].

Postulowane mechanizmy uszkodzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza

Mechanizm działania alkoholu na osi podwzgórze-przysadka-nadnercza nie jest ostatecznie poznany. Najczęściej postuluje się bezpośredni, toksyczny

wpływ alkoholu na komórki nadnerczy. Alkohol powoduje zmiany struktury lipidowej błony komórkowej, wpływając na aktywność zakotwiczonej w niej białek. Zaburza to między innymi przesyłanie sygnału oraz wytwarzanie i wydzielanie hormonów. Obserwacje te dotyczą między innymi funkcji enzymu katalizującego rozpad wiązania wysokoenergetycznego w ATP (ATP-azy) i związanego z nim wydzielania ACTH oraz kortyzolu. Wywołane spożyciem alkoholu obniżenie aktywności (ATP-azy) z następczym upośledzeniem wydzielania ACTH w przedniej części przysadki obserwowano na modelu zwierzęcym [2,4]. Teorie o toksycznym wpływie alkoholu potwierdzają też badania komórek przysadki mózgowej *in vitro*. Po 24-godzinnej ekspozycji na alkohol etylowy stwierdzano upośledzenie wydzielania ACTH po stymulacji CRH w porównaniu do pomiarów wyjściowych (16). Zwraca się też uwagę na rolę metabolitów alkoholu, przede wszystkim aldehydu octowego, który w badaniach na materiale zwierzęcym powodował wzrost poziomu mRNA CRH oraz wazopresyny w komórkach przysadki [17].

W ostrym okresie odstawienia stwierdzano około dwukrotnie wyższe stężenia kortyzolu w surowicy pacjentów. Może to tłumaczyć często obserwowane osłabienie odpowiedzi ACTH na CRH [1,4,19]. Z drugiej strony istnieją informacje na temat adaptacji reakcji hormonalnej w czasie przewlekłego przyjmowania alkoholu. Badania na materiale zwierzęcym pokazały, że aktywacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza występująca po jednorazowym spożyciu alkoholu ulegała stłumieniu przy następnych epizodach spożycia [18].

W rozważaniu nad wzajemnymi zależnościami pomiędzy wydzielaniem hormonów nadnerczy i alkoholizmem należy uwzględnić wyniki badania przeprowadzonego na nie nadużywających alkoholu młodych potomkach (płci męskiej) mężczyzn z problemem alkoholowym. U osób tych oznaczano stężenie ACTH przed i po spożyciu alkoholu. Zarówno w grupie badanej (mężczyźni z wywiadem rodzinnym dotyczącym alkoholizmu) jak i kontrolnej (bez problemu alkoholowego w rodzinie) stwierdzono podwyższenie (po początkowym obniżeniu) stężenia ACTH w surowicy po spożyciu etanolu w odniesieniu do wartości wyjściowych. W grupie badanej odpowiedź ACTH była obniżona w porównaniu do grupy kontrolnej. Według doniesień wyrzut ACTH spowodowany alkoholem powoduje uczucie euforii. Być może różnica obserwowana w badaniu wynika ze zmienionego metabolizmu sterydów spowodowanego alkoholem. Wskazuje to na genetyczne uwarunkowanie alkoholizmu oraz na możliwość wyjściowego uszkodzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u alkoholików [19]. Nieprawidłowości w teście hipoglike-

micznym czy odpowiedzi kortyzolu na ACTH mogą wskazywać na uszkodzenie podwzgórza czy nadnerczy, lecz badania w tym zakresie nie są jednoznaczne [5].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że zaburzenia endokrynologiczne u osób nadużywających alkoholu są bardzo rozległe, nie wszystkie jednak ścieżki patomechaniczne zostały do końca wyjaśnione.

Piśmiennictwo

- Adinoff B, Risher-Flowers D, De Jong J, Ravitz B, Bone GHA, Nut DJ, Roehrich L, Martin P, Linnoila M.** Disturbances of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning during ethanol withdrawal in six men. *American Journal of Psychiatry.* 1991;148:1023-1025.
- Wand GS, Dobs AS.** Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1991; 72,1290-1295.
- Inder WJ, Joyce PR, Ellis MJ, Evans MJ, Livesey JH, Donald RA.** The effects of alcoholism on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: interaction with endogenous opioid peptides. *Clinical Endocrinology.* 1995; 43:283-290.
- Adinoff B, Martin PR, Bone GHA, Eckhardt MJ, Roehrich L, George DT, Moss HB, Eskay R, Linnoila M, Gold PW.** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and cerebrospinal fluid corticotropin releasing hormone and corticotropin levels in alcoholic after recent and long term abstinence. *Archives of General Psychiatry.* 1990; 47:325-330.
- Berman JD, Cook DM, Buchman M, Keith LD.** Diminished adrenocorticotropin response to insulin-induced hypoglycaemia in non-depressed, actively drinking male alcoholics. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1990;71:712-717.
- Heinz A, Rommelspacher H, Graef KJ, Kuerten I, Otto M, Baumgarten A.** Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, prolactin, and cortisol in alcoholics during withdrawal and after three weeks of abstinence: comparison with healthy control subjects. *Psychiatry Research.* 1995;56:81-95.
- Iturriaga H, Lioi X, Valladares L.** Sex hormone-binding globulin in non-cirrhotic alcoholic patients during early withdrawal and after longer abstinence. *Alcohol and Alcoholism.* 1999;34:903-909.
- Frias J, Torres JM, Rodriguez R, Ruiz E, Ortega E.** Effects of acute alcohol intoxication of growth axis in human adolescents of both sexes. *Life Sciences.* 2000;67:2691-2697.
- Frias J, Torres JM, Miranda MJ, Ruiz E, Ortega E.** Effects of acute alcohol intoxication on pituitary-gonadal axis hormones, pituitary adrenal axis hormones, beta-endorphins and prolactin in human adults of both sexes. *Alcohol and Alcoholism.* 2000;67:1081-1086.
- De La Fuente JR, Rosenbaum AH, Morse RM.** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research – Journal Information.* 1983;7:35-37.
- Johnson B, Perry JC.** The relationship between depression and the dexamethasone suppression test following alcohol withdrawal in a psychiatric population. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 1986;6:343-3499.
- Rasmussen DD, Boldt BM, Bryant CA, Milton DR, Larsen SA, Wilkonson CW.** Chronic daily ethanol and withdrawal. Long-term changes in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research – Journal Information.* 2000;24:1836-1849.
- Chalmers RJ, Bennie EH, Johnson RH, Kinnel HG.** The growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia in alcoholics. *Psychological Medicine.* 1977;7:607-611.
- Eisenhofer G, Johnson RH, Lambie DG.** Growth hormone, vasopressin, cortisol, and catecholamine response to insulin induced hypoglycemia in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research – Journal Information.* 1984;8:33-36.
- Wilson NM, Brown PM, Juul SM, Prestwich SA, Soenksen PH.** Glucose turnover and metabolic and hormonal changes in ethanol-induced hypoglycemia. *British Medical Journal.* 1981;282:849-853.
- Loriaux DL, Mc Donald WJ, W DeGroot LJ (red).** *Endocrinology Philadelphia: Saunders WB Company.* 1995.1731-1740
- Coventry TL, Roberts DJ, Ameno K, Jiri I, Harbuz MS.** Acetaldehyde, a metabolite of ethanol, activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Alcohol and Alcoholism.* 2001;36:59-64.
- Spencer RL, McEwen BS.** Adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic ethanol stress. *Neuroendocrinology.* 1990;52:481-489.
- Schuckit MA, Risch SC, Gold EO.** Alcohol consumption, ACTH level, and family history of alcoholism. *American Journal of Psychiatry.* 1998;145: 1391-1395.