



ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ STRESS

ΚΑΙ

ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ

Γ. ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΣ

Ενδοκρινολόγος

Αναπληρωτής Καθηγητής

**Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ, ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

- Τι είναι stress
- Υποθάλαμο-Υποφύσεο-Επινεφριδικός άξονας
- Μεταβολικό σύνδρομο και stress
- Παραδείγματα ενδομήτριων αλλαγών
- Η επίδραση του περιβάλλοντος
- Συμπεράσματα

Stress is life
and
life is stress

Hans Selye 1907-1982

HOW STRESS TAKES ITS TOLL

Like its more severe cousin depression, ordinary stress is harmful to the body as well as the mind. Stress comes in two forms, each with its own biochemistry

ACUTE

A response to imminent danger, it turbocharges the system with powerful hormones that can damage the cardiovascular system

CHRONIC

Caused by constant emotional pressure the victim can't control, it produces hormones that can weaken the immune system and damage bones

1 A stress response starts in the brain ...

When the brain detects a threat, a number of structures, including the hypothalamus, amygdala and pituitary gland, go on alert: they exchange information with each other and then send signaling hormones and nerve impulses to the rest of the body to prepare for fight or flight

2 ... and the body unleashes a flood of hormones ...

Adrenal glands react to the alert by releasing epinephrine (adrenaline), which makes the heart pump faster and the lungs work harder to flood the body with oxygen

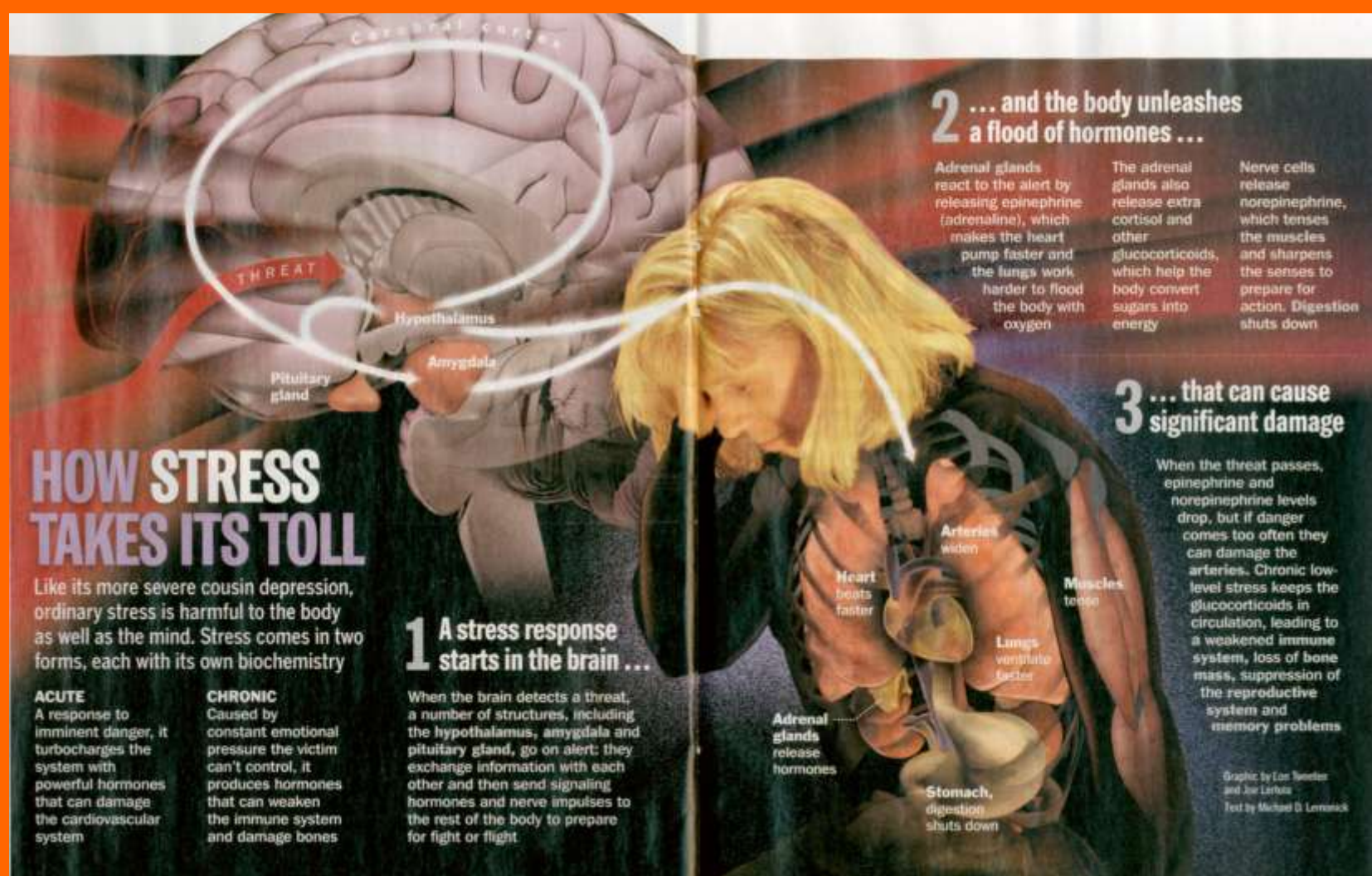
The adrenal glands also release extra cortisol and other glucocorticoids, which help the body convert sugars into energy

Nerve cells release norepinephrine, which tenses the muscles and sharpens the senses to prepare for action. Digestion shuts down

3 ... that can cause significant damage

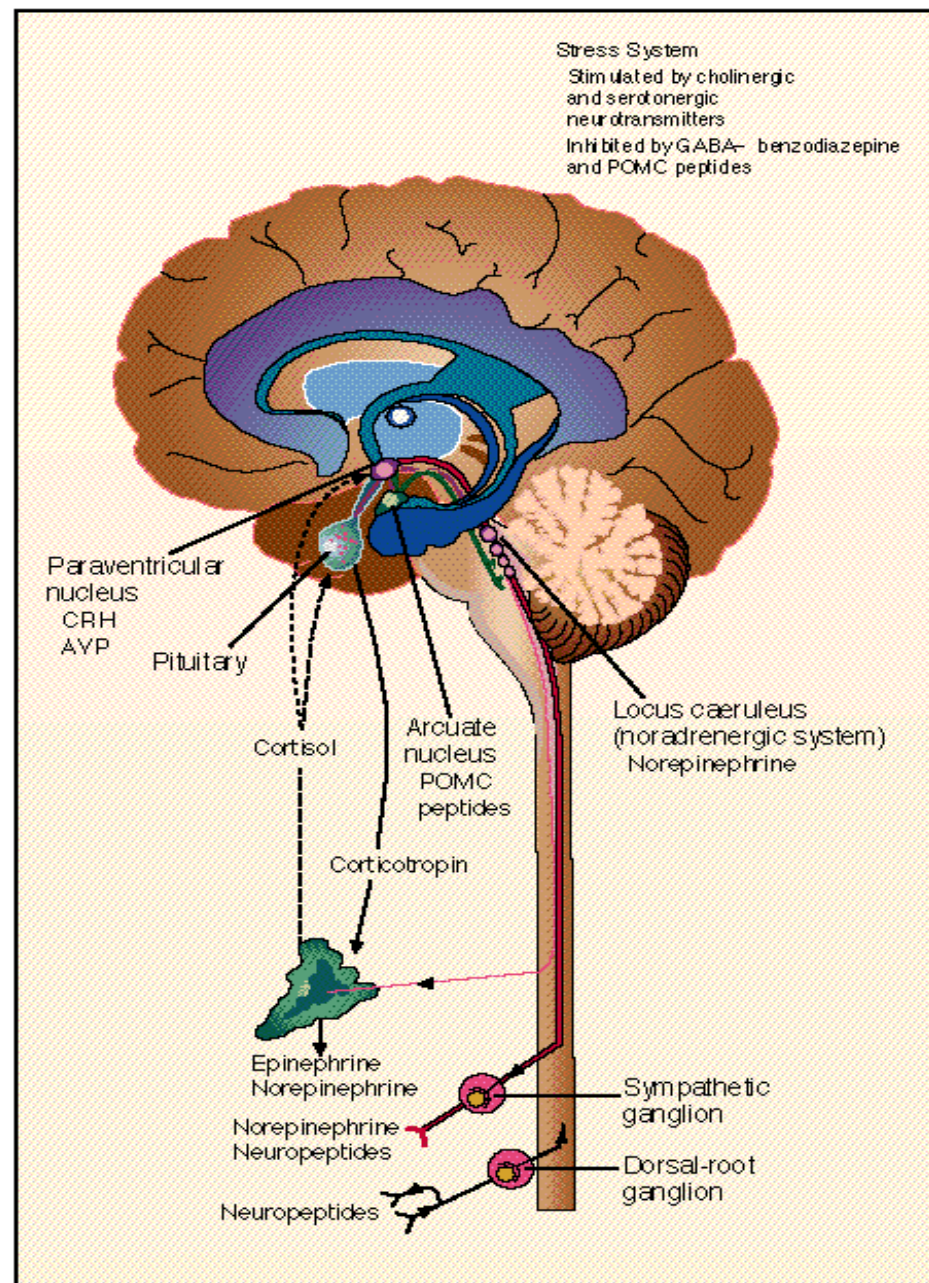
When the threat passes, epinephrine and norepinephrine levels drop, but if danger comes too often they can damage the arteries. Chronic low-level stress keeps the glucocorticoids in circulation, leading to a weakened immune system, loss of bone mass, suppression of the reproductive system and memory problems

Graphic by Eon Swettenham and Joe Lefkowitz
Text by Michael D. Lomonaco



- Τι είναι stress
- Υποθάλαμο-Υποφύσεο-Επινεφριδικός άξονας
- Μεταβολικό σύνδρομο και stress
- Παραδείγματα ενδομήτριων αλλαγών
- Η επίδραση του περιβάλλοντος
- Συμπεράσματα

ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ- ΥΠΟΦΥΣΕΟ- ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ



- Τι είναι stress
- Υποθάλαμο-Υποφύσεο-Επινεφριδικός άξονας
- Μεταβολικό σύνδρομο και stress
- Παραδείγματα ενδομήτριων αλλαγών
- Η επίδραση του περιβάλλοντος
- Συμπεράσματα



Dominant

Social
Status
Hierarchy

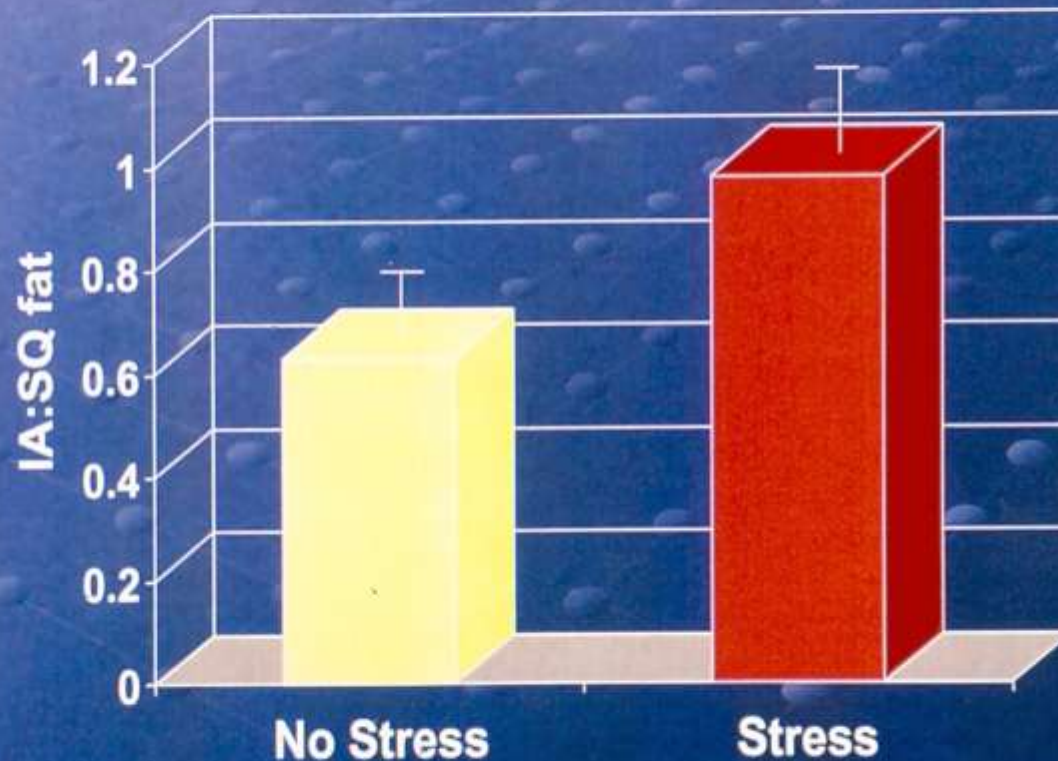


Fed an atherogenic diet
with cholesterol+saturated fat in
amounts similar to N. Amer. diet

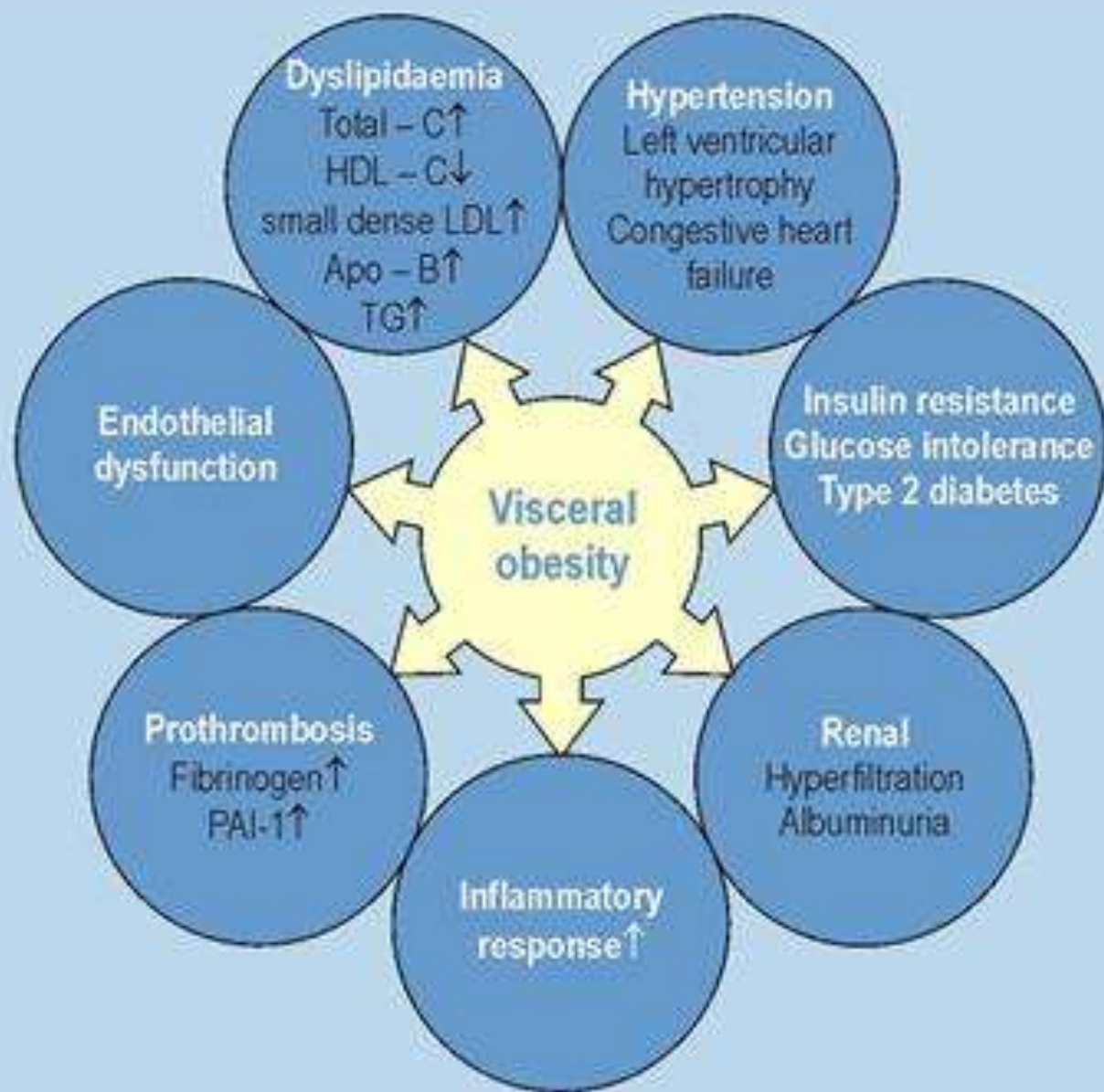
Subordinate

Social Stress Causes Visceral Fat Deposition

- Males
- Social reorg stress
- N=40



Jayo et al., 1993



κεντρική
παχυσαρκία

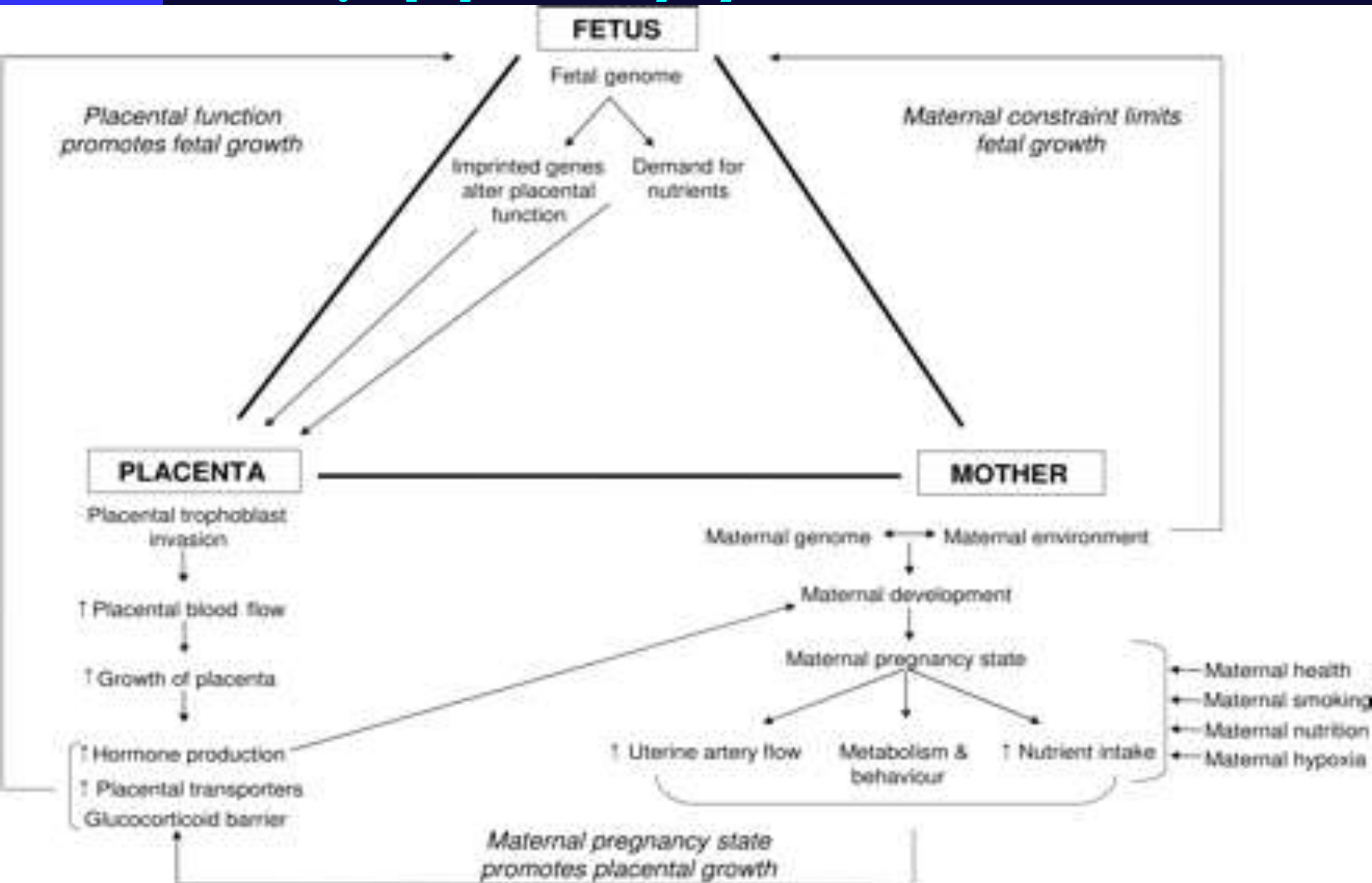


μετατόπιση του λίπους
στον αυχένα



- Τι είναι stress
- Υποθάλαμο-Υποφύσεο-Επινεφριδικός άξονας
- Μεταβολικό σύνδρομο και stress
- Παραδείγματα ενδομήτριων αλλαγών
- Η επίδραση του περιβάλλοντος
- Συμπεράσματα

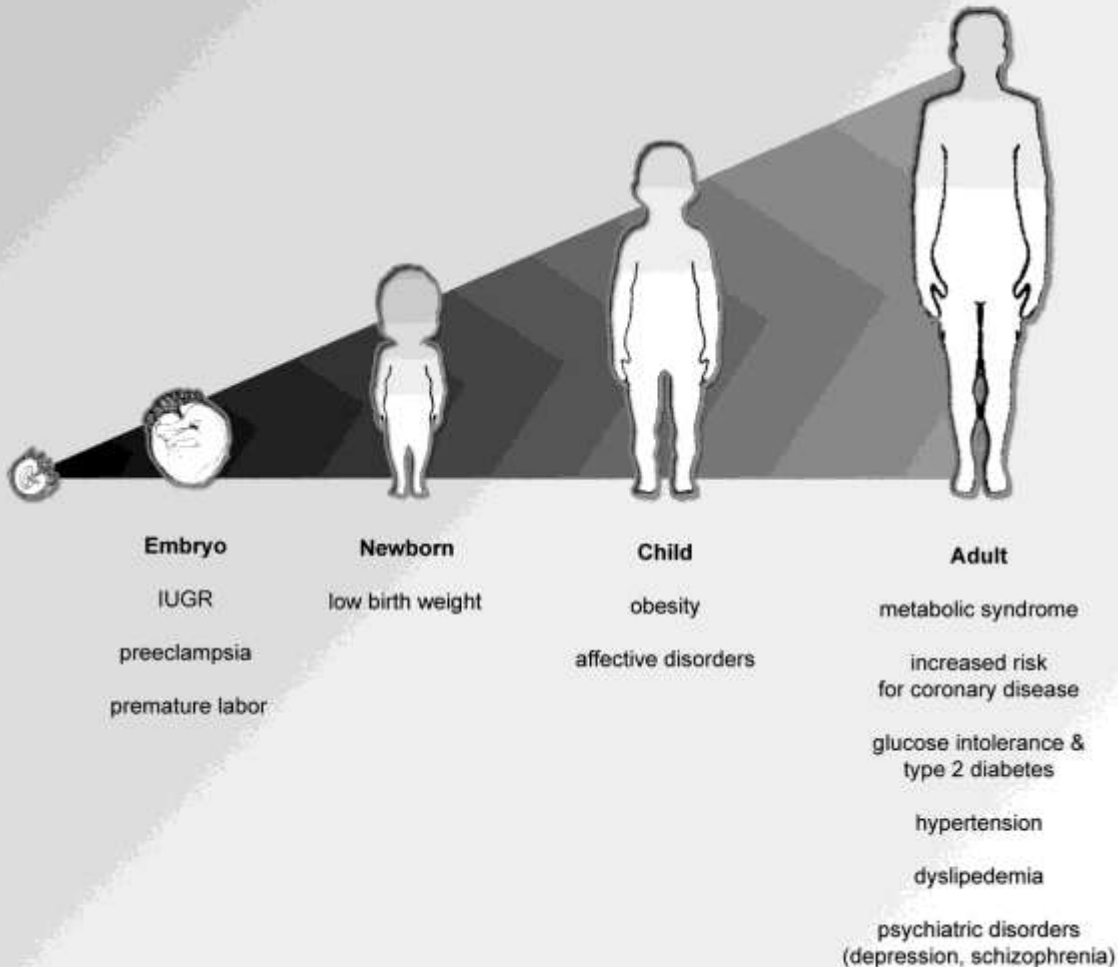
Το ενδομήτριο περιβάλλον



Παράγοντες που επηρεάζουν το ενδομήτριο περιβάλλον

- Στη μητέρα, μεταβολές σε ορμονική λειτουργία, διατροφή, σωματοκατανομή, ψυχοδιανοητική κατάσταση, συμπεριφορά, παθολογία.
- Η ανάπτυξη και λειτουργία του πλακούντα.
- Η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων.
- Η φυσιολογική και απρόσκοπτη αλληλεπίδραση της τριάδας μητέρα-πλακούντας-έμβρυο.

**Effects of adverse intrauterine phenomena (of either maternal or fetal origin)
in the development of the offspring: from the embryo to the adult life**



Vrekoussis T, Kalantaridou SN,
Mastorakos G, Makrigiannakis A,
Zoumakis E, Syrrou M,
Lavassidis LG, Chrousos GP.
The role of stress in reproduction &
pregnancy.
Ann NY Acad Sci (in press)

IUGR

- Ορισμός

- Ο όρος ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης αφορά νεογνά με βάρος ή και μήκος γέννησης $< 3η$ ($< 10η$ ΕΘ) για την ηλικία κύησης με ανεπαρκή ενδομήτρια ανάπτυξη (με βάση υπερηχογραφικά δεδομένα)

Εμβρυϊκή Ανάπτυξη

- *Παράγοντες που καθορίζουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη:*
- Γενετικό υλικό του εμβρύου
- Εμβρυοπλακουντιακή μονάδα
- Παροχή τροφής και O₂
- Ορμονική υποστήριξη:
 - ◆ IGF-I, IGF-II, insulin

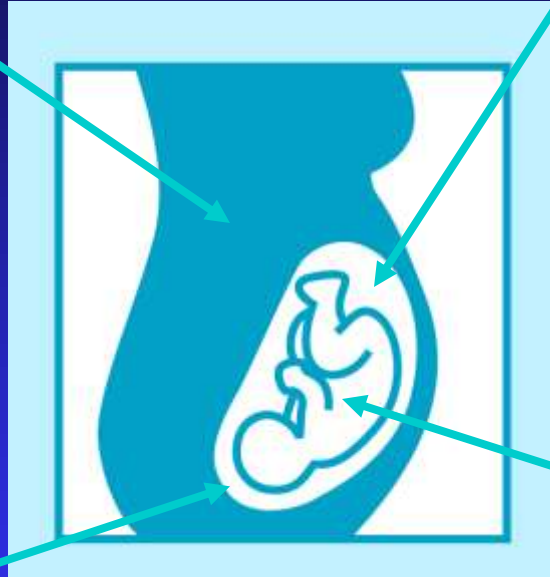
What are the causes of SGA?

Maternal

- Vascular disease
- Environmental factors
- Infection
- Nutrition

Demographic

- Maternal age and height
- Father's size
- Obstetric history
- Race



Placental

- Insufficiency
- Abruptio
- Infarction
- Vascular abnormalities

Fetal

- Genetic abnormalities
- Congenital malformations
- Metabolic problems
- Multiple gestations

IUGR: Θεωρία Barker (1)

- *The thrifty phenotype hypothesis.*
- Η ανάπτυξη του εμβρύου καθορίζεται από την επαρκή χορήγηση θρεπτικού υλικού. Σε περιπτώσεις υποθρεψίας, το αφιλόξενο ενδομήτριο περιβάλλον οδηγεί σε επαναπρογραμματισμό του ενδοκρινικού και μεταβολικού συστήματος του εμβρύου.

IUGR: Θεωρία Barker (2)

- Ο επαναπρογραμματισμός του ενδοκρινικού και μεταβολικού συστήματος του εμβρύου είναι **ωφέλιμος βραχυπρόθεσμα**, επιτρέποντας την επιβίωση, αλλά μπορεί να αποβεί **καταστροφικός μακροπρόθεσμα**, ειδικά αν ακολουθήσει υπερθρέψη κατά την άμεση νεογνική περίοδο, οδηγώντας στην ανάπτυξη του **μεταβολικού συνδρόμου**.

Ενδομήτριο Στρες

- **Ενδομήτρια, η δραστηριότητα του ενζύμου 11β- υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 2 (11beta-HSD2)** αποτελεί ένα βιολογικό φραγμό που μετατρέπει την ενεργό μορφή κορτιζόλης της μητέρας στην ανενεργή μορφή, για να προστατεύσει το έμβρυο από τα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών της μητέρας.

Ενδομήτριο στρες

- Σε περίπτωση όμως εντόνου στρες της μητέρας ή του ίδιου του εμβρύου (π.χ. Σε συνθήκες εμβρυικής υποθρεψίας) υπάρχει ένας επαναπρογραμματισμός των ενδοκρino-μεταβολικών ρυθμών του εμβρύου που μπορεί να έχει συνέπειες για όλη τη μετέπειτα του ζωή.

Ενδομήτριος προγραμματισμός

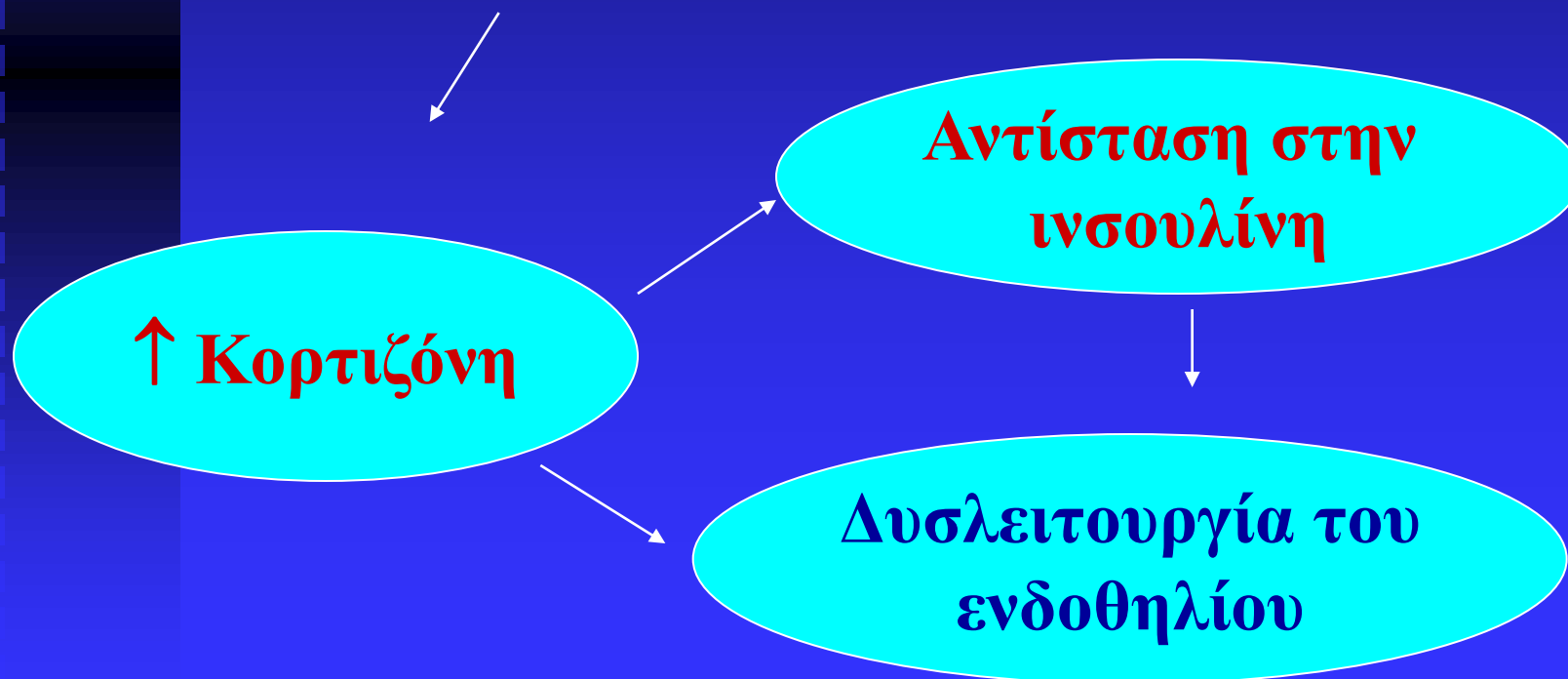
Διαδικασία κατά την οποία ένα ερέθισμα που ασκείται in utero εγκαθιστά μία μόνιμη απάντηση στο έμβρυο οδηγώντας ενίοτε σε αυξημένη ευαισθησία για ορισμένες παθήσεις αργότερα στη ζωή (**επιγενετικοί μηχανισμοί**)

Προσαρμογή του εμβρύου σε παθολογικές καταστάσεις της κύησης με ενεχόμενο ενδομήτριο προγραμματισμό:

- Υπερινσουλιναιμία
- Υπερλεπτιναιμία
- Υπερκορτιζολαιμία

Επαναπρογραμματισμός του ενδοκρινικού και μεταβολικού συστήματος

Αλλαγή στο σημείο εκκίνησης του άξονα Y-Y-E



Ενδομήτριο
περιβάλλον

Γενετικοί
παράγοντες

Μικρά, λιποβαρή μωρά

Ενδομήτρια
υποθρεψία

Γονίδια που προδιαθέτουν σε
αντίσταση στην ινσουλίνη

Ενδομήτριος
προγραμματισμός

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Άμεση
δράση

Μεταβολικό σύνδρομο



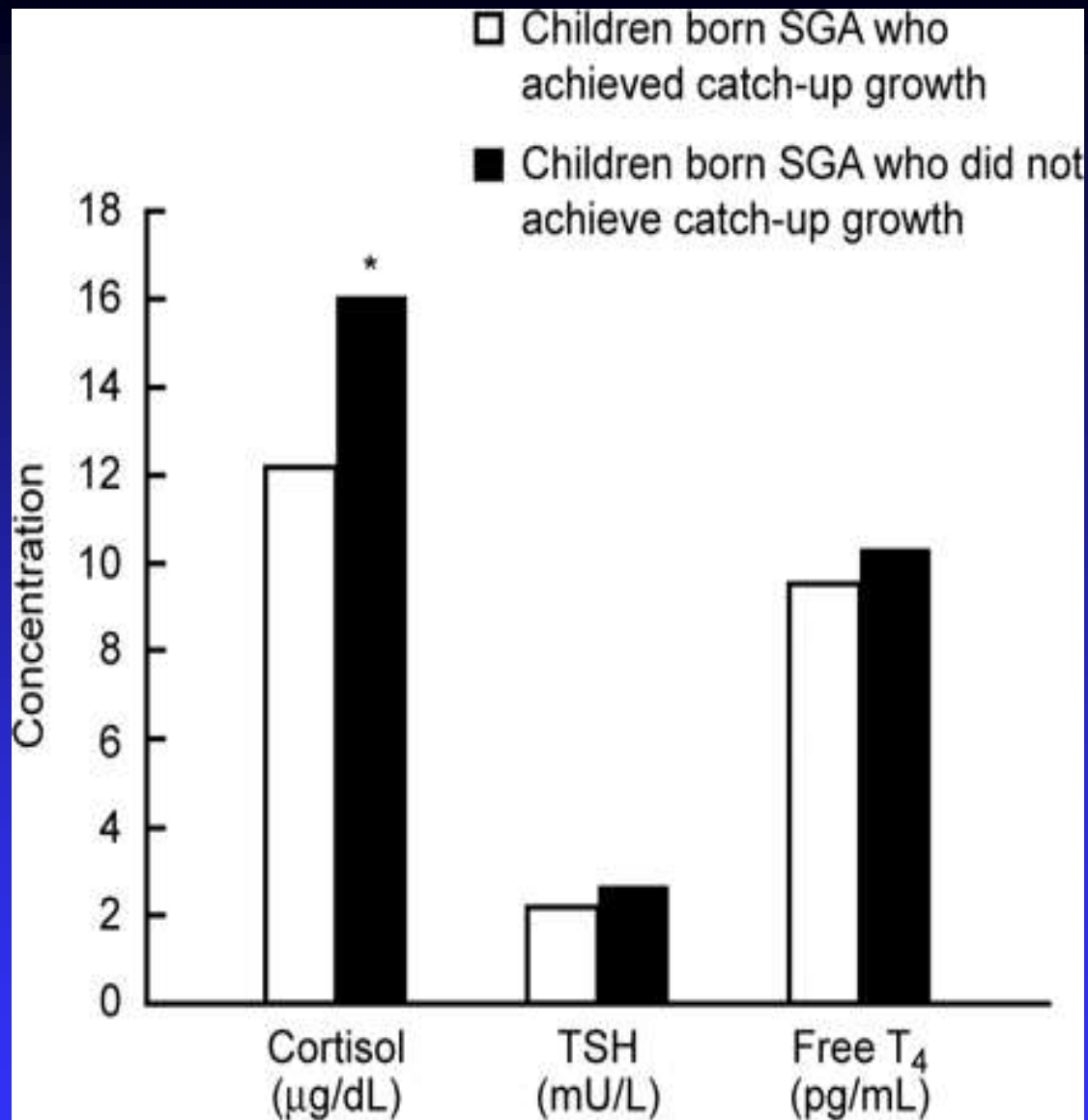
Ενεργοποίηση του άξονα Y-Y-E σε IUGR νεογνά

■ *Animal data*

- ◆ Στα ποντίκια ενδομήτριο stress οδηγεί σε ενεργοποίηση του άξονα Y-Y-E

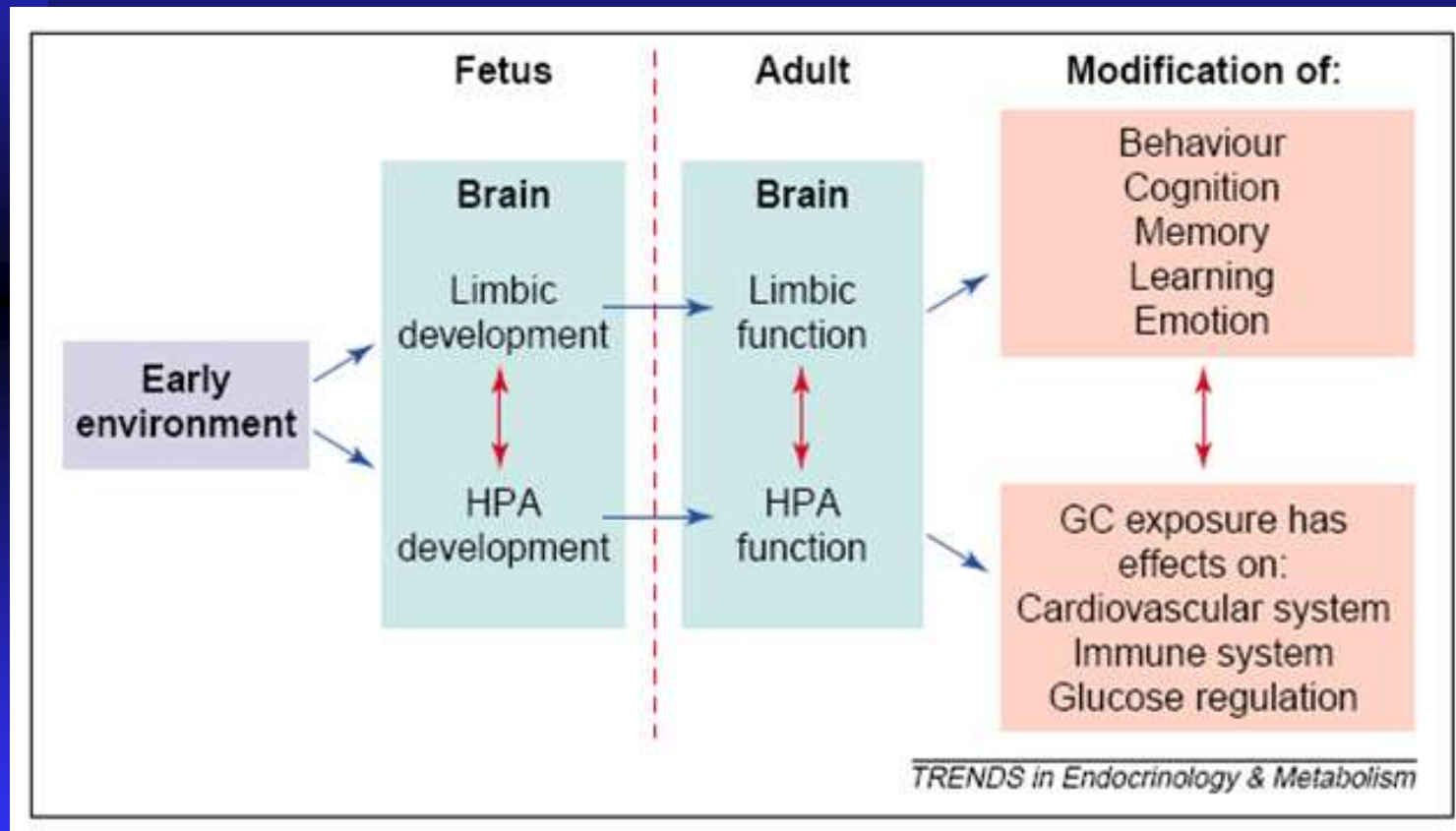
■ *In humans*

- ◆ Νεογνά με IUGR παρουσιάζουν
- ◆ ↑ Επιπέδων κορτιζόνης στον ομφάλιο
- ◆ ↑ Απέκκρισης στεροειδών στην παιδική ηλικία
- ◆ ↑ Πρωινής κορτιζόνης στην ενήλικη ζωή



Endocrine Reviews, 2007

Ο ρόλος του εμβρυικού προγραμματισμού (fetal programming) στην ανάπτυξη του ΜΣ



Matthews SG, *Trends in Endocrinol Metab*, 2002;13:373

Η λειτουργία του πλακούντα και IUGR

- Σε κήσεις IUGR έχει αποδειχτεί μειωμένη μεταφορά από τον πλακούντα σημαντικών θρεπτικών ουσιών π.χ. αμινοξέα τόσο in vivo και in vitro

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003

- Υποθέτουμε ότι ο πλακούντας λειτουργεί σαν ανιχνευτής θρεπτικών ουσιών διαφοροποιώντας τη μεταφορά ουσιών ανάλογα με τη διάθεση της τροφής και έτσι ρυθμίζει το ρυθμό ανάπτυξης του εμβρύου.
- Ακραίες καταστάσεις: καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης και επιτάχυνση της ανάπτυξης και κήσεις επιπλεγμένες με ΣΔ.

Ενδοκρινολογικές επιπτώσεις του IUGR

■ Μεταβολικό σύνδρομο

- ◆ Καρδιαγγειακή πάθηση
- ◆ Υπερλιπιδαιμία
- ◆ ΣΔ τύπου II
- ◆ Παχυσαρκία

■ Αναπαραγωγή

- ◆ Πρώιμη αδρεναρχή
- ◆ PCOS

IUGR

```
graph TD; IUGR[IUGR] --> IR([Αντίσταση στην ινσουλίνη]); IR --> PA([Πρώιμη αδρεναρχή]); IR --> PCOS([PCOS]); PA --> HPAAD[Δυσλειτουργία του άξονα αναπαραγωγής]; PCOS --> HPAAD
```

A flowchart illustrating the relationship between IUGR and reproductive axis dysfunction. At the top is a red rectangular box labeled 'IUGR'. An arrow points down to a yellow oval labeled 'Αντίσταση στην ινσουλίνη'. From this oval, two arrows point down to 'Πρώιμη αδρεναρχή' (yellow oval) and 'PCOS' (yellow oval). Both of these ovals have arrows pointing down to a final red rectangular box at the bottom labeled 'Δυσλειτουργία του άξονα αναπαραγωγής'.

**Αντίσταση στην
ινσουλίνη**

Πρώιμη αδρεναρχή

PCOS

**Δυσλειτουργία του άξονα
αναπαραγωγής**

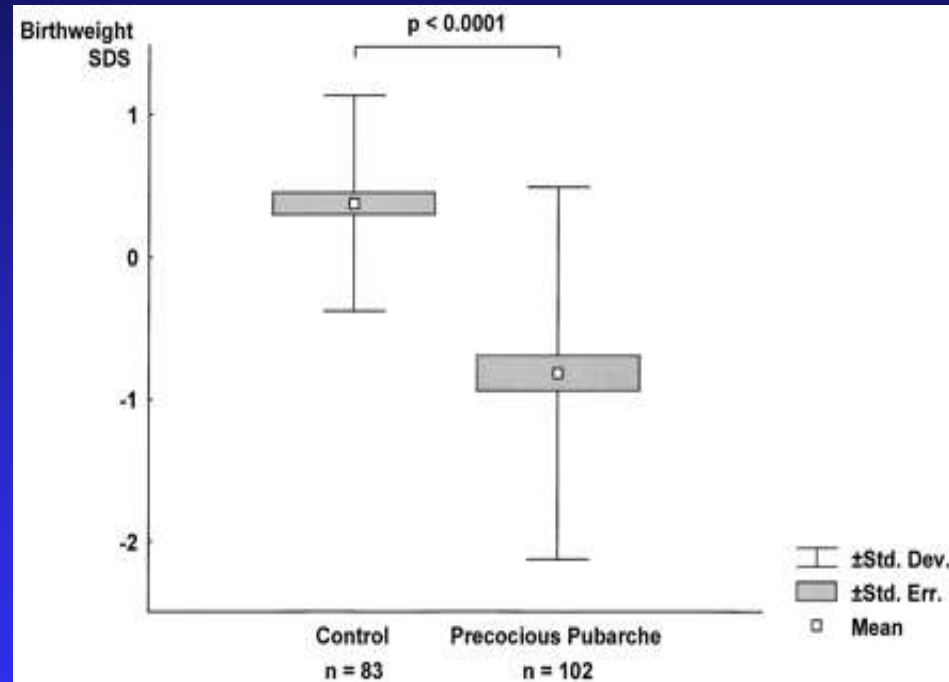
IUGR και Πρώιμη Αδρεναρχή

■ Πρώιμη Αδρεναρχή

◆ Ορισμός

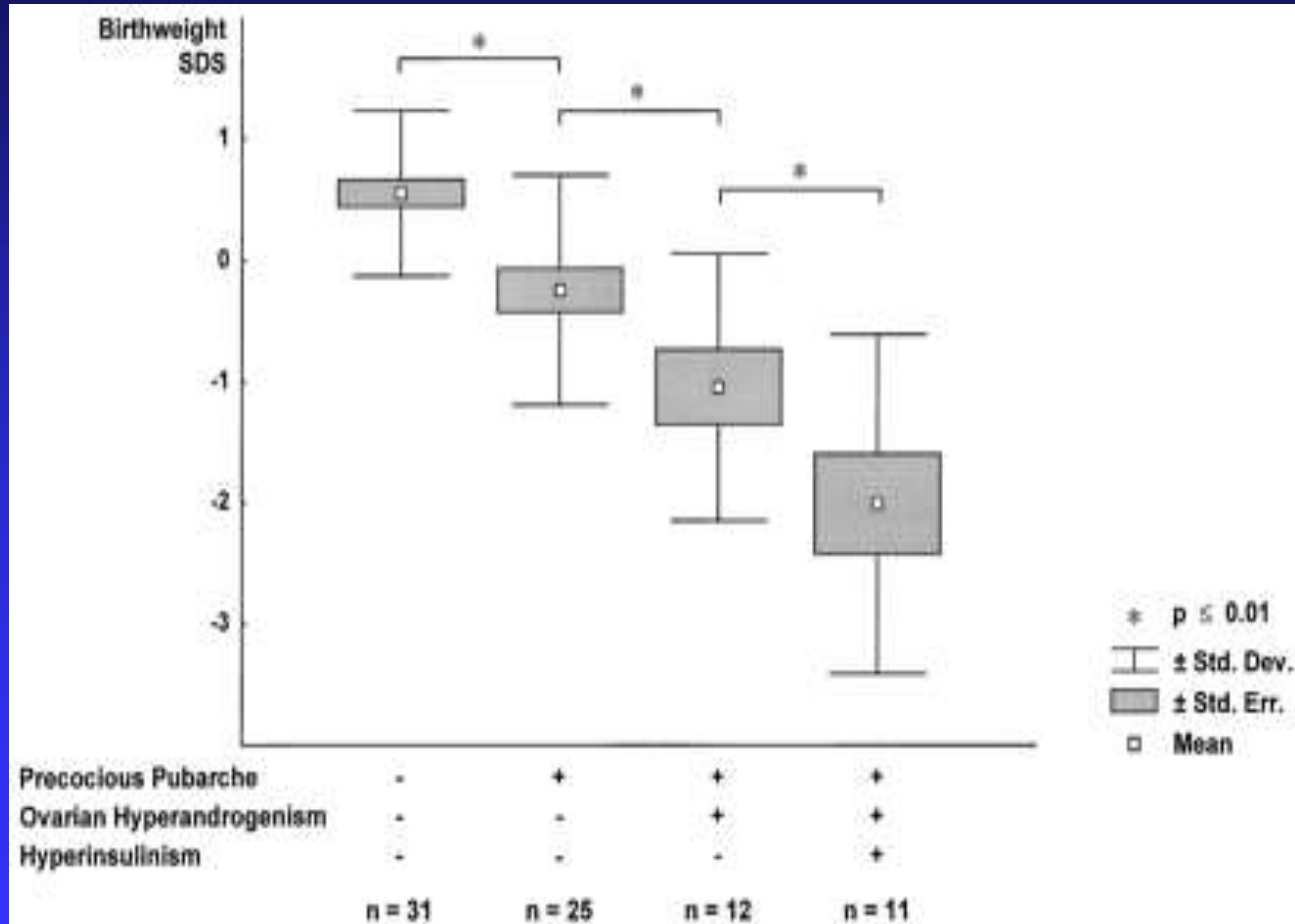
Πρώιμη ενεργοποίηση της παραγωγής των επινεφριδιακών ανδρογόνων πριν την ηλικία των 8 ετών στα κορίτσια ή των 9 ετών στα αγόρια.

Πρώιμη Αδρεναρχή και βάρος γέννησης



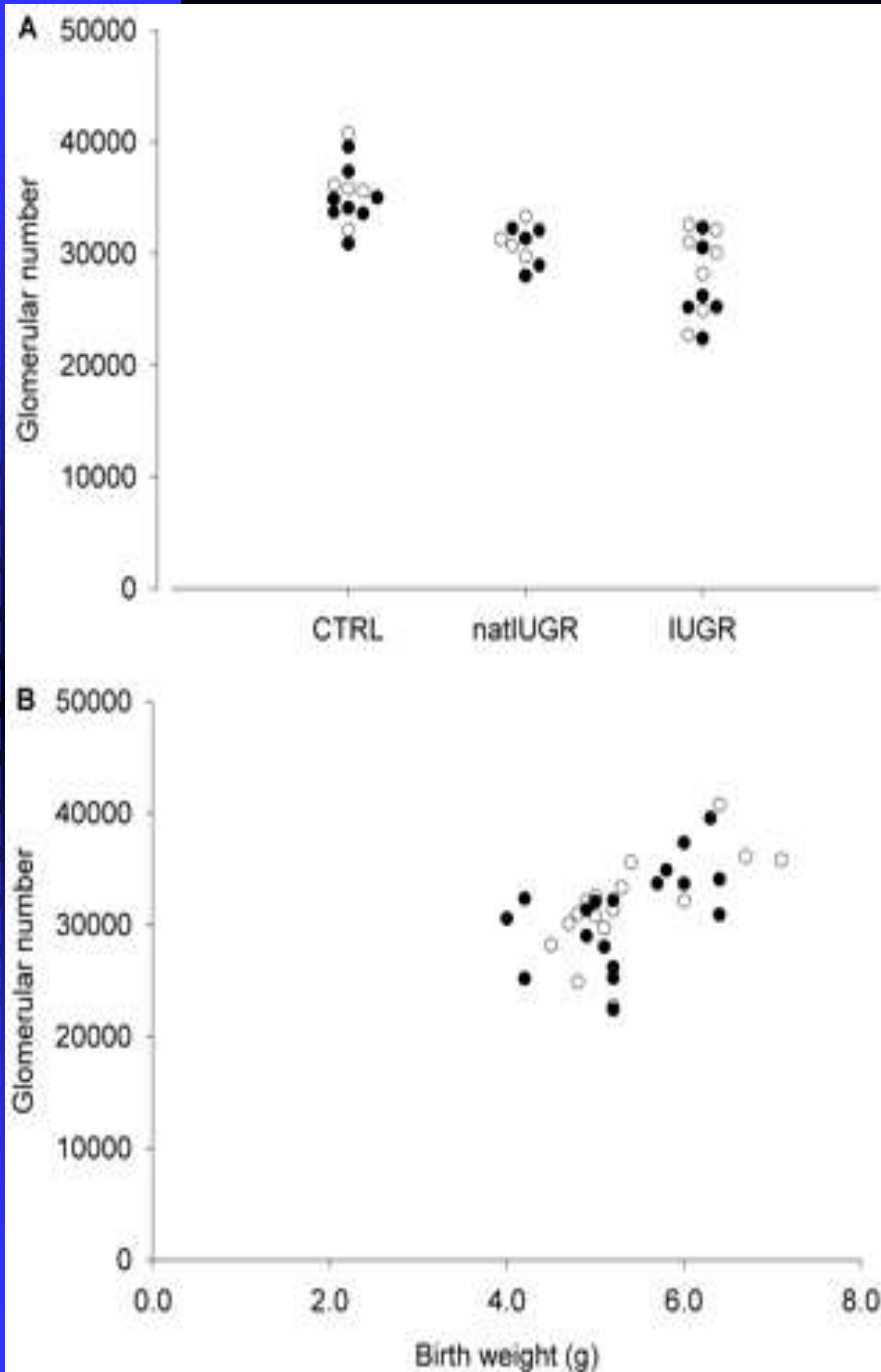
Ibanez L et al, JCEM, 1998

Βάρος γέννησης και δυσλειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος



Ibanez L, JCEM, 1998

Επίδραση ενδομήτριας υποθρεψίας στην ανάπτυξη νεφρώνων



IUGR και Ψυχοκοινωνική ανάπτυξη

- Πολλές μελέτες δείχνουν **σχέση** μεταξύ **IUGR** και
- Χαμηλού δείκτη νοημοσύνης
- Προβλήματα συμπεριφοράς
- Σχιζοειδούς προσωπικότητας
- Η ενδομήτρια ζωή έχει μακροπρόθεσμη επίδραση τόσο στη σωματική όσο και την ψυχολογική υγεία του ανθρώπου.

Συμπεράσματα (1)

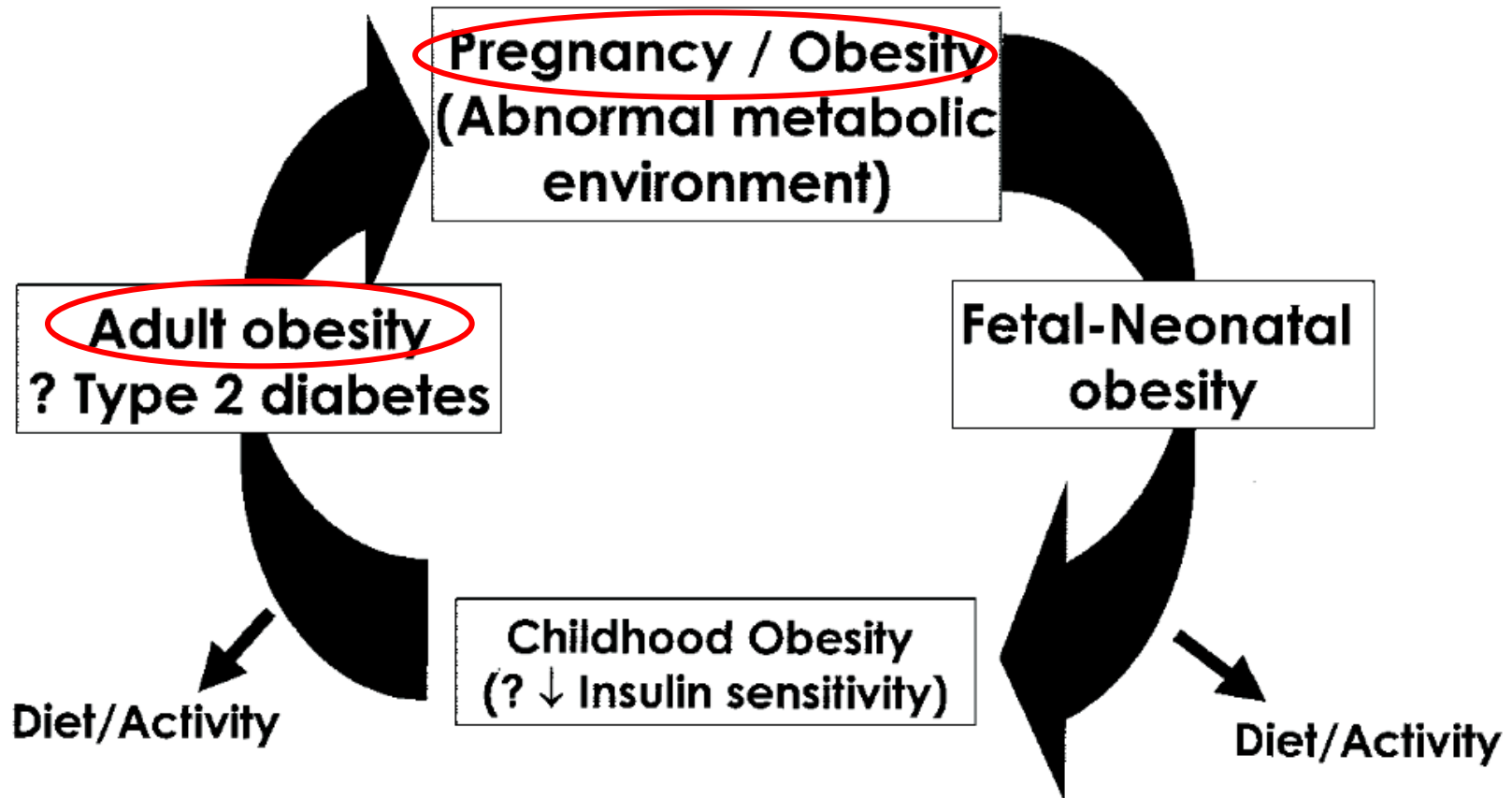
- Κάθε αίτιο που προκαλεί IUGR μπορεί να οδηγήσει σε επαναπρογραμματισμό του ενδοκρινικού και μεταβολικού συστήματος του εμβρύου, όπου η αντίσταση στην ινσουλίνη παίζει τον κύριο ρόλο.
- Ο επαναπρογραμματισμός του ενδοκρινικού συστήματος μπορεί να έχει μακροπρόθεσμες συνέπειες, οδηγώντας στο μεταβολικό σύνδρομο και τη δυσλειτουργία του άξονα αναπαραγωγής.

Συμπεράσματα (2)

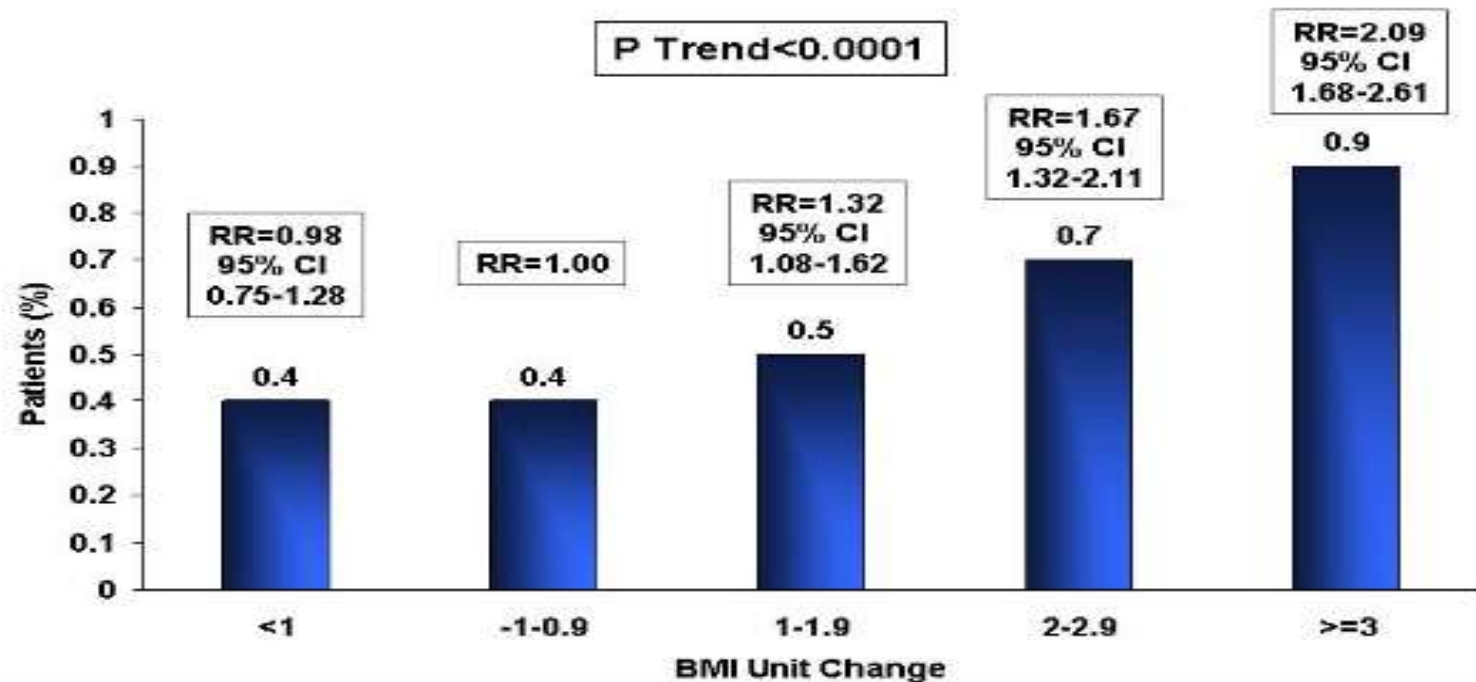
- Για να αποφύγουμε τις μακροπρόθεσμες οικονομικές και ψυχολογικές επιπτώσεις του μεταβολικού συνδρόμου και της αναπαραγωγικής δυσλειτουργίας, πρέπει να παρέχουμε ψυχοκοινωνική υποστήριξη στην έγκυο γυναίκα και την ιδανική διατροφή στο έμβρυο ώστε να έχουμε το καλύτερο ενδομήτριο περιβάλλον

Fetal Overgrowth

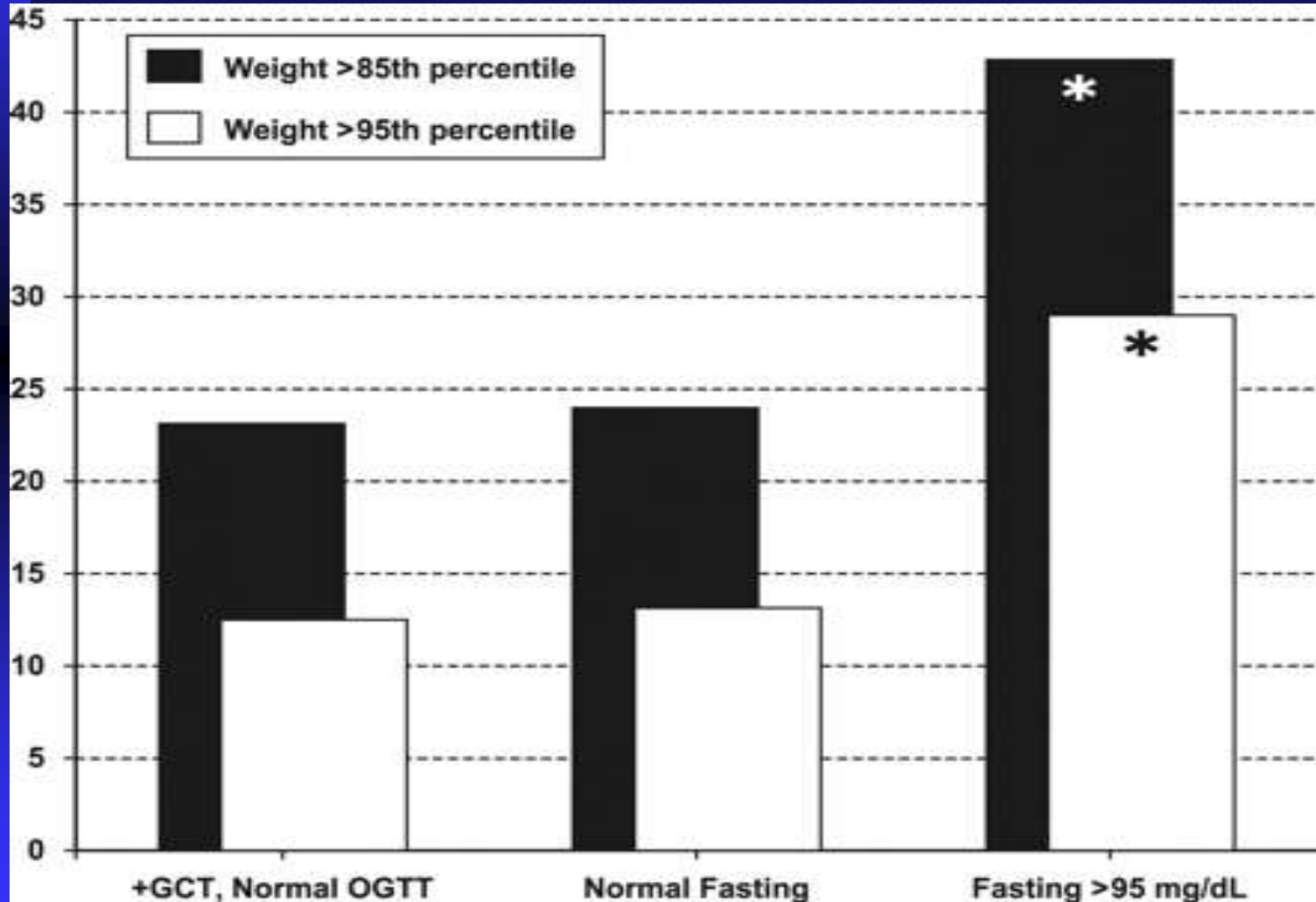
Long term implications



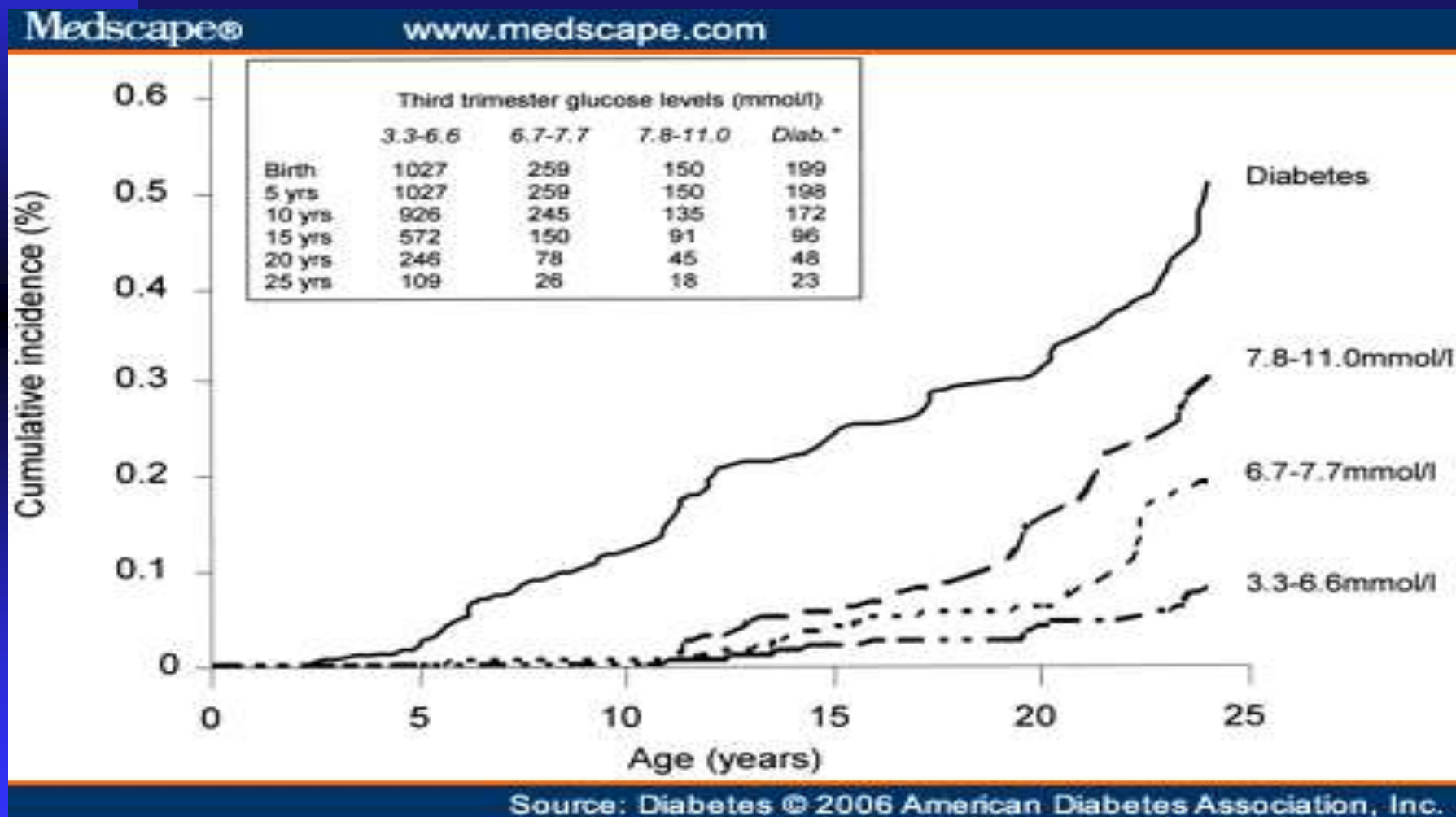
Αύξηση βάρους στην εγκυμοσύνη και ανάπτυξη Διαβήτη κύησης



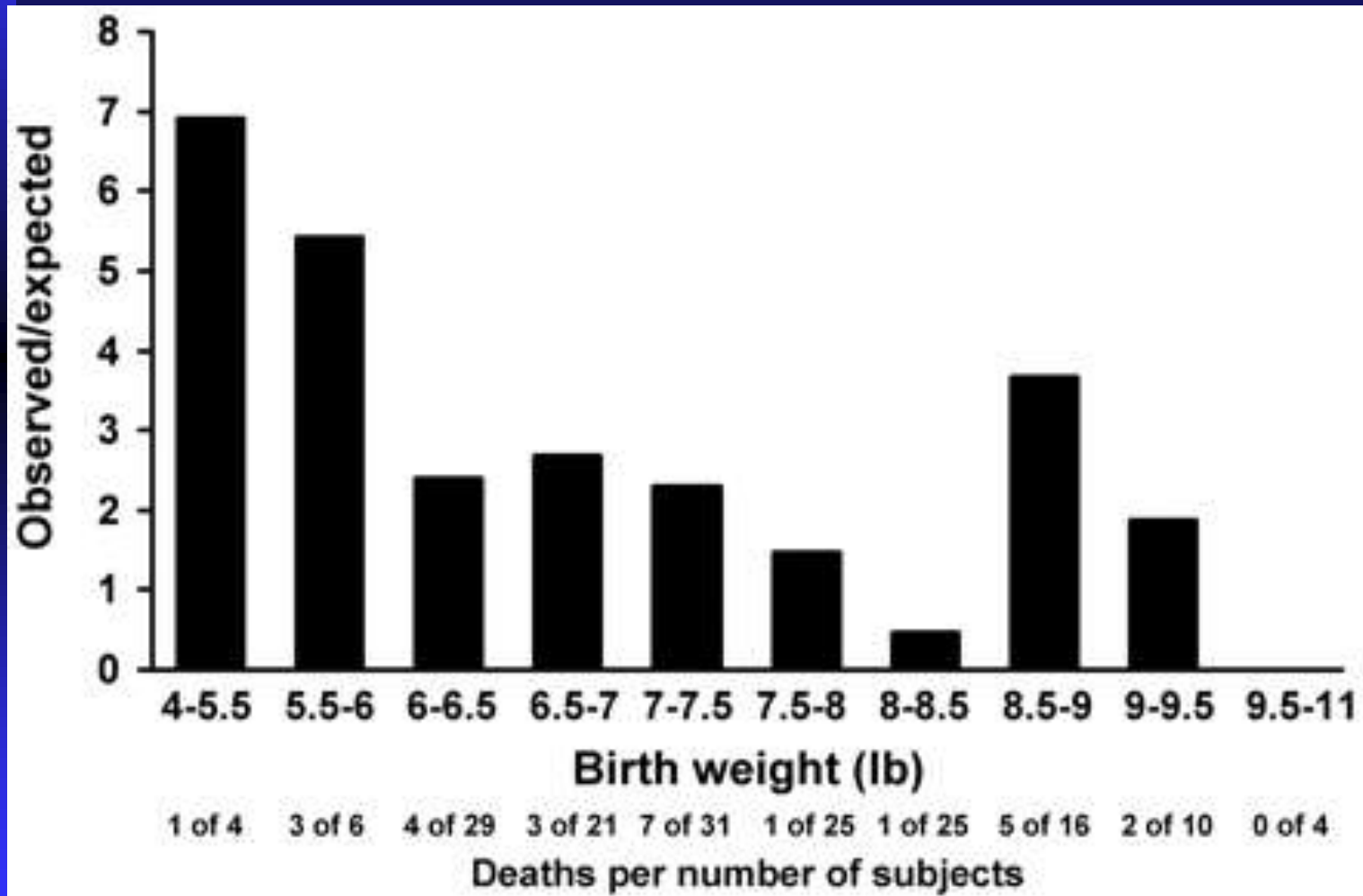
Γλυκόζη νηστείας στην κύηση και βάρος γέννησης



Τιμές γλυκόζης 3^{ου} τριμήνου και επιπολασμός ΣΔ (για το έμβρυο) στην ενήλικη ζωή



Θνητότητα στην ενήλικο ζωή και βάρος γέννησης

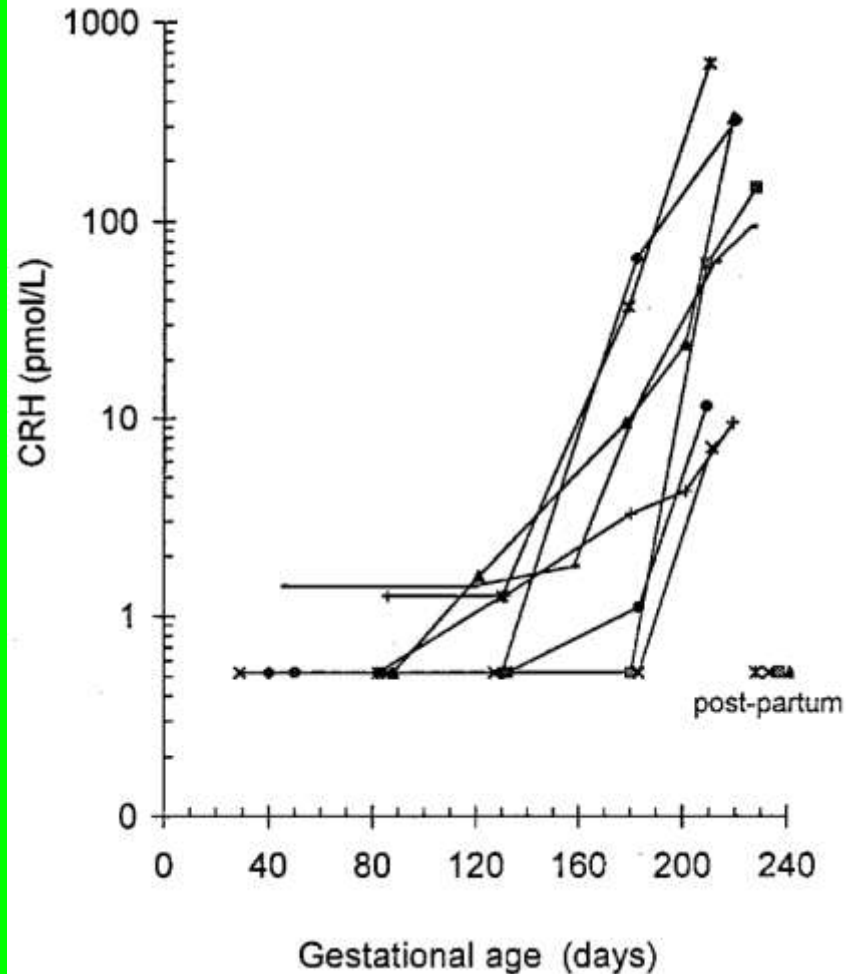


**Pregnancy: a hypercortisolemic
state**

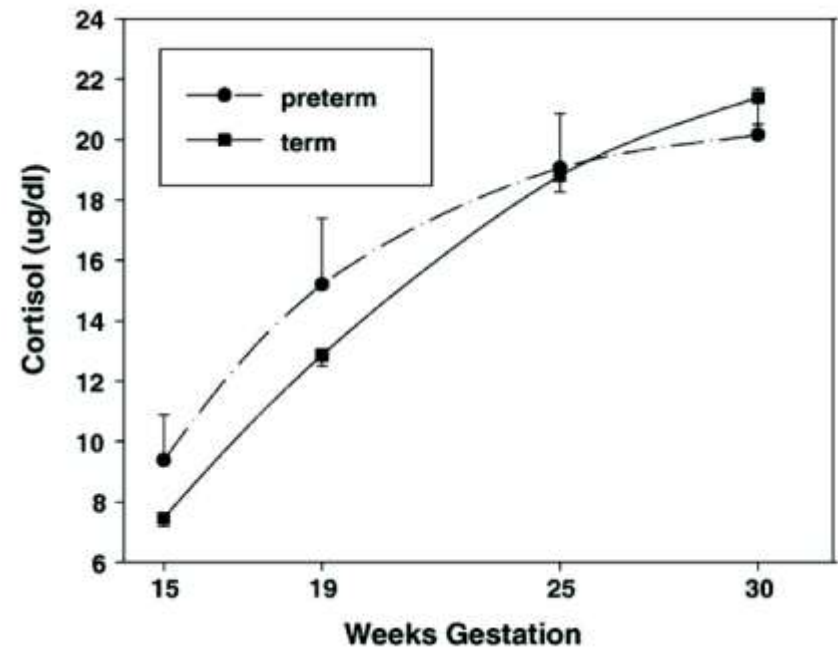
Pathophysiologic considerations

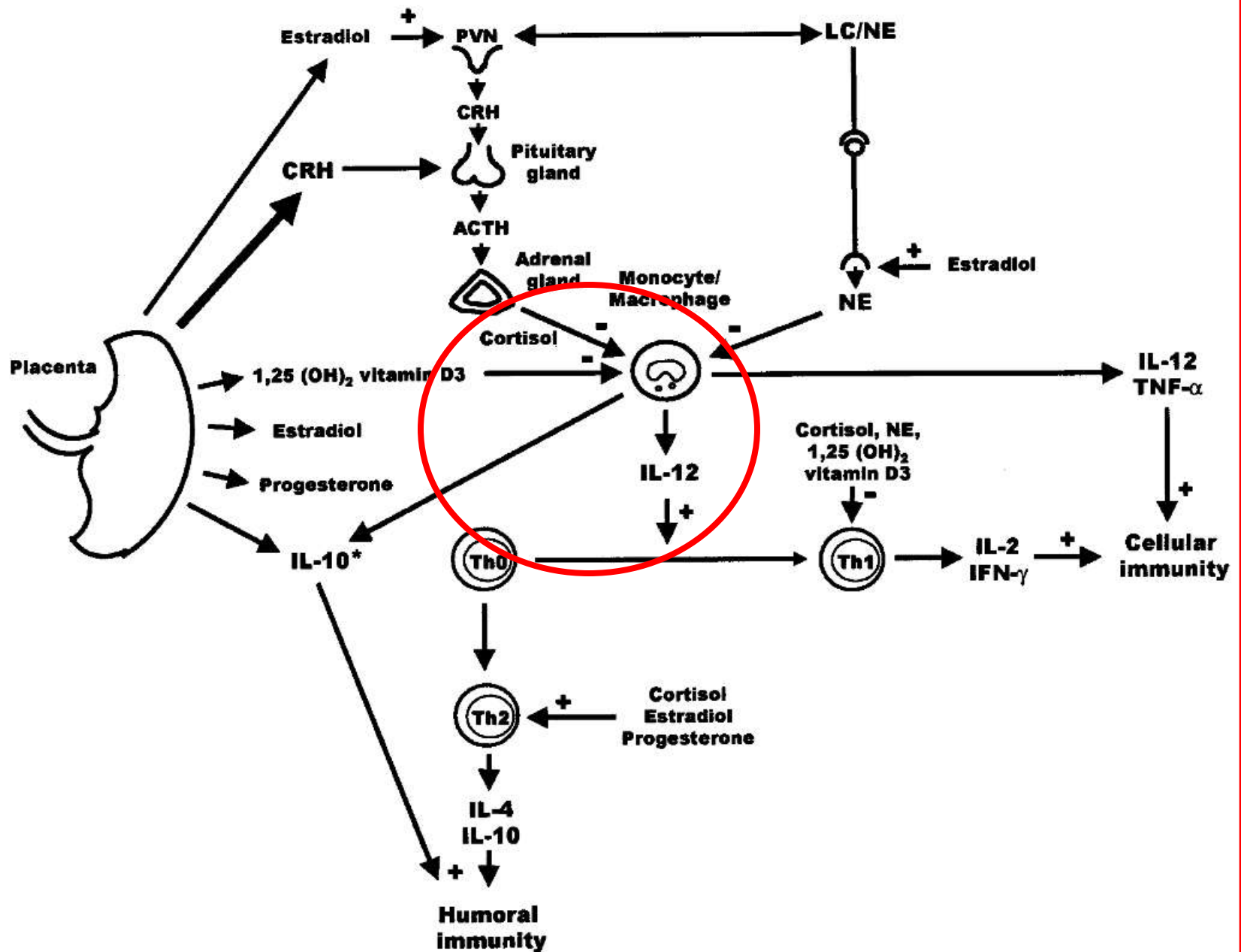
Maternal CRH and cortisol during gestation

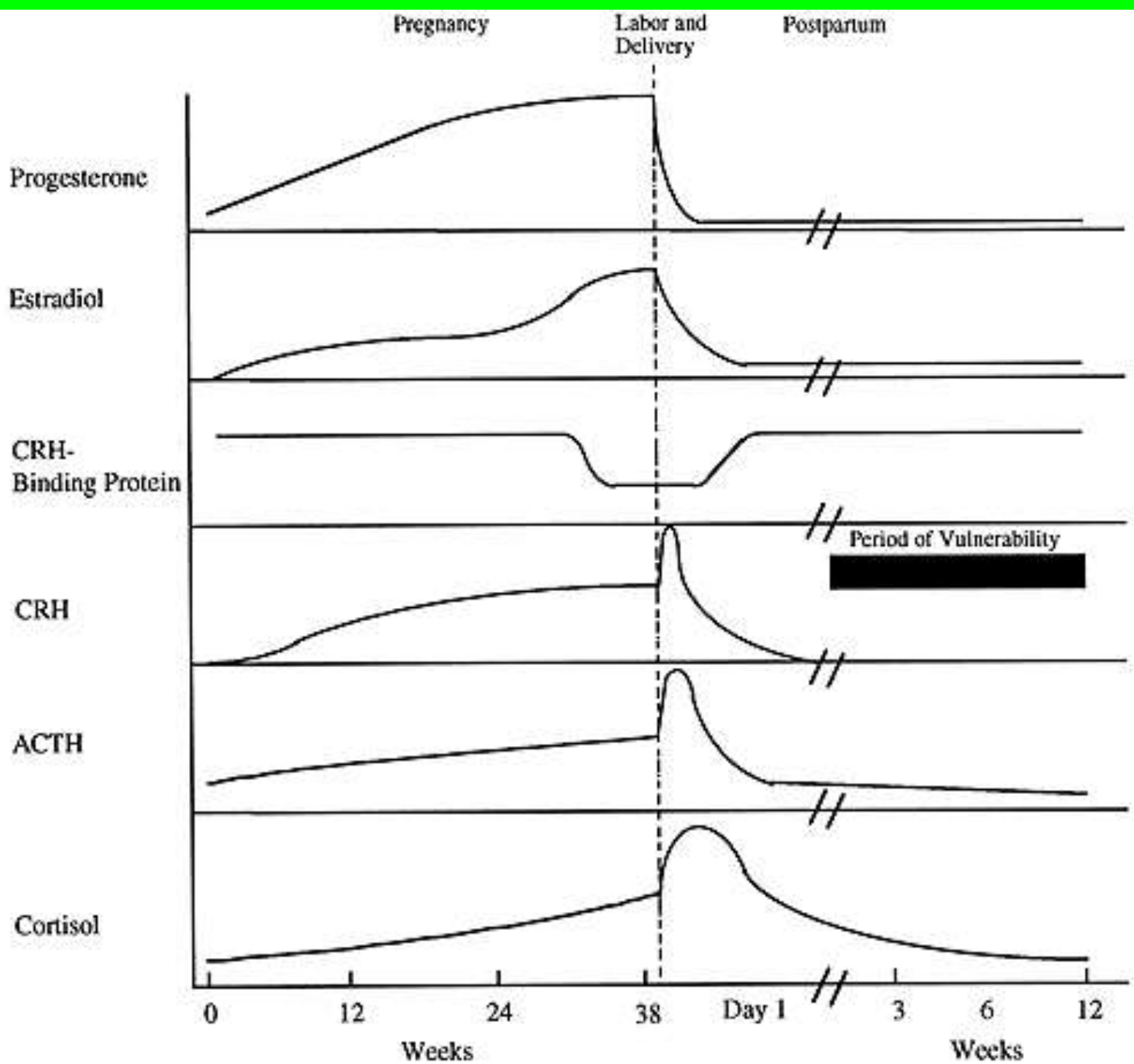
monkeys



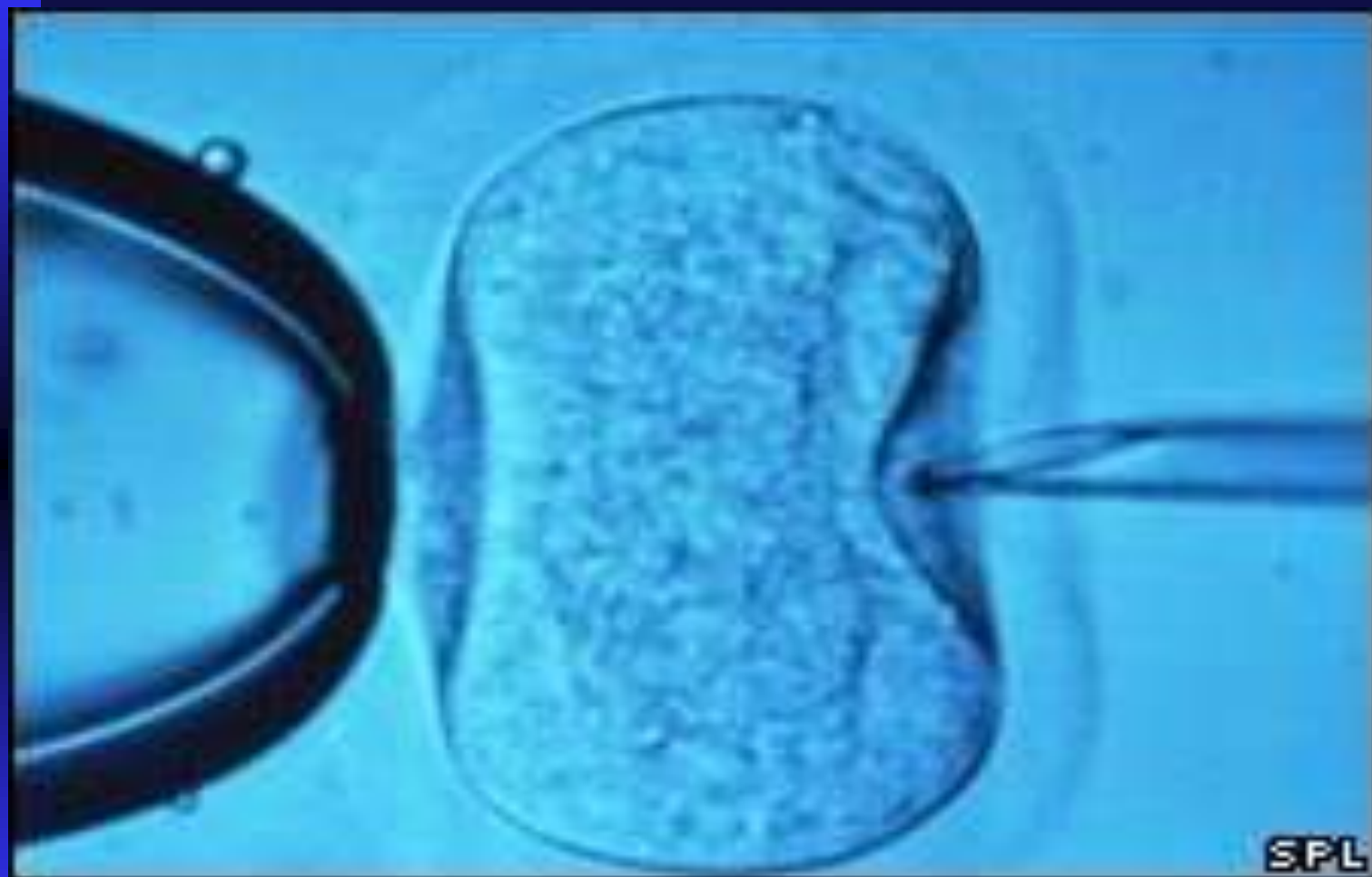
humans



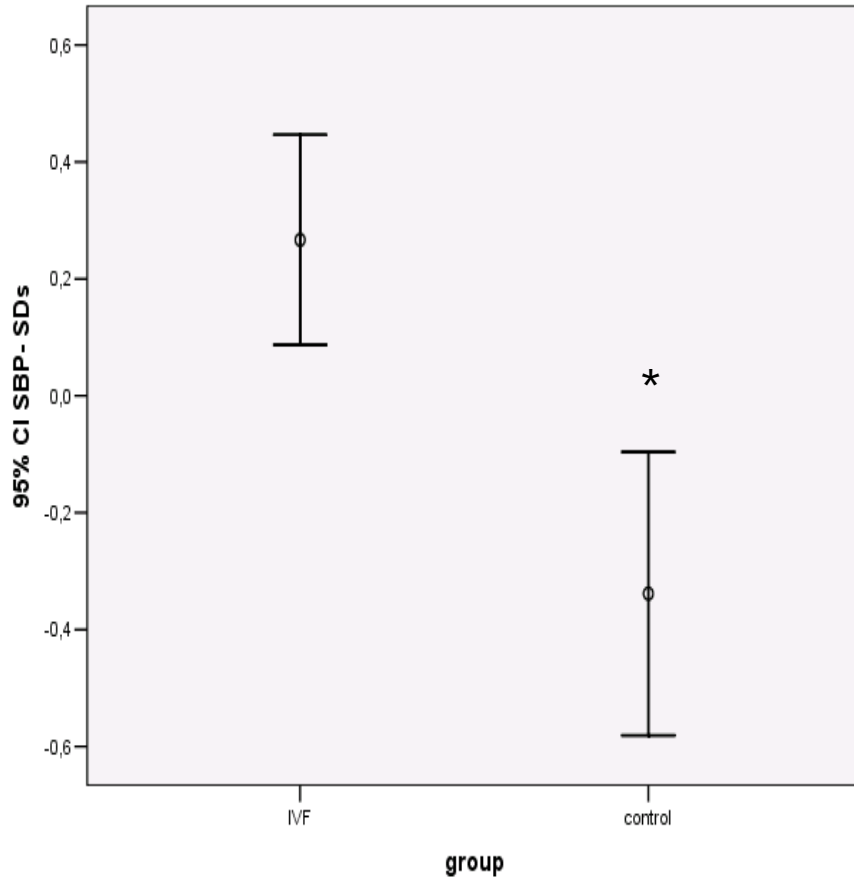




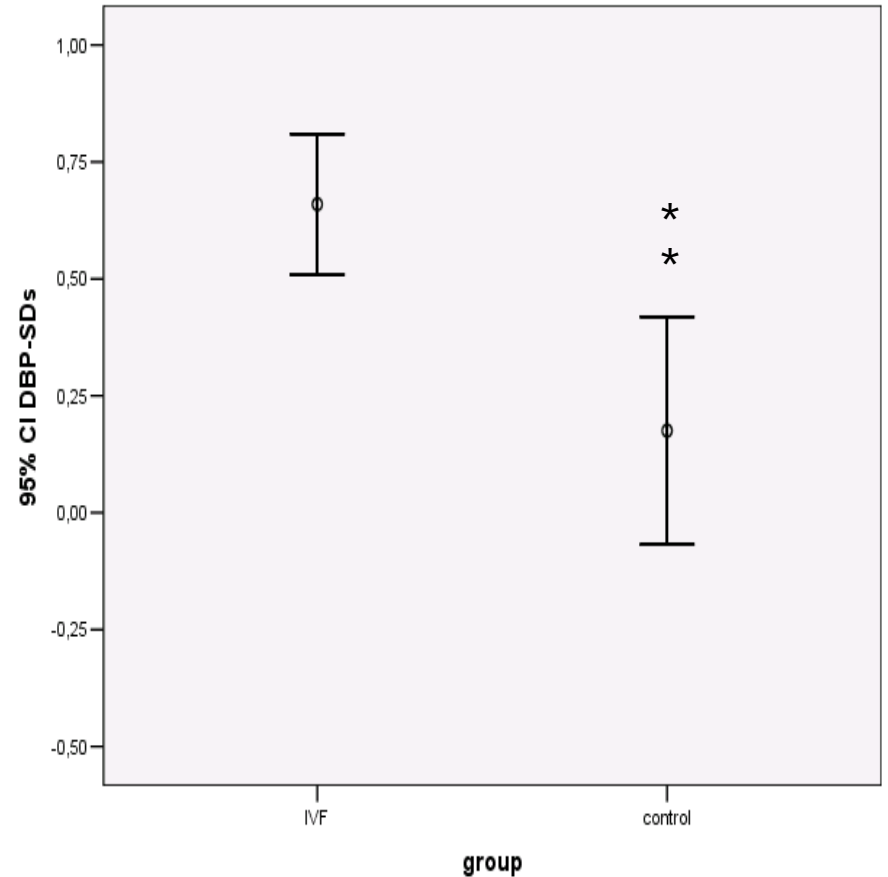
- Τι είναι stress
- Υποθάλαμο-Υποφύσεο-Επινεφριδικός άξονας
- Μεταβολικό σύνδρομο και stress
- Παραδείγματα ενδομήτριων αλλαγών
- Η επίδραση του περιβάλλοντος
- Συμπεράσματα



Systolic and Diastolic Blood Pressure-SDs

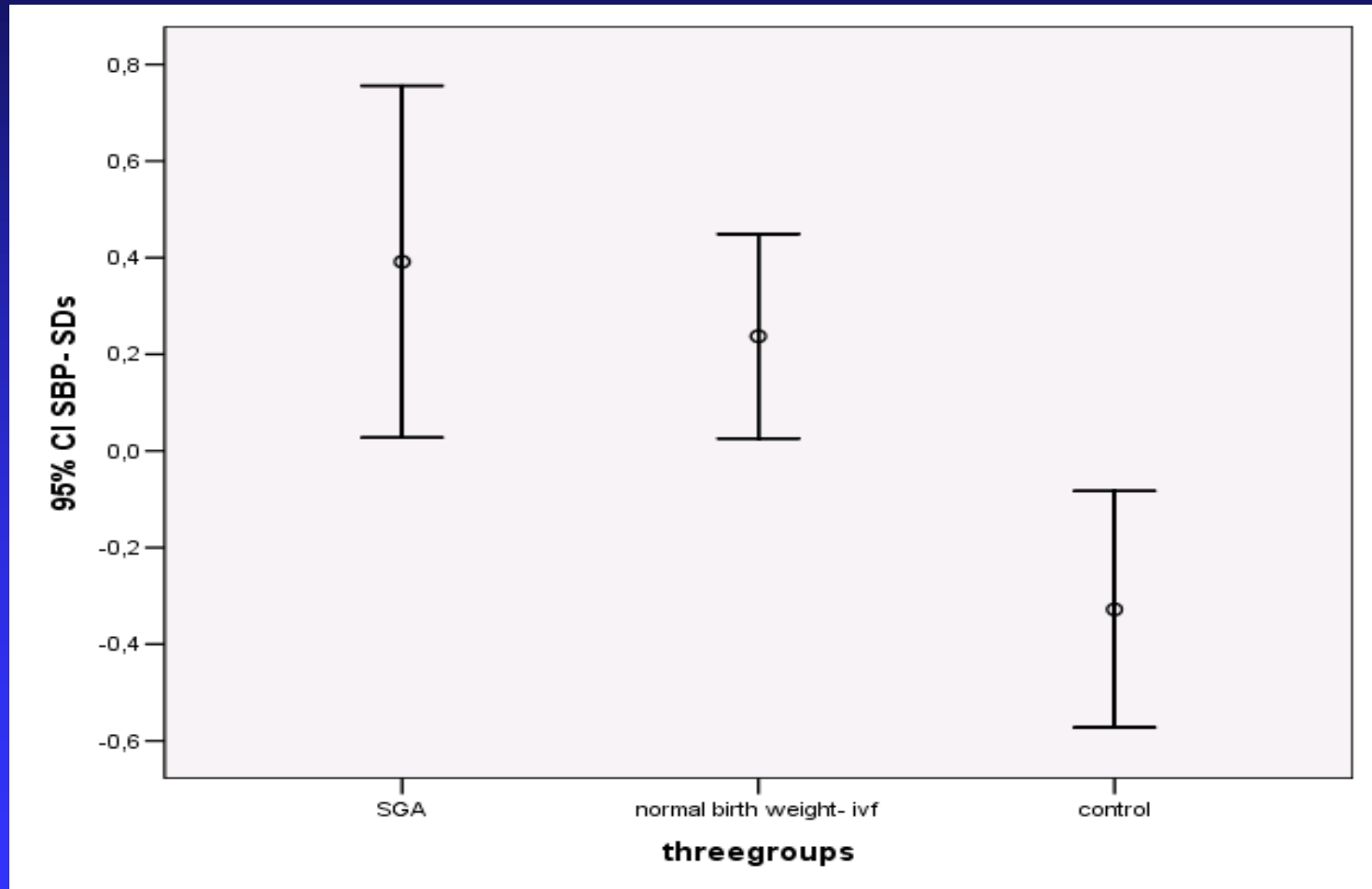


$p < 0.001$



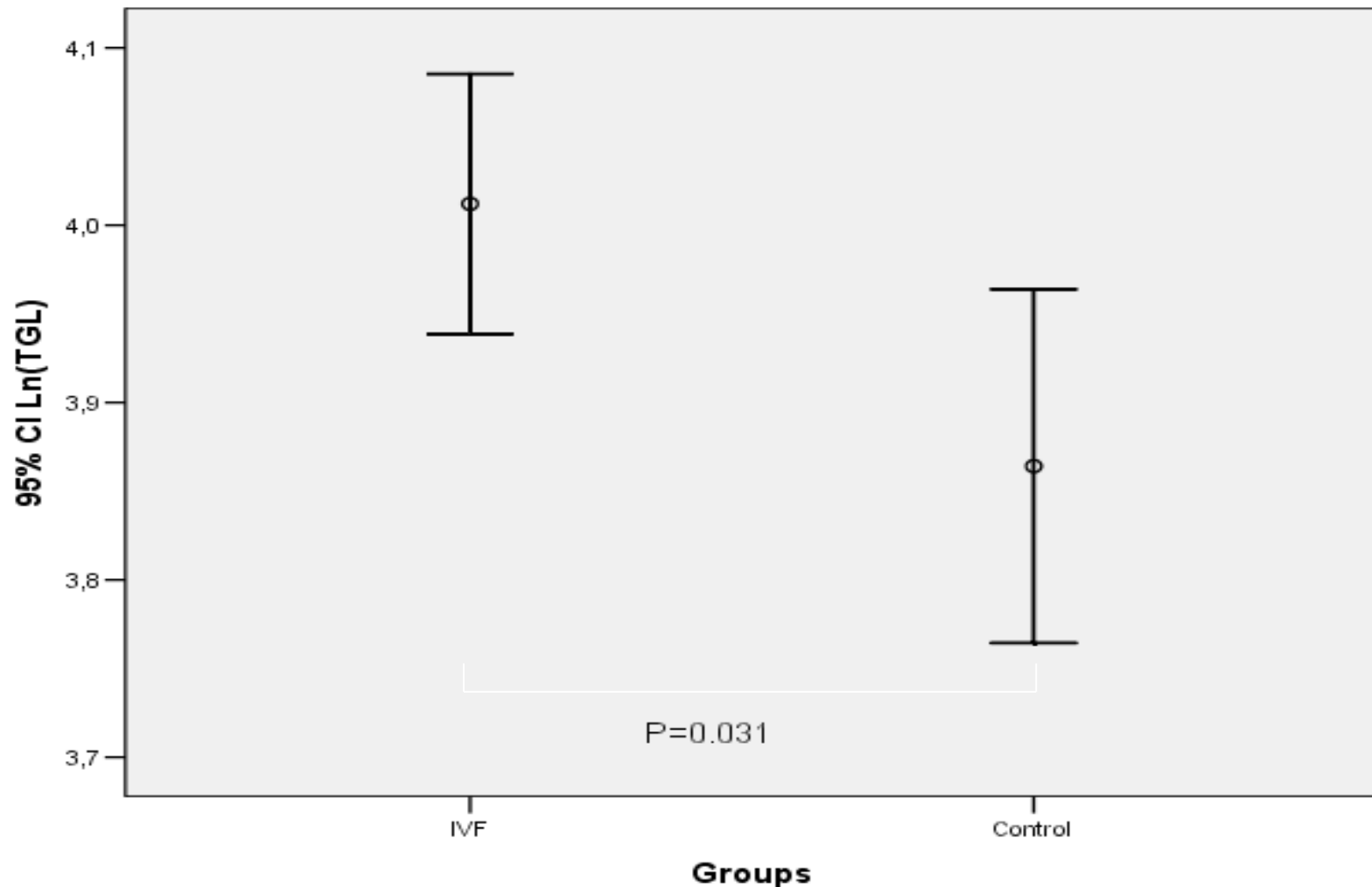
$p < 0.001$

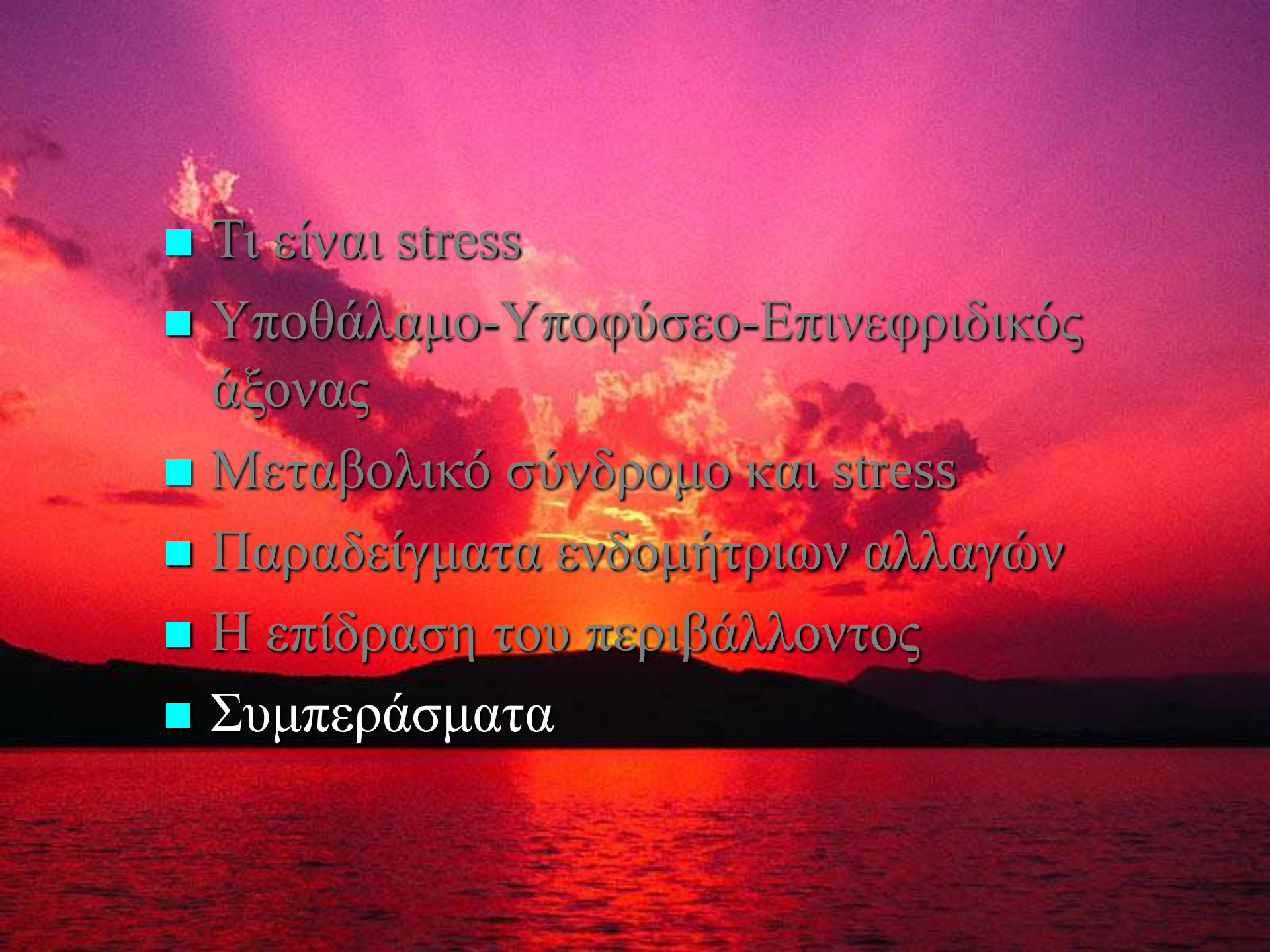
Systolic Blood Pressure Comparison between SGA-IVF, AGA-IVF and controls



Triglycerides

Comparison between IVF and controls



- 
- Τι είναι stress
 - Υποθάλαμο-Υποφύσεο-Επινεφριδικός άξονας
 - Μεταβολικό σύνδρομο και stress
 - Παραδείγματα ενδομήτριων αλλαγών
 - Η επίδραση του περιβάλλοντος
 - Συμπεράσματα