

**Đorđe Marina¹, Miodrag Pavlovic, Božo Trbojević²,
Vera Popović², Nada Kostić¹, Zorica Čaparević¹,
Svetlana Jelić¹, Miloš Žarković²**

SINDROM HRONIČNOG ZAMORA - ZDRAVI, BOLESNI ILI NEŠTO IZMEĐU?

Sažetak: Sindrom hroničnog zamora predstavlja kompleksan poremećaj nejasne etiologije koji dovodi do pojave izraženog umora u trajanju dužem od šest meseci. Ovaj umor je drugačiji od uobičajenog – ne smanjuje se odmaranjem i praćen je redukcijom prethodnih psihofizičkih aktivnosti i određenim brojem nespecifičnih simptoma. Zbog nejasne etiologije ovog poremećaja, naučnici još uvek razmatraju da li je to zaista oboljenje ili ne. Većina stručnjaka prepoznaje ovaj sindrom i prihvata ga kao bolest ukoliko postoji nekoliko udruženih simptoma. U potrazi za etiologijom ovog oboljenja u istraživanjima je ispitivana i funkcija hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine kao najbitnije osovine u regulaciji odgovora na stres. U 19. veku neurolog George Miller Beard je po prvi put okarakterisao zamor, anksioznost, glavobolju, impotenciju, neuralgiju i depresiju pojmom „neurastenija“. Nakon toga je saopšteno još nekoliko pojmova poput mijalgični encefalomijelitis, hronični Epstein-Barr virus sindrom, sindrom hronične mononukleoze, atipični poliomijelitis, epidemijski vaskulitis, postvirusni sindrom zamora, sindrom hroničnog neuroendokrinoimunskog poremećaja tako da je ovaj sindrom nazvan „oboljenjem sa 1000 imena“. Prve informacije u literaturi o poremećaju hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine u sindromu hroničnog zamora pojavile su se počev od 1980. godine. Interesovanje za poremećaj hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine (HPA) osovine u ovom sindromu naglo je poraslo kada je Poteliakhoff 1981. prvi uočio snižene vrednosti kortizola u ovih pacijenata. U to vreme kriterijumi za sindrom hroničnog zamora (chronic fatigue syndrome – CFS) nisu bili jasni ali je ovo otkriće bilo bazično za dalja istraživanja HPA osovine u sklopu ovog sindroma.

Ključne reči: sindrom hroničnog zamora, HPA osovina, kortizol, ACTH test, ITT

¹ Odeljenje endokrinologije, Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“.

² Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS.

A šta je, zapravo, sindrom hroničnog zamora?

Do danas je u literaturi bilo mnogo pokušaja definisanja sindroma hroničnog zamora. Naučnici su 1994. godine konačno uspeali u tome a ova definicija je jednako korisna lekarima koji treba da prepoznaju sindrom i istraživačima koji se bave problemom ovog sindroma. Da bi se došlo do dijagnoze sindroma hroničnog zamora neophodno je zadovoljiti dva kriterijuma:

1. postojanje hroničnog zamora u trajanju od najmanje šest meseci pri čemu su isključeni drugi klinički uzroci zamora;

2. istovremeno postojanje četiri ili više od navedenih simptoma: poremećaj kratkotrajne memorije ili koncentracije, gušobolja, bolno osetljivi limfni čvorovi, bolovi u mišićima, bolovi u zglobovima bez otoka i crvenila, glavobolje novijeg datuma i tipa, neokrepljujući san i iscrpljenost posle napora koja traje duže od 24h.

Treba naglasiti da osim vremenskog uslova od minimum šest meseci ovi simptomima ne smeju prethoditi pojavi hroničnog zamora (1). Centers for Disease Control and Prevention (CDCP) Report je saopštio da je kod 18% pacijenata nađeno prethodno medicinsko stanje koje je verovatno dovelo do hroničnog zamora (1).

Specifičnost ovog sindroma je u tome da se dijagnoza postiže isključivanjem drugih stanja pošto nema patognomoničnih znakova niti dijagnostičkih testova za CFS. Nažalost, nema ni efikasnog lečenja. Ne postoje ubedljivi znaci koji pokazuju da je hronična virusna infekcija uzrok ovom sindromu. Sa druge strane, pacijenti pokazuju visok stepen depresivnosti (oko 60%), emocionalnih simptoma i manjka samouverenosti, iako mnogi autori navode da CFS nije jednostavno maskirana forma depresije ili somatiformnog poremećaja. Čest uzrok zamora u doba adolescencije je akutni post-virusni sindrom, ali nije jasno pod kojim uslovima dolazi do hroniciteta kod određenog broja (2). Longitudinalne studije su pokazale da određen broj osoba sa CFS popravlja svoje simptome, ali većina ostaje funkcionalno ometena nekoliko godina.

Procena zamora? To je bar lako! Strašno sam umoran... ali...

...za početak moramo prihvatiti da je iscrpljenost ili osećaj zamora najčešće normalan osećaj. Kao što Giovannoni navodi "to je subjektivni osećaj umora i iscrpljenosti koji se može odnositi i na fizičke procese (motorika) i na psihičke procese (kognitivni i emocionalni)" (3). Definicija ostaje sporna, proizvoljna ali veoma važna. Zamor i zamorljivost same po sebi nisu patološke. Pojam zamor se odnosi na umor ili nemogućnost održavanja očekivane snage. Zamorljivost je mera koliko lako neko može da se umori. Zamor se prostire na skali od iscrpljenosti posle maratona pa sve do pospanosti koja je praćena produženim razbuđivanjem. Neki autori navode da su "stvaran zamor ... i iscrpljenost značajno različiti pojmovi", ili navode da je "zamor više od iscrpljenosti" i da ukazuje na "patološku iscrpljenost" (4). Ispravnost ovakvih navoda se može dovesti u

pitanje. Čvrsto odbijanje postojanja zamorljivosti ili njegovo olako isticanje određuje na koji način i u kom obliku će se ovaj pojam upotrebiti u upitniku ili od strane pacijenta ili lekara. Da li "iscrpljenost" nagoveštava da je prolazna, fiziološka iscrpljenost atletičara patološka? Pojedini autori navode da je zamor patološki samo ako onesposobljava tj. ako utiče na socijalne, fizičke i profesionalne sposobnosti. Ali ovaj kriterijum, takođe, podrazumeva jak subjektivni momenat u kome pacijent definiše sopstveni prag da li je efekat zamora onesposobljavajući ili ne.

Hipotalamo-hipofizno-nadbubrežna osovina i sindrom hroničnog zamora

Isitivanje HPA osovine u ovom sindromu nosi sa sobom dosta dilema. S obzirom na to da mnoge metode testiranja bazalne i stimulisane endokrine aktivnosti, psihijatrijski komorbiditet i pojavu zamora kao čest simptom mnogih oboljenja, veoma je teško izabrati odgovarajuću grupu pacijenata za endokrinološko testiranje. Povišena koncentracija kortizola u krvi kao čest nalaz u major depresiji može uticati na rezultate studija (5). Takođe, u slučajevima atipične major depresije u kojima je zamor jedan od glavnih simptoma uočena je snižena koncentracija kortizola i poremećaji u HPA osovini (6). Uz to ima studija koje ukazuju na činjenicu da su somatoformni ili panični poremećaji udruženi sa promenama u HPA osovini (7). Dodatni otežavajući momenat prilikom testiranja su udruženi faktori koji mogu uticati na neuroendokrinu funkciju (prethodna ili trenutna upotreba lekova, poremećaj spavanja, potrošnja energije tokom testiranja i trenutni psihosocijalni stresori).

Interesovanje za poremećaj HPA osovine u ovom sindromu naglo je poraslo kada je Poteliakhoff 1981. prvi uočio snižene vrednosti kortizola u ovih pacijenata (8). Tada je ispitivano 25 osoba koji su imali simptome hroničnog zamora bar mesec dana i kod kojih je uočena hipokortizolemija. Iako kriterijumi za CFS u to vreme nisu bili jasni, ovo otkriće je dalo osnov za dalja istraživanja HPA osovine u ovom sindromu. Većina studija HPA osovine ukazuje na smanjeno lučenje kortizola kod jednog broja pacijenata uz određen stepen verovatnoće da je ovo povezano sa simptomima i njihovom perzistencijom. Postoje dokazi i za pojačanu negativnu povratnu spregu i promenu funkcije glukokortikoidnih receptora a neke studije su ukazale na poremećaj odgovora adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola u nekim testovima. Ipak, nema dokaza o uniformnom poremećaju HPA osovine.

Centralni ili periferni poremećaj lučenja hormona u hipotalamo-hipofizno-nadbubrežnoj osovini?

Većito pitanje koje muči istraživače koji se bave problemom CFS je sledeće: da li je problem centralno tj. na nivou hipofize ili je u pitanju periferni poremećaj

tj. onaj na nivou nadbubrežne žlezde? Cilj jednog istraživanja je bio da se detaljnije tokom 24h prati pituitarna i adrenalna rezerva. Specifičnost ove studije bila je u praćenju lučenja hormona u kraćim vremenskim intervalima tokom 24h. U razmatranje je uzimano lučenje ACTH, hormona rasta (growth hormone - GH) i prolaktina (PRL) kao predstavnika sekrecije prednjeg režnja hipofize i kortizola kao predstavnika sekretorne funkcije nadbubrežne žlezde. Profili lučenja su praćeni tokom 24h i to u periodu od 10AM-10PM na po sat vremena i u periodu od 10PM-10AM na po 15 minuta (9). Rezultat istraživanja je pokazao neznatne promene u HPA osovini koja se ogledaju kroz smanjeno lučenje ACTH tokom celog cirkadijalnog ritma i smanjeno lučenje tokom uobičajenog jutarnjeg fiziološkog pika sekrecije ACTH u periodu od 8AM-10AM. Nisu nađene promene u sekreciji GH, PRL i kortizola. Ovo se donekle uklapalo u mišljenje određenih autora koji smatraju da je problem na nivou hipofize i da su pacijenti sa CFS u stanju da izluče dovoljnu količinu kortizola u različitim tipovima stresa ali da na centralnom nivou postoje diskretne promene. U isto vreme ovo istraživanje se ne slaže sa pojedinim rezultatima istraživanja koji su ukazivali na sniženu koncentraciju kortizola ali treba naglasiti da u jedinjoj studiji pored ove koja je pratila koncentraciju kortizola u kraćim vremenskim intervalima tokom 24h takođe nisu nađene značajne promene u koncentraciji kortizola (osim numerički niže koncentracije kortizola izjutra) (10). Dakle, cirkadijalni ritam kortizola, kao najjačeg pokazatelja cirkadijalnog ritma uopšte, bio je vrlo sličan kod CFS i kontrolne grupe ali je uočena značajna razlika u ranijoj akrofazi modelovane cosinor krive u lučenju ACTH (9). Ipak, iz ovog istraživanja se ne može zaključiti da li je ovaj nalaz primarna karakteristika bolesti ili se ona javlja sekundarno, kao posledica dugogodišnje bolesti u CFS.

Nasuprot stavovima iz prethodno nabrojanih studija, sumirani su rezultati merenja 24-časovnog kortizola u urinu u jednom istraživanju i uočene su značajno niže koncentracije kortizola kod pacijenata sa CFS u odnosu na kontrolnu grupu (11). Zanimljiv je i rezultat studije koju su uradili Hamilos i saradnici u kojoj su uočeni smanjeni pikovi lučenja kortizola tokom njegovog cirkadijalnog ritma (12). Demitrack i saradnici su u istraživanju koristili test stimulacije kortikotropin-oslobađajućim hormonom (CRH) i uočili slabiji odgovor ACTH i normalan odgovor kortizola što su objasnili eventualnim poremećajem u sekreciji CRH ili pak smanjenim centralnim odgovorom HPA osovine u CFS (13). Ipak, do sada ne postoje jasna objašnjenja o razlikama u koncentraciji kortizola u ovim istraživanjima jer rezultati u mnogome zavise od načina merenja kortizola (14). Studija koju su uradili Cleare i saradnici pokazala je očuvan odgovor ACTH u testu insulinske hipoglikemije (ITT) i CRH testu a smanjen odgovor kortizola u CRH testu u grupi pacijenata sa CFS (15). Ovi rezultati nisu u skladu sa ranijim nalazima i hipotezom o poremećaju lučenja CRH i smanjenom centralnom odgovoru HPA osovine u CFS, već ukazuju na smanjen odgovor nadbubrežne žlezde na stimulaciju. Uzroke ovako raznolikim rezultatima istraživači nalaze u različitoj metodologiji rada, psihijatrijskom komorbiditetu, upotrebi lekova, vremenu testiranja, razlikama među polovima i dr.

Žarković i saradnici su u cilju otkrivanja uzroka CFS koristili niskodozni (1 µg) ACTH test i ITT. Upoređivali su odgovor pacijenata sa CFS u odnosu na zdravu kontrolnu grupu i grupu pacijenata sa sekundarnom adrenalnom insuficijencijom (sупrimovana HPA osovina zbog hronične terapije kortikosteroidima kod Graves oftalmopatije) (16). Sve tri grupe ispitanika su prošle kroz detaljan lekarski pregled u cilju isključenja eventualnog organskog uzroka njihovog zamora. CFS je dijagnostikovao na osnovu CDC kriterijuma. Ispitanici sa hroničnim zamorom nisu upotrebljavali nikakve medikamente najmanje mesec dana pre testiranja. U ACTH testu je uočena značajno viša koncentracija kortizola u 15. i 30. minutu u kontrolnoj grupi u odnosu na grupu sa hroničnom kortikosteroidnom terapijom. Koncentracija kortizola u CFS grupi se nije statistički značajno razlikovala od ostalih grupa. U ITT je svega nekoliko pacijenata imalo odgovor kortizola preko 500 nmol/l a svega dvoje preko 550 nmol/l. Iz ovih rezultata zaključeno je nekoliko stvari. Prvo, da je odgovor kortizola u CFS pacijenata na ACTH stimulaciju sličan odgovoru pacijenata sa sekundarnom adrenalnom insuficijencijom. Drugo, da u CFS pacijenata postoji heterogeni odgovor u odnosu na različite stimulse. Treće, da postoji neslaganje između kortizolskog odgovora za vreme ACTH i ITT testa (16).

Negativna povratna sprega u hipotalamo-hipofizno-nadbubrežnoj osovini kod pacijenata sa sindromom hroničnog zamora

Cilj studije koju su uradili Gaab i saradnici bio je da se ispita negativna povratna sprega u HPA osovini kod bolesnika sa CFS (17). Pošto je jedan od pretpostavljenih mehanizama nastanka CFS pojačana negativna povratna sprega, ovi naučnici su koristili niskodozni deksametazonski test za koji se pokazalo da je svrsishodan u dijagnostici ovog poremećaja. Test se sastoji iz davanja niskih koncentracija deksametazona od 0.5mg u 23h uveče i merenja koncentracije kortizola u 8h ujutru sledećeg dana. Istraživači su se odlučili za primenu niskodoznog u odnosu na standardni deksametazonski test (davanje 1mg deksametazona po istoj šemi) jer je pokazana veća senzitivnost u razlikovanju supresora od nesupresora kod zdravih pacijenata i onih sa depresijom (18). Ipak, informacija koja se dobija primenom niskodoznog deksametazonskog testa je, izgleda, ograničena na negativnu povratnu spregu u HPA osovini (19). U istraživanju pacijenti koji su ispunili kriterijume za CFS su bili bez lekova (antidepresivi, anksiolitici, antibiotici, antihipertenzivi, steroidi) i laboratorijske analize nisu ukazivale na razlog hroničnog zamora. Eventualne pridružene mentalne bolesti su isključene pregledom psihijatra. Tokom ispitivanja koje je trajalo tri uzastopna dana uzimani su uzorci kortizola odmah po buđenju, 15, 30, 45 i 60 minuta nakon buđenja a potom i u 8h, 11h, 15h i 20h u cilju praćenja cirkadijalnog ritma kortizola u pljuvački. Ispitanici se nisu budili u isto vreme jer, izgleda, vreme buđenja ne utiče na jutarnju koncentraciju slobodnog kortizola (20). Prvog i drugog

dana buđenje je bilo praćeno značajnim porastom slobodnog kortizola u pljuvački kod obe grupe. Posle primene 0.5mg deksametazona, koncentracija slobodnog kortizola se tokom vremena nije statistički značajno razlikovala u odnosu na grupe ispitanika prvog i drugog dana. Ipak, pacijenti sa CFS su imali značajno niže koncentracije kortizola u pljuvački trećeg dana, u odnosu na sličnu koncentraciju prvog i drugog dana u poređenju sa kontrolnom grupom. Površina ispod krive je takođe trećeg dana kod CFS pacijenata bila statistički značajno niža u odnosu na površinu prvog i drugog dana. Što se tiče cirkadijalnog profila, značajne promene u kortizolu su nađene tokom prvog i drugog dana, ali ne i tokom trećeg dana. Po buđenju, pacijenti sa CFS su trećeg dana imali značajno nižu ukupnu koncentraciju kortizola u pljuvački, bez razlika po grupama u prvom i drugom danu. Ovo je bila prva studija koja je saopštila pojavu pojačane supresije HPA osovine u odgovoru na niskodozni deksametazoni test kod pacijenata sa CFS i u bazalnim i u reaktivnim uslovima (17). Dnevni ritam lučenja kortizola je u bazalnim uslovima vrlo sličan kod zdravih i CFS pacijenata ali su nakon primene niske doze deksametazona koncentracije kortizola kod CFS bile statistički značajno niže tokom celog dana testiranja. Ipak, istraživači napominju da nisu uzeli u obzir fazu menstrualnog ciklusa u kojoj su se nalazile žene (od 23 ispitanika bilo je 13 žena) jer je pokazano da žene u lutealnoj fazi pokazuju višu vrednost kortizola u pljuvački kao odgovor na psihosocijalne stresore u poređenju sa ženama u folikularnoj fazi menstruacionog ciklusa (21). Zbog toga bi jedina manjkavost ovog istraživanja bila nepostojanje podatka o fazi menstrualnog ciklusa i mogućem uticaju na koncentraciju kortizola.

Demitrack i saradnici su pretpostavili da u genezi ovog sindroma leži smanjeni suprahipotalamusni nagon i smanjen hipotalamusni odgovor CRH (13). Ipak, na ovaj način bi se očekivala ushodna regulacija pituitarnih CRH receptora i sledstveni pojačan odgovor ACTH na stimulaciju CRH ali u istraživanju se nije došlo do ovakvih rezultata. Scott i saradnici su ukazali na činjenicu da je CFS povezan sa stresom (22). Oni navode da početni stres povišava nivo CRH i dovodi do nishodne regulacije receptora za CRH. Ova nishodna regulacija se, potom, ne oporavlja posle ublažavanja stresa. Ovakvo objašnjenje je slično mehanizmu major depresije pa ostaje nejasno kako u tom slučaju odvojiti ova dva poremećaja. Cleare i saradnici smatraju da je primarni poremećaj na nivou nadbubrežne žlezde (15). Cleare i Wessely su imali hipotezu da hronični stres dovodi do ovakvih simptoma, bilo da je to pod uticajem spoljašnjih ili unutrašnjih faktora (23). Heim i saradnici su kao i neki drugi autori smatrali da se može povući paralela između endokrinih nalaza u CFS i u određenom broju drugih bolesti kao što su posttraumatski stres poremećaji, sezonski afektivni poremećaji i atipična depresija (24). Ovakvi nalazi bi mogli biti nespecifični marker vulnerabilnosti na ova stanja. Pošto nijedno istraživanje ne može objasniti tačan uzrok poremećaja, i ovi autori smatraju se da ne postoji univerzalno objašnjenje kod promena u HPA osovini.

Arginin-vazopresin (antidiuretski hormon) i sindrom hroničnog zamora

U cilju razjašnjenja promena u HPA osovini naučnici su želeli da vide rezultat primene testa arginin-vazopresinom (AVP). AVP deluje sinergistički sa CRH u cilju oslobađanja ACTH (25). Odgovor ACTH na AVP je zavisian od centralnih koncentracija CRH jer je ovaj odgovor potenciran koadministracijom na dozno-zavisian način i varira poput cirkadijalnih promena hipotalamusnog CRH (26). Postoje hipoteze o poremećaju sekrecije AVP ili o poremećaju na nivou njihovih receptora. Scott i saradnici su smatrali da deficit u AVP može doprineti oslabljenom ACTH odgovoru koji se viđa u egzogenoj stimulaciji CRH (25). Isti autori su upotreбили dezmozopresin (DDAVP) koji je analog AVP na dva načina: samostalno i u koadministraciji sa CRH (27). Uočen je snižen odgovor ACTH i kortizola kod CFS pacijenata. DDAVP nije imao izražene efekte u obe grupe. Međutim, zajednička primena 10 μ g DDAVP u bolusu je bila u mogućnosti da normalizuje ovaj efekat tako da i CFS i zdrave kontrole imaju isti odgovor ACTH. Smatrali su da je ovaj rezultat posledica ushodne regulacije receptora za AVP na hipofizu u CFS.

Dehidroepiandrosteron, njegov sulfat i sindrom hroničnog zamora

Dehidroepiandrosteron (DHEA) i njegov sulfat (DHEA-S) su poznati kao prekursori seksualnih steroida ali osim toga imaju i druge funkcije u organizmu poput uticaja na memoriju, depresiju i spavanje. Smatra se da CFS može biti udružen sa umerenim nedostatkom koncentracije DHEA(-S). Zbog toga su naučnici došli na ideju o ispitivanju bazalnih koncentracija DHEA(-S), odnosa kortizol/DHEA i odgovora DHEA na stimulaciju CRH. Skorašnje studije su pokazale određen benefit od supstitucije niskim dozama hidrokortizona u smanjenu osećaja zamora u CFS. Zbog toga su naučnici istraživali ove parametre pre i nakon oralne primene niskih doza hidrokortizona (28). U te svrhe merene su koncentracije DHEA, DHEA-S i kortizola kod 16 pacijenata sa CFS bez prisustva depresije i kod 16 osoba u kontrolnoj grupi. Nakon primene CRH od 1g/kg merene su koncentracije DHEA u 0., 30. i 90. minutu. Kod pacijenata sa CFS, CRH test je ponovljen u dva navrata nakon primene 5-10mg hidrokortizona per os u trajanju od mesec dana. Bazne koncentracije DHEA su bile više kod pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom dok razlika nije uočena u koncentraciji DHEA-S. Veće vrednosti DHEA bile su povezane sa većim skorom simptoma. Bazalne koncentracije kortizola su bile više kod pacijenata tako da se odnos kortizol/DHEA nije razlikovao kod pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu. Koncentracije DHEA i DHEA-S bile su niže kod pacijenata nakon terapije hidrokortizonom. Uočen je jači odgovor DHEA na primenu CRH kod pacijenata nakon terapije hidrokortizonom ali to nije bilo u domenu statističke značajnosti. Ipak, pacijenti koji su nakon kortikosteroidne terapije imali manji skor zamora pokazali su statistički značajno naglašen

odgovor DHEA na primenu CRH. Istraživači su zaključili da je koncentracija DHEA povišena kod CFS pacijenata, da je u korelaciji sa stepenom simptomatologije u CFS i da hidrokortizonska terapija dovodi do smanjenja koncentracije DHEA u granice normale i do pojačanog odgovora DHEA na CRH, koji je najizraženiji kod pacijenata sa dobrim odgovorom na kortikosteroidnu terapiju (28).

U jednoj studiji koja je urađena u Japanu kod pacijenata sa CFS uočena je snižena koncentracija DHEA-S koji se dovodi u vezu sa raznim psihofiziološkim fenomenima (29). Zato ovi naučnici smatraju da se nedostatak ovog sulfata može dovesti u vezu sa neuropsihijatrijskim simptomima pacijenata sa CFS.

Osovina hormona rasta

Ideja o ispitivanju GH u CFS potiče iz više izvora. Prvo, postoji sličnost sa fibromijalgijom u kojoj je niska koncentracija GH povezana sa poremećajem spavanja i bolovima u mišićima (30). Utvrđena je i veza između nedostatka GH kod odraslih i određenih simptoma poput zamora i mijalgije (31). U nekim studijama sa CFS pacijentima uočena je niža koncentracija GH, insulinu-sličnog faktora (insulin-like growth factor 1 (IGF-1)) i IGF-2 (32) dok u drugim ovi rezultati nisu potvrđeni (33). Tako je studija koju su uradili Allain i saradnici uočila smanjen odgovor GH u ITT (34) dok u studiji koju su uradili Berwaerts i saradnici ovo nije bilo viđeno (35). Urađena je i jedna veća studija na 37 pacijenata sa CFS i isto toliko kontrola i u ovom slučaju nije bilo značajnih promena ni u bazalnim koncentracijama GH a promena nije bilo ni u dinamskim testovima (36). Druga studija je rađena na još većem broju pacijenata i nešto manjem broju ljudi u kontrolnoj grupi u kontekstu ispitivanja bazalnih koncentracija i onih u dinamskom testu a rađen je i klonidinski test (37). U odnosu na prethodnu studiju ovde je viđena snižena koncentracija GH tokom noći i snižen odgovor GH u ITT kod pacijenata sa CFS. Ipak, nije bilo značajnijih promena u koncentraciji IGF a odgovor GH u drugim testovima bio je normalan. Nedostatak ovih studija je u tome što nije jasno odvojena podgrupa pacijenata koji su mogli imati fibromijalgiju a kod kojih se takođe viđa poremećaj u lučenju GH i koji često ispunjavaju kriterijume za CFS. Takođe je neophodno sa sigurnošću isključiti eventualno postojanje depresije (37). Sveukupno, nedovoljno je dokaza koji bu ukazali da GH igra glavnu ulogu u simptomatologiji CFS.

Neophodnost multidisciplinarnog pristupa problemu hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine

Sindrom hroničnog zamora i dalje predstavlja neku vrstu enigme u medicini. Pošto još uvek nije poznata etiologija ovog oboljenja, najvažnija pitanja za buduća istraživanja su sledeća:

1. Kada nastaju promene u HPA osovini?
2. Da li su promene u HPA osovini umešane u genezu CFS nakon drugih precipitirajućih faktora?
3. Da li postoji podgrupa pacijenata sa CFS koji imaju promene u HPA osovini a da nisu otkriveni u dosadašnjim kohortnim studijama?

Malo je verovatno da postoji uniformna promena u HPA osovini u CFS. Zato se smatra da u etiologiji izmena HPA osovine leži multifaktorijalnost. Zbog toga je neophodno da se u samom pristupu istraživanju HPA osovine bez izuzetka vodi računa o potencijalnom prisustvu pridružujućih faktora koji mogu na razne načine uticati na promene u HPA osovini (14). Zbog toga istraživači predlažu da se u budućnosti kod ovih pacijenata ispituje struktura sna, fizička aktivnost, neuroendokrini parametri, da se uradi detaljan psihijatrijski pregled, da se testiraju pacijenti u određenim fazama bolesti (akutni, subakutni, hronični oblik zamora), da se naprave prospektivne kohortne studije, da se utvrde prethodni događaji u životu pacijenta koji su mogli imati uticaja na HPA osovinu (npr. zlostavljanje u detinjstvu), da se ima tačna informacija o upotrebi određenih lekova uključujući i one koji se ne izdaju na recept, da se ima informacija o načinu ishrane i stepenu izloženosti stresu koji može uticati na HPA osovinu. Upravo heterogenost ovih pridružujućih faktora može imati uticaj na raznolike rezultate u dosadašnjim istraživanjima. Zato autor jednog od istraživanja predlaže da se ispitivanju pristupi u nekoj od faza bolesti: akutna, subakutna i hronična faza zamora (38). Na taj način bi se mogli otkriti predisponirajući, precipitirajući i održavajući faktori za nastanak CFS tokom biopsihosocijalnog kontinuuma.

LITERATURA

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121:953–959.
2. Wessely S. The neuropsychiatry of chronic fatigue syndrome. *Ciba Found Symp* 1993; 173: 212–229.
3. Giovannoni G. Multiple sclerosis-related fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 2–3.
4. Barnett R. Fatigue. *The Lancet* 2005; 366:1.
5. Dinan TG. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br J Psychiatry* 1994; 164(3):365-71.
6. Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP. Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771:716-29.
7. Abelson JL, Curtis GC. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder. 24-hour secretion of corticotropin and cortisol. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(4):323-31.

8. Poteliakhoff A. Adrenocortical activity and some clinical findings in acute and chronic fatigue. *J Psychosom Res* 1981; 25(2):91-5.
9. Di Giorgio A, Hudson M, Jerjes W, Cleare AJ. 24-hour pituitary and adrenal hormone profiles in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2005; 67(3):433-40.
10. Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC et al. Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 2004; 18(4):314-25.
11. Cleare AJ, Blair D, Chambers S, Wessely S. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158:641-643.
12. Hamilos DL, Nutter D, Gershtenson J et al. Core body temperature is normal in chronic fatigue syndrome. *Byol Psihijatrij* 1998; 43:293-302.
13. Demitrack M, Dale J, Straus S et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(6):1224-34.
14. Cleare AJ. The Neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24(2):236-252.
15. Cleare AJ, Miell J, Heap E et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3545-54.
16. Žarković M, Pavlović M, Pokrajac-Simeunović A et al. Disorder of adrenal gland function in chronic fatigue syndrome. *Srp Arh Celok Lek* 2003; 131(9-10):370-4.
17. Gaab J, Hüster D, Peisen R et al. Low-dose dexamethasone suppression test in chronic fatigue syndrome and health. *Psychosom Med* 2002; 64(2):311-8.
18. Hunt GE, O'Sullivan BT, Johnson GF, Cateson ID. Effect of high plasma dexamethasone levels on DST sensitivity: dose-response study in depressed patients and controls. *Psychiatry Res* 1991; 36(2):209-22.
19. Ebrecht M, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer D et al. Tissue specificity of glucocorticoid sensitivity in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10):3733-9.
20. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* 1997; 61(26):2539-49.
21. Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 1999; 61(2):154-62.
22. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97(6):450-7.
23. Cleare AJ, Wessely SC. Chronic fatigue syndrome: a stress disorder? *Br J Hosp Med* 1996; 55(9):571-4.
24. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25(1):1-35.

25. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97(6):450-7.
26. Salata RA, Jarrett DB, Verbalis JG, Robinson AG. Vasopressin stimulation of adrenocorticotropin hormone (ACTH) in humans. In vivo bioassay of corticotropin-releasing factor (CRF) which provides evidence for CRF mediation of the diurnal rhythm of ACTH. *J Clin Invest* 1988; 81(3):766-74.
27. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Desmopressin augments pituitary-adrenal responsiveness to corticotropin-releasing hormone in subjects with chronic fatigue syndrome and in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1999; 45(11):1447-54.
28. Cleare AJ, O'Keane V, Miell JP. Levels of DHEA and DHEAS and responses to CRH stimulation and hydrocortisone treatment in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(6):724-32.
29. Kuratsune H, Yamaguti K, Sawada M et al. Dehydroepiandrosterone sulfate deficiency in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med* 1998; 1(1):143-6.
30. Parker AJR, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001; 31:1331– 1345.
31. Wallymahmed ME, Foy P, MacFarlane IA. The quality of life of adults with growth hormone deficiency: comparison with diabetic patients and control subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:333–338.
32. Allain TJ, Bearn JA, Coskeran P et al. Changes in growth hormone, insulin, insulinlike growth factors (IGFs), and IGF-binding protein-1 in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1997; 41:567–573.
33. Ottenweller JE, Sisto SA, McCarty RC, Natelson BH. Hormonal responses to exercise in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 2001; 43:34–41.
34. Allain TJ, Bearn JA, Coskeran P et al. Changes in growth hormone, insulin, insulinlike growth factors (IGFs), and IGF-binding protein-1 in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1997; 41:567–573.
35. Berwaerts J, Moorkens G, Abs R. Secretion of growth hormone in patients with chronic fatigue syndrome. *Growth Horm IGF Res* 1998; 8:127–129.
36. Cleare AJ, Sookdeo SS, Jones J, O'Keane V, Miell JP. Integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor system is maintained in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1433–1439.
37. Moorkens G, Berwaerts J, Wynants H, Abs R. Characterization of pituitary function with emphasis on GH secretion in the chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:99–106.
38. Cleare AJ. The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(2):55-9.