

Νευροενδοκρινικές προσαρμογές στο βαρέως πάσχοντα

Δήμητρα Α. Βασιλειάδη

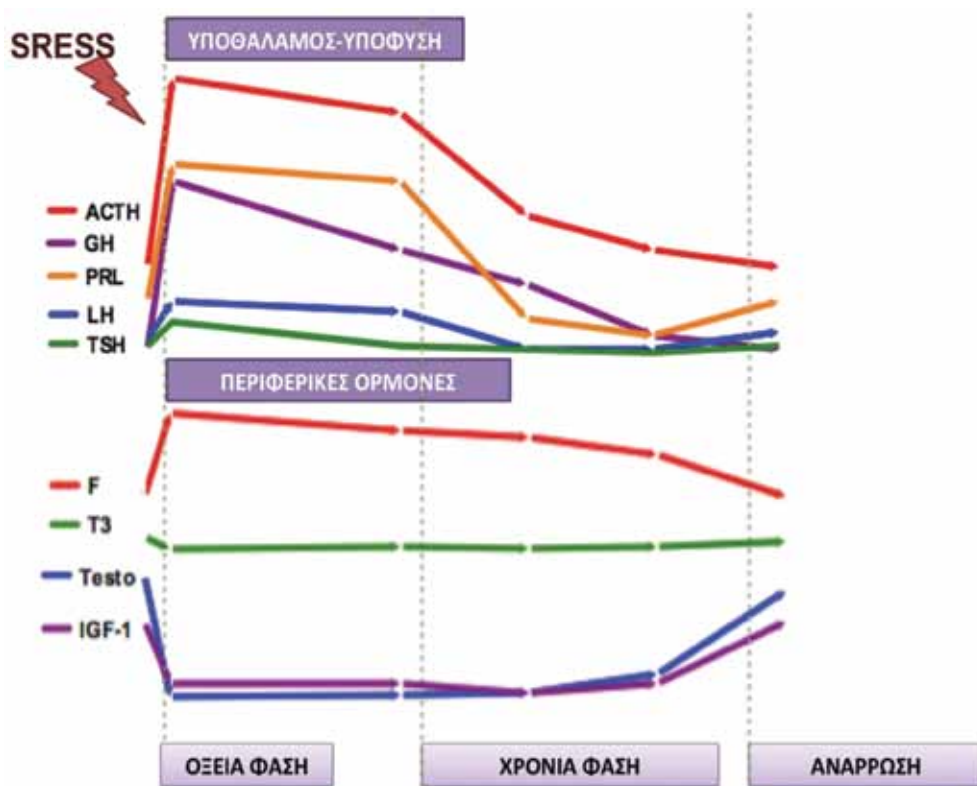
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι σημαντικές πρόοδοι στην εντατική φροντίδα των βαρέως πασχόντων, συμπεριλαμβανομένων τόσο των νεότερων φαρμακευτικών σκευασμάτων και διαγνωστικών μεθόδων όσο και τη χρήση μηχανημάτων υψηλής τεχνολογίας, έχουν ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση στην άμεση αλλά και παρατεταμένη επιβίωση των ασθενών που έχουν εκτεθεί σε βλαπτικούς παράγοντες που θα ήταν άμεσα θανατηφόροι σε προηγούμενες εποχές. Οι παρατηρούμενες βιολογικές μεταβολές κατά την οξεία φάση της κριτικής νόσου θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως προσαρμοστικές και ενδεχομένως ευεργετικές για τον πάσχοντα αντανακλώντας την προσπάθεια για μείωση των μεταβολικών αναγκών και των ενεργειακών δαπανών. Όμως, ασθενείς που θα είχαν αποβιώσει χωρίς την υποστηρικτική θεραπεία, παραμένουν στη ζωή για μεγάλο χρονικό διάστημα και συχνά εισέρχονται σε μια χρόνια φάση κατά την οποία εξακολουθούν να εξαρτώνται από την εξωτερική υποστήριξη των ζωτικών τους όργανων. Ο ανθρώπινος οργανισμός όμως, δεν έχει αναπτύξει μηχανισμούς αντιμετώπισης αυτής της φάσης, δεδομένου ότι πριν μερικές δεκαετίες δεν επιβίωνε υπό παρόμοιες συνθήκες. Ως εκ τούτου οι μεταβολές που παρατηρούνται στη χρόνια φάση διαφοροποιούνται από τις αντίστοιχες της οξείας φάσης και ενδεχομένως παύουν να είναι ευεργετικές αλλά συμβάλλουν στην αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα^{1,2}. Οι ασθενείς που είναι σε κρίσιμη κατάσταση για περισσότερο από μερικές ημέρες, έχουν ιδιαίτερα αυξημένη τόσο την άμεση όσο και την όψιμη θνησιμότητα. Η όψιμη θνησιμότητα αποδίδεται πρωτίστως στην αποτυχία πολλών οργανικών συστημάτων (πολυοργανική ανεπάρκεια) και στην ευπάθεια σε λοιμώδεις παράγοντες (ανοσοπαράλυση), και λιγότερο στον τύπο ή τη σοβαρότητα της αρχικής νόσου. Η παρατεταμένη φάση της “κριτικής κατάστασης” χαρακτηρίζεται από υπερκαταβολισμό, παρά την παρεντερική διατροφή, που οδηγεί σε σημαντική απώλεια της μυϊκής μάζας του σώματος με σχετική διατήρηση του λιπώδους ιστού. Συνέπεια είναι η έντονη καταβολή, η ευπάθεια στις λοιμώξεις λόγω διαταραχής της ανοσίας, και ταυτόχρονα ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης του συνδρόμου υπερβολικής συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS) και διαταραχών της πήξης,

παράγοντες που αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Το ενδοκρινικό σύστημα με κύριο πρωταγωνιστή τον άξονα υποθαλάμου-προσθίου λοβού της υπόφυσης διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της μεταβολικής και ανοσολογικής ομοιόστασης³. Ο υποθάλαμος και η υπόφυση ρυθμίζουν τόσο την έκκριση ορμονών που ανήκουν στις ονομαζόμενες ορμόνες του stress, όπως η κορτιζόλη, η αυξητική ορμόνη και η προλακτίνη, και οι οποίες αυξάνονται οξέως σε οποιοδήποτε οξύ σωματικό ή και ψυχολογικό stress με στόχο την καταλληλότερη απάντηση του οργανισμού στο βλαπτικό ερέθισμα, όσο και την έκκριση αναβολικών ορμονών, όπως η T_3 και η τεστοστερόνη, που μειώνονται σε καταστάσεις stress με στόχο τη μείωση της ενεργειακής δαπάνης για λειτουργίες όπως ο αναβολισμός και η αναπαραγωγή που δεν είναι άμεσα ζωτικής σημασίας σε επικίνδυνες για τη ζωή καταστάσεις.

Είναι πλέον σαφές ότι οι νευροενδοκρινικές απαντήσεις διαφέρουν σημαντικά μεταξύ της οξείας και της παρατείνουσας χρόνιας φάσης σε βαρέως πάσχοντες¹ (Σχήμα 1). Η πλήρης κατανόηση της παθοφυσιολογίας αυτών των μεταβολών είναι ζωτικής σημασίας ώστε να γνωρίζουμε ποιές αποτελούν φυσιολογικό ή προστατευτικό μηχανισμό του οργανισμού και για τις οποίες δεν χρειάζεται παρέμβαση και ποιές



Σχήμα 1. Διαταραχές στην οξεία και χρόνια φάση σε βαρέως πάσχοντες.

είναι παθολογικές και χρήζουν αντιμετώπισης. Να σημειωθεί όμως ότι ένα πρόβλημα στις μελέτες που αφορούν αυτούς τους ασθενείς είναι η μεγάλη ετερογένεια των υποκείμενων νοσημάτων και των χορηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως η ντοπαμίνη μεταξύ άλλων, που επηρεάζουν σημαντικά τις ορμόνες του προσθίου λοβού της υπόφυσης και ως εκ τούτου δυσχεραίνουν την ακριβή κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μεταβολών⁴.

2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΤΡΟΠΟΥ ΑΞΟΝΑ

Η TRH, που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο, διεγείρει τα θυρεοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης ώστε να παράγουν TSH, η οποία, με τη σειρά της, ρυθμίζει τη σύνθεση και την έκκριση των ορμονών του θυρεοειδούς αδένου. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς με τη σειρά τους ασκούν αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση τόσο στην TRH όσο και στην TSH.

Ο περιφερικός μεταβολισμός των θυρεοειδικών ορμονών είναι εξαιρετικής σημασίας για την ανά ιστό δράση τους. Ο θυρεοειδής παράγει κυρίως T_4 (90%), και πολύ λιγότερο T_3 (10%) που είναι η κύρια βιολογικά δραστική ορμόνη. Αυτή παράγεται κυρίως ενδοκυττάρια στους ιστούς από την περιφερική μετατροπή της T_4 σε T_3 με τη δράση της αποϊωδινάσης τύπου 2 (D2). Η αποϊωδινάση τύπου 3 (D3) απενεργοποιεί την T_4 μέσω μετατροπής της σε T_2 ή rT_3 ενώ η αποϊωδινάση τύπου 1 (D1) μπορεί να καταλύσει και τις δύο αντιδράσεις. Έτσι οι αποϊωδινάσες είναι ένζυμα υπεύθυνα για την περιφερική ρύθμιση της δράσης των θυρεοειδικών ορμονών μέσω της μετατροπής τους προς ενεργείς ή ανενεργές μορφές. Επιπλέον παράγοντες που καθορίζουν την περιφερική δράση των θυρεοειδικών ορμονών είναι οι δεσμευτικές πρωτεΐνες του αίματος που έχουν ουσιαστικό ρόλο στην ποσότητα των θυρεοειδικών ορμονών που φθάνει στους ιστούς, καθώς και η παρουσία μονοκαρβοξυλικών υποδοχέων (monocarboxylate transporter- MCT) που είναι υπεύθυνοι για την πρόσληψη των θυρεοειδικών ορμονών από τα κύτταρα⁵. Οι δεσμευτικές πρωτεΐνες είναι κυρίως η TBG (thyroxine-binding globulin), η τρανσθυρετίνη (thyroxine-binding prealbumin- TBPA) και η αλβουμίνη. Δεσμεύουν το μεγαλύτερο μέρος των θυρεοειδικών ορμονών ώστε μόνο το 0.03% της ολικής T_4 και το 0.3% της ολικής T_3 να κυκλοφορεί ελεύθερο. Η πρόσληψη των θυρεοειδικών ορμονών από τα κύτταρα γίνεται κυρίως μέσω των μονοκαρβοξυλικών υποδοχέων MCT8 και MCT10.

2.1. Διαταραχές κατά την οξεία φάση σε βαρέως πάσχοντες

Αυτό που παρατηρείται άμεσα σε ασθενείς με σοβαρή σωματική καταπόνηση είτε πρόκειται για παθολογική κατάσταση είτε για το stress ενός χειρουργείου είναι η μείωση της T_3 και η αύξηση των επιπέδων της rT_3 που αποδίδονται σε ταχεία τροποποίηση της περιφερικής μετατροπής της T_4 ⁵. Αυτή η μεταβολή συμβαίνει ταχύτατα, σε περίπτωση χειρουργείου ήδη από την αναισθησία, και διατηρείται μέχρι την ανάρρωση. Η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από την ανεύρεση χαμηλής T_3 χωρίς συνοδό αύξηση της TSH και είναι γνωστή από πολλές δεκαετίες ως "σύνδρομο χαμηλής T_3 " ή "σύνδρομο του νοσούντος ευθυρεοειδικού"⁶. Σε πολύ σύντομο διάστημα (πρώτες ώρες) παρατηρείται μία μικρή αύξηση της TSH και της T_4 που επανέρχονται σε φυσιολογικά ή και χαμηλά επίπεδα εφόσον ο ασθενής εξακολουθεί να είναι σε πολύ

βαρείά κατάσταση. Τα χαμηλά επίπεδα παραμένουν όσο συνεχίζεται η ασθένεια και μάλιστα είναι χαμηλότερα όσο βαρύτερη είναι η κλινική κατάσταση του ασθενούς, έχουν δε συσχετισθεί και με τη θνησιμότητα⁷. Εκτός όμως από τις περιφερικές μεταβολές υπάρχουν και κεντρικές διαταραχές, όπως κατάργηση της νυχτερινής αιχμής της TSH, με διατήρηση όμως της απαντητικότητας της TSH στη χορήγηση TRH⁸.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην οξεία πτώση της T_3 στους βαρέως πάσχοντες δεν είναι απόλυτα γνωστοί. Οι ιδιαίτερα αυξημένες κυτοκίνες έχουν προταθεί ως βασικοί αιτιολογικοί παράγοντες, αλλά σε πειραματική πρόκληση ενδοτοξιναιμίας σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα της IL1α δεν είχε επίδραση στις παρατηρούμενες μεταβολές των θυρεοειδικών ορμονών⁹. Η μείωση των δεσμευτικών πρωτεϊνών των θυρεοειδικών ορμονών, κυρίως της αλβουμίνης και της TBG, μέσω αποδόμησής της από πρωτεάσες, συμβάλλει στις παρατηρούμενες χαμηλές συγκεντρώσεις ολικής T_3 . Η μειωμένη μετατροπή της T_4 σε T_3 σε ένα βαθμό οφείλεται και σε μειωμένη μεταφορά της σε ιστούς που περιέχουν D2 αποϊωδινάση, όπως είναι το ήπαρ, ώστε να μεταβολισθεί σε T_3 . Αυτή η μεταφορά φαίνεται ότι αφενός αναστέλλεται από παράγοντες όπως τα υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης και ελεύθερων λιπαρών οξέων που παρατηρούνται σε βαρέως πάσχοντες, αφετέρου όμως ενδέχεται να οφείλεται και σε εξάντληση της ATP του ήπατος¹⁰. Επίσης, αν και θεωρητικά η μείωση της έκφρασης των μεταφορέων MCT8 and MCT10 θα μπορούσε να συμβάλλει στις παρατηρούμενες διαταραχές, κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώθηκε από πειραματικά δεδομένα από τα οποία αντίθετα, παρατηρείται στην παρατεταμένη φάση σε βαρέως πάσχοντες αύξηση της έκφρασης αυτών των μεταφορέων συγκριτικά με την οξεία κατάσταση¹¹.

2.2. Διαταραχές κατά τη χρόνια φάση σε βαρέως πάσχοντες

Εφόσον η βαρείά κατάσταση παραταθεί παρατηρούνται επιπλέον διαταραχές που χαρακτηρίζονται από κεντρική καταστολή του άξονα TRH-TSH-θυρεοειδικές ορμόνες. Έτσι, η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από μείωση των εκκριτικών ώσεων της TSH με αποτέλεσμα μειωμένη απελευθέρωση των ορμονών του θυρεοειδούς όπως προκύπτει από την άμεση συσχέτιση των επιπέδων της T_3 με τη μειωμένη έκκριση της TSH¹². Εργαστηριακά παρατηρούνται χαμηλή T_3 , αυξημένα επίπεδα rT_3 και πτώση των επιπέδων T_4 . Η πτώση της T_4 θεωρείται ότι υποδηλώνει βαρύτερη διαταραχή με δυσμενή πρόγνωση καθώς συνοδεύεται από ιδιαίτερα αυξημένη θνησιμότητα κατά 50% περίπου για επίπεδα T_4 κάτω από 4μg/dl και 80% για επίπεδα T_4 κάτω των 2μg/dl⁷. Στη φάση αυτή, τα επίπεδα της TBG επανέρχονται σχεδόν στα φυσιολογικά, οπότε πλέον δεν φαίνεται να συμμετέχουν οι διαταραχές των δεσμευτικών πρωτεϊνών στην πτώση της ολικής T_4 . Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι αλλαγές στον περιφερικό μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών, με μειωμένη δραστηριότητα της D1 και αυξημένη δραστηριότητα της D3, είναι το αποτέλεσμα και όχι η αιτία της χαμηλής T_3 ενώ από βιοψίες μυών σε χρόνιους βαρέως πάσχοντες φαίνεται ότι αυξάνεται η δραστηριότητα της D2, ενδεχομένως ως αντιρροπιστικός μηχανισμός διατήρησης ικανοποιητικών επιπέδων T_3 σε ιστικό επίπεδο¹³. Προς αυτήν την κατεύθυνση είναι και η παρατηρούμενη αύξηση της έκφρασης των μεταφορέων MCT8 and MCT10 στην παρατεταμένη φάση σε βαρέως πάσχοντες.

Έτσι στη χρόνια φάση, σε αντίθεση με την οξεία φάση, οι κεντρικοί μηχανισμοί διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο στις παρατηρούμενες διαταραχές των θυρεοειδικών ορμονών. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται η αλλαγή στο set-point της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, και η μειωμένη ικανότητα των θυρεοτρόπων να συνθέσουν TSH, όπως προκύπτει από την παρατηρούμενη ανεπαρκή διέγερση της TSH μετά χορήγηση TRH. Σύμφωνα με όλες τις ενδείξεις φαίνεται ότι πρόκειται για υποθαλαμική διαταραχή καθώς έχει δειχθεί δραματικά μειωμένη δραστηριότητα των υποθαλαμικών νευρώνων του παρακοιλιακού πυρήνα ως προς την έκκριση TRH^{14,15}. Επιπλέον, η συνεχής έγχυση TRH σε συνδυασμό με GHRP-2 αποκαθιστά την παλμική έκκριση της TSH και της αυξητικής ορμόνης, καθώς και φυσιολογικά επίπεδα T_4 και T_3 , χωρίς να επηρεάζει τα επίπεδα της rT_3 ¹. Πώς ακριβώς προκαλείται η υποθαλαμική διαταραχή παραμένει αδιευκρίνιστο. Πιθανότατα πρόκειται για πολυπαραγοντικό φαινόμενο. Στην παρατεινόμενη βαρεία νόσηση τα επίπεδα των κυτταροκινών είναι αρκετά χαμηλότερα και έτσι δεν φαίνεται να εμπλέκονται σημαντικά στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των παρατηρούμενων διαταραχών. Η ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών είναι συχνή στους βαρέως πάσχοντες και η νηστεία είναι γνωστό ότι προκαλεί καταστολή της έκκρισης του TRH, πιθανά μέσω μεταβολών της λεπτίνης. Η λεπτίνη μπορεί να έχει άμεση επίδραση στους νευρώνες που παράγουν TRH¹⁶ αλλά και έμμεση μέσω επίδρασης στην παραγωγή POMC και NPY/AGRP. Έτσι θα μπορούσαν τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης που παρατηρούνται σε καταστάσεις νηστείας να αναστέλλουν την α-MSH και να αυξάνουν το NPY και το AGRP με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκκριση TRH. Ενδεχομένως η λεπτίνη να έχει και περιφερική δράση στις αποϊωδινάσες¹⁷. Σε πρόσφατη μελέτη παρατεινόμενης βαρείας νόσησης σε κουνέλια, η χορήγηση παρεντερικής διατροφής είχε ως αποτέλεσμα να μη συμβεί η αναμενόμενη πτώση της T_3 . Η σχετική αυτή αύξηση της T_3 που παρατηρήθηκε με την παρεντερική διατροφή συγκρινόμενη με τη χορήγηση διαλύματος dextrose, συνδυάστηκε με αντίστοιχη αύξηση της λεπτίνης αλλά και της D1 καθώς και μείωση της D3¹⁸. Φαίνεται όμως ότι έχουν σημαντικό ρόλο και οι συνυπάρχουσες διαταραχές σε άλλες ορμόνες, όπως η αυξητική ορμόνη, η σωματοστατίνη και η κορτιζόλη¹⁹ αλλά και η χορήγηση φαρμάκων με σημαντική επίδραση στην υποθαλαμο-υποφυσιακή λειτουργία, όπως η ντοπαμίνη(20). Ο άξονας της αυξητικής ορμόνης επίσης φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στη θυρεοειδική λειτουργία. Η απάντηση της TSH στη χορήγηση TRH σε βαρέως πάσχοντες αποκαθίσταται αν συγχορηγηθεί εκκριταγωγό της αυξητικής ορμόνης (GHS) και επιπλέον η συγχορήγηση TRH και GHRP-2 προκαλεί αύξηση των επιπέδων TSH, T_4 και T_3 ενώ ταυτόχρονα παρεμποδίζει την αύξηση της rT_3 υποδηλώνοντας επίδραση του σωματοτρόπου άξονα στη δραστηριότητα της D3²¹. Στη φάση ανάρρωσης παρατηρείται αύξηση των επιπέδων TSH, μερικές φορές και πάνω από τα φυσιολογικά όρια και αποκατάσταση φυσιολογικών επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών.

3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΤΡΟΠΟΥ ΑΞΟΝΑ

Η ρύθμιση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (GH) από τα σωματοτρόπα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης είναι περίπλοκη. Ο υποθαλαμικός παράγοντας GHRH διεγείρει και η σωματοστατίνη αναστέλλει την έκκριση της GH. Επιπλέον

είναι γνωστό ότι υπάρχουν συνθετικά πεπτίδια με ισχυρή δράση στην έκκριση της GH (GHRPs)²². Αυτά ενεργούν μέσω ενός G-πρωτεϊνικού υποδοχέα που βρίσκεται τόσο στον υποθάλαμο όσο και στην υπόφυση²³. Ο ενδογενής συνδέτης αυτού του υποδοχέα είναι η γκρελίνη (ghrelin) που φαίνεται να έχει και αυτή σημαντικό ρόλο στην έκκριση της GH²⁴.

Η δράση της GH ασκείται τόσο άμεσα όσο και έμμεσα μέσω της ηπατικής και ιστικής παραγωγής του IGF-1 (1Insulin-Growth-Factor-1). Οι άμεσες δράσεις της GH περιλαμβάνουν την αύξηση της λιπόλυσης και επαγωγή αντίστασης στην ινσουλίνη αλλά και αύξηση της σύνθεσης της ινσουλίνης²⁵. Ο IGF-1 διεγείρει την πρόσληψη αμινοξέων και μειώνει την αποδόμηση των πρωτεϊνών στους μυς²⁵. Επιπλέον, σε πειραματόζωα έχει δειχθεί ευεργετική επίδραση στην επούλωση, στην τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης και στη διατήρηση της ελεύθερης λίπους μάζας σώματος. Η δραστηριότητα του και η βιοδιαθεσιμότητά του στους ιστούς είναι πολύπλοκη δεδομένου ότι ρυθμίζεται από αρκετές IGF-δεσμευτικές πρωτεΐνες (IGFBPs), με κύρια την IGFBP-3, καθώς αυτή δεσμεύει περίπου το 90% του κυκλοφορούντος IGF-1²⁶. Η σύνδεσή του με τις δεσμευτικές πρωτεΐνες μειώνει την κάθαρσή του και επιτρέπει τη στοχευμένη μεταφορά του στους ιστούς. Για παράδειγμα ο συνδεόμενος IGF-1 με το σύμπλοκο IGFBP-1, 2, 4, και 6 διαπερνά ευκολότερα τον ενδοθηλιακό φραγμό²⁶.

3.1. Διαταραχές κατά την οξεία φάση σε βαρέως πάσχοντες

Κατά την οξεία φάση η έκκριση της GH αλλάζει δραματικά. Παρατηρείται σημαντική αύξηση στο συνολικό ποσό της GH, με αύξηση τόσο του ύψους των εκκριτικών αιχμών όσο και των επιπέδων μεταξύ των αιχμών. Παράλληλα παρατηρείται και αύξηση στη συχνότητα των εκκριτικών ώσεων^{1,27}. Όξέως παρατηρείται αύξηση του IGF-1 και της IGFBP-3, λόγω της σημαντικής αύξησης της GH, ενώ η IGFBP-1 μειώνεται μέσω αποδόμησης της από κυκλοφορούσες πρωτεάσες²⁶. Σύντομα όμως παρατηρείται πτώση των επιπέδων IGF-1 λόγω αυξημένης κάθαρσής του εξαιτίας της μείωσης των δεσμευτικών πρωτεϊνών. Παράλληλα, συνυπάρχει και μείωση της παραγωγής του IGF-1 καθώς και της IGFBP-3, καθώς φαίνεται ότι αναπτύσσεται μία περιφερική αντίσταση στη δράση της GH,^{27,28} η οποία εν μέρει οφείλεται στα υψηλά επίπεδα κυταροκινών, όπως ο TNF-α και η ιντερλευκίνη 6, σε κυκλοφορούσες ενδοτοξίνες αλλά και στη νηστεία που προκαλεί μείωση των υποδοχέων GH στα ηπατοκύτταρα. Έτσι παρά τα υψηλά επίπεδα GH, τα επίπεδα του IGF-1, της IGFBP-3 και της ALS (Acid-Labile-Subunit) μειώνονται²⁷. Η μείωση του IGF-1 οδηγεί σε άρση της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης με αποτέλεσμα την περαιτέρω αυξημένη απελευθέρωση GH κατά την οξεία φάση του στρες. Θεωρητικά, αυτός ο συνδυασμός ενισχύει την άμεση λιπολυτική και ανταγωνιστική της ινσουλίνης δράση της GH, με αποτέλεσμα την παροχή αυξημένων λιπαρών οξέων και γλυκόζης στην κυκλοφορία, με ταυτόχρονη μείωση της δράσης του IGF-1. Επομένως, από τελεολογική άποψη, ο οργανισμός αναστέλλει τον ενεργειακό δαπανηρό αναβολισμό, και προσφέρει άμεσα χρησιμοποιούμενες μορφές ενέργειας στα ζωτικά όργανα στην προσπάθεια για επιβίωση.

3.2. Διαταραχές κατά τη χρόνια φάση σε βαρέως πάσχοντες

Σε αντίθεση με την οξεία φάση η κατά ώσεις έκκριση της GH καταστέλλεται σε ασθενείς που παραμένουν σε βαρεία κατάσταση για μεγάλο χρονικό διάστημα, αν και τα βασικά επίπεδα της αυξητικής ορμόνης παραμένουν κάπως αυξημένα^{1,29}. Η προηγούμενη αντίσταση στην GH φαίνεται να υποχωρεί σε κάποιο βαθμό καθώς η ανταπόκριση στη GH ανακάμπτει, τουλάχιστον εν μέρει. Εντούτοις η απώλεια της κατά ώσεις έκκρισης της GH έχει σαν αποτέλεσμα να παραμένουν χαμηλά τα επίπεδα του IGF-1, της IGFBP-3 και της ALS. Η χορήγηση ουσιών που διεγείρουν την έκκριση της GH (GH secretagogues-GHS) προκαλεί μεγάλη αύξηση της GH και ακολούθως του IGF-1 και των δεσμευτικών πρωτεϊνών που εξαρτώνται από την GH, όπως η IGFBP-3^{15,29}. Έτσι η διαταραχή που οδηγεί στη μείωση της έκκρισης GH δεν φαίνεται να είναι στο επίπεδο της υπόφυσης, η οποία απαντάει ικανοποιητικά στη χορήγηση των GHS, αλλά στον υποθάλαμο. Η ανεπάρκεια GH που παρατηρείται στη φάση αυτή θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεια της καχεξίας και του εκσεσημασμένου καταβολισμού των πρωτεϊνών που χαρακτηρίζει την παρατεταμένη φάση των βαρέως πασχόντων, όπως προκύπτει και από τη συσχέτιση μεταξύ βιοχημικών δεικτών ενδεικτικών ανεπαρκούς αναβολισμού, όπως η χαμηλή οστεοκαλσίνη και λεπτίνη με τα χαμηλά επίπεδα IGF-I και των συμπλόκων με τις δεσμευτικές πρωτεΐνες³⁰.

4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΟΥ ΑΞΟΝΑ

Ο υποθάλαμος ρυθμίζει την έκκριση της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH) και της ωοθυλακιотρόπου ορμόνης (FSH) από τα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης μέσω της κατά ώσεις έκκρισης της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροφινών (GnRH). Η LH στους άνδρες, διεγείρει την παραγωγή ανδρογόνων (τεστοστερόνη) στους όρχεις, από τα κύτταρα του Leydig, ενώ η συνδυασμένη δράση της FSH και της τεστοστερόνης στα κύτταρα Sertoli υποστηρίζει τη σπερματογένεση. Στις γυναίκες, η LH επίσης διεγείρει την παραγωγή ανδρογόνων από τις ωθήκες, ενώ η FSH την αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Με τη σειρά τους τα στεροειδή του φύλου ασκούν αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση τόσο στη GnRH όσο και στις γοναδοτροπίνες. Αρκετές άλλες ορμόνες και κυτταροκίνες, επίσης, εμπλέκονται στην πολύπλοκη ρύθμιση του γοναδοτρόπου άξονα³¹. Σε βαρέως πάσχοντες τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις διαταραχές στην έκκριση των στεροειδών του φύλου στις γυναίκες είναι λίγα καθώς οι περισσότερες είναι σε μετεμνηνοπαυσιακή ηλικία. Τα περισσότερα δεδομένα αφορούν στις αλλαγές που παρατηρούνται σε βαρέως πάσχοντες άνδρες.

4.1. Διαταραχές κατά την οξεία φάση σε βαρέως πάσχοντες

Είναι γνωστό ότι τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται άμεσα στο οξύ στρες, όπως η χειρουργική επέμβαση ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η μείωση αυτή δεν οφείλεται σε μείωση των επιπέδων της LH καθώς αυτή μπορεί να βρεθεί αυξημένη^{32,33}. Το αίτιο δεν είναι γνωστό αλλά ενδεχομένως οφείλεται στη μεγάλη αύξηση των κυτ-

ταροκινών, που μπορούν να επιδρούν στα κύτταρα Leydig, όπως έχει δειχθεί για την ιντερλευκίνη-1α και την ιντερλευκίνη-2 σε πειραματόζωα^{34,35}. Καθώς τα ανδρογόνα, και κυρίως η τεστοστερόνη, έχουν ισχυρή αναβολική δράση η μείωση των επιπέδων τους μπορεί να θεωρηθεί ως μια άμεση αντιρροπιστική προσπάθεια να μειωθεί η κατανάλωση ενέργειας ώστε να διατηρηθούν τα μεταβολικά υποστρώματα για τις πιο ζωτικές λειτουργίες. Ως προς τα οιστρογόνα έχει παρατηρηθεί σχετική διατήρηση ή και μικρή αύξηση των επιπέδων τους σε κάποιους ασθενείς η οποία έχει αποδοθεί σε αυξημένη αρωματοποίηση των ανδρογόνων από τις κυτταροκίνες τύπου I και τον TNF- α ^{31,36}. Τα οιστρογόνα θεωρείται ότι έχουν προφλεγμονώδη δράση, ενισχύοντας τη φλεγμονώδη απάντηση ενώ τα ψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων κατά την οξεία φάση έχουν συσχετισθεί με αυξημένη θνησιμότητα³⁶.

4.2. Διαταραχές κατά τη χρόνια φάση σε βαρέως πάσχοντες

Με την παράταση της βαρειάς νόσησης, αναπτύσσονται και εδώ διαταραχές που αφορούν κυρίως τους κεντρικούς μηχανισμούς ελέγχου του γοναδοτρόπου άξονα. Έτσι αν και τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται δραματικά και μπορεί ακόμη και να είναι μη ανιχνεύσιμα, η LH είναι επίσης κατεσταλμένη^{37,38}. Η μεταβολή των επιπέδων των οιστρογόνων κατά την πορεία της βαρειάς νόσου έχει συσχετισθεί με την πιθανότητα επιβίωσης. Σε μία μελέτη, οι ασθενείς που παρουσιάζαν αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων ή όσοι είχαν αρχικά αυξημένα επίπεδα τα οποία στην πορεία δεν μειώθηκαν είχαν τις περισσότερες πιθανότητες να καταλήξουν(36). Επιπλέον παρατηρείται και μείωση της δεσμευτικής σφαιρίνης των ορμονών του φύλου (sex-hormone-binding-globulin, SHBG) που αυξάνει κάπως τα βιοδιαθέσιμα επίπεδα των στεροειδών του φύλου παρά τα χαμηλά τους επίπεδα στον ορό³⁸. Η εξωγενής χορήγηση GnRH είναι μόνο εν μέρει και παροδικά αποτελεσματική στη διόρθωση αυτών των διαταραχών, υποδηλώνοντας τόσο κεντρικούς όσο και περιφερικούς αιτιοπαθολογικούς μηχανισμούς. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά κόρον σε τέτοιους ασθενείς, όπως η ντοπαμίνη, παράλληλα με τα αυξημένα ενδογενή επίπεδα ντοπαμίνης, οπιοειδών και κυτταροκινών έχουν επιπλέον επίδραση^{34,37-39}. Ενδεχομένως και η σχετική διατήρηση των επιπέδων οιστροδιόλης να συμβάλλει επίσης στην καταστολή του άξονα. Καθώς η τεστοστερόνη είναι το πιο ισχυρό ενδογενές αναβολικό στεροειδές η ανεπάρκειά της συμβάλλει στην παρατηρούμενη καχεξία της χρόνιας νόσησης.

5. ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ

Η προλακτίνη επίσης εκκρίνεται κατά ώσεις από την υπόφυση ενώ είναι σε κατ'εξοχήν ανασταλτική επίδραση από τον υποθάλαμο μέσω της ντοπαμίνης. Η έκκρισή της ρυθμίζεται από ποικίλους παράγοντες και πέραν της φυσιολογικής δράσης της στη γαλουχία ανήκει στις ορμόνες του στρες με ανοσοενισχυτικές ιδιότητες⁴⁰.

5.1. Διαταραχές κατά την οξεία φάση σε βαρέως πάσχοντες

Τα επίπεδα προλακτίνης αυξάνονται ταχέως σε περίπτωση οξέως σωματικού ή

και ψυχολογικού stress^{2,41}. Παράγοντες που ενδεχομένως εμπλέκονται είναι το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτικό, η ωκυτοκίνη καθώς και ντοπαμινεργικές οδοί. Επίσης και εδώ οι κυτταροκίνες μπορεί να ενέχουν κάποιο ρόλο. Ο φυσιολογικός ρόλος της προλακτίνης στο stress παραμένει ασαφής. Μεταξύ άλλων υπάρχει η υπόθεση ότι λόγω της ανοσοτροποποιητικής της δράσης συμβάλλει στην άμεση ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

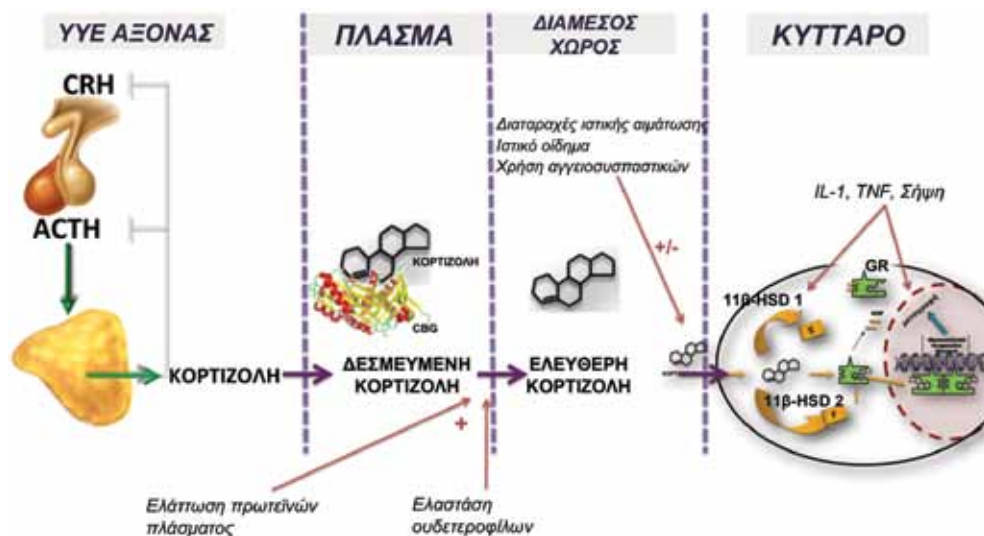
5.2. Διαταραχές κατά τη χρόνια φάση σε βαρέως πάσχοντες

Και εδώ σε βαρέως πάσχοντες που παρατείνεται η παραμονή τους στη ΜΕΘ παρατηρείται κεντρική καταστολή της έκκρισης προλακτίνης^{2,12,42}. Είναι αδιευκρίνιστο κατά πόσο η μείωση της προλακτίνης έχει αρνητικές επιπτώσεις, όπως για παράδειγμα να συμβάλλει ενδεχομένως στην καταστολή του ανοσοποιητικού και την αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις που παρατηρούνται στην παρατεταμένη κρίσιμη νόσηση⁴³. Η παθοφυσιολογία παραμένει ασαφής, ενδεχομένως τόσο η ενδογενής όσο και η εξωγενώς χορηγούμενη ντοπαμίνη να έχει σημαντικό ρόλο. Ίσως μάλιστα, μέσω της περαιτέρω καταστολής της έκκρισης προλακτίνης, να εξηγείται η επιδείνωση της λειτουργίας των T-λεμφοκυττάρων και η διαταραχή της χημειοταξίας των ουδετεροφίλων που συνοδεύει την εξωγενή χορήγηση ντοπαμίνης σε αυτούς τους αρρώστους^{20,44}.

6. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΙΟ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΟΥ ΑΞΟΝΑ

Ο υποθάλαμο-υπόφυσιο-επινεφριδικός (ΥΥΕ) άξονας είναι το κατ'εξοχήν σύστημα που ενεργοποιείται σε περιπτώσεις stress³. Η ενεργοποίησή του προκαλεί διέγερση, επιθετικότητα, επιταχύνει τα αντανακλαστικά, βελτιώνει την εγρήγορση, την επαγρύπνηση, τη γνωστική λειτουργία, την προσοχή και αυξάνει την ανοχή στον πόνο ενώ αναστέλλει τις λειτουργίες του αναπαραγωγικού συστήματος, του γαστρεντερικού (όρεξη), την αύξηση και ανάπτυξη. Επιπλέον τροποποιεί την καρδιαγγειακή λειτουργία και το μεταβολισμό αυξάνοντας τον καταβολισμό ώστε να παρέχονται θρεπτικές ουσίες στα ζωτικά όργανα. Επίσης έχει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση⁴⁵. Οι κεντρικές συνιστώσες του συστήματος περιλαμβάνουν τις υποθαλαμικές ορμόνες CRH (corticotropin-releasing hormone) και αργινίνη βαζοπρεσσίνη (AVP), καθώς και τα προερχόμενα από την proopiomelanocortin (POMC) πεπτίδια όπως η α-MSH (α-melanocyte-stimulating hormone) και η β-endorphin⁴⁵. Με τη δράση της CRH η υπόφυση παράγει ACTH που με τη σειρά της διεγείρει τα επινεφρίδια για έκκριση κορτιζόλης. Η AVP που επίσης αυξάνει σε περιπτώσεις stress έχει συνεργική δράση με τη CRH ως προς τη διέγερση της ACTH. Το κύριο τελικό προϊόν της ενεργοποίησης του άξονα, η κορτιζόλη, έχει τον κύριο ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης τόσο σε συνθήκες ηρεμίας όσο και σε συνθήκες stress. Παράγεται ταχύτατα από τον φλοιό των επινεφριδίων σε απάντηση στην ACTH. Τόσο η CRH όσο και η ACTH αναστέλλονται με μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης από τα επίπεδα κορτιζόλης. Φυσιολογικά η έκκριση της κορτιζόλης ακολουθεί κιρκάδιο ρυθμό με υψηλά επίπεδα το πρωί και χαμηλά το βράδυ. Εκτός όμως της ρύθμισης της παραγωγής κορτιζόλης από τον κλασικό υποθάλαμο-υπόφυσιο-επινεφριδικό άξονα υπάρ-

χουν επίσης σημαντικοί τοπικοί μηχανισμοί ρύθμισης της δράσης της κορτιζόλης⁴⁶ (Σχήμα 2). Στην κυκλοφορία το μεγαλύτερο ποσοστό (>90%) της κορτιζόλης είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, κυρίως (80%) με την CBG (cortisol-binding-globulin), μία πρωτεΐνη που δεσμεύει εκτός της κορτιζόλης και άλλα δραστικά στεροειδή όπως την προγεστερόνη και την αλδοστερόνη, και σε μικρότερο ποσοστό (10-15%) με την αλβουμίνη. Το δραστικό κλάσμα της κορτιζόλης θεωρείται ότι είναι αυτό που κυκλοφορεί ελεύθερο, καθώς αυτό έχει πρόσβαση στους ιστούς. Εντούτοις η CBG φαίνεται πως έχει ιδιαίτερο φυσιολογικό ρόλο καθώς αποτελεί μία δεξαμενή άμεσα διαθέσιμης κορτιζόλης και παρέχει τη δυνατότητα απελευθέρωσής της εκεί ακριβώς που χρειάζεται, όπως σε περιοχές φλεγμονής, μέσω διάσπασης της CBG από τη δράση πρωτεασών, κυρίως της ελαστάσης που παράγεται στα ουδετερόφιλα⁽⁴⁷⁾. Εκτός από το ρόλο της ελεύθερης κορτιζόλης, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη σημασία του ενδοκυττάριου μεταβολισμού της κορτιζόλης μέσω της δράσης των δύο ισομορφών της 11β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης (11β-HSD 1 και 2), ενζύμων υπεύθυνων για την ενδοκυττάρια αλληλομετατροπή της κορτιζόνης και της κορτιζόλης. Η 11β-HSD 1 έχει ευρεία κατανομή σε πολλούς ιστούς και δρα κυρίως σαν αναγωγάση μετατρέποντας την ανενεργή κορτιζόνη σε κορτιζόλη ενώ η 11β-HSD 2 έχει δράση αφυδρογονάσης και εκφράζεται περιορισμένα σε ιστούς όπως ο νεφρός, όπου απενεργοποιεί την κορτιζόλη μετατρέποντάς την σε κορτιζόνη ώστε να παρεμποδιστεί η αλατοκορτικοειδική της δράση από τα ψηλά σχετικά επίπεδα κορτιζόλης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι στους βαρέως πάσχοντες οι αλλαγές στη δραστηριότητα των 11β-HSD 1 και 2 μπορεί να μεταβάλλουν τα ιστικά επίπεδα κορτιζόλης⁴⁶. Έτσι τόσο η πτώση των επιπέδων της CBG, λόγω διάσπασής της και λόγω αναστολής της σύνθεσής της από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όσο και οι μεταβολές στον ενδοκυττάριο μεταβολισμό της κορτιζόλης έχουν ιδιαίτερη σημασία



Σχήμα 2. Επίπεδα ρύθμισης της δράσης των γλυκοκορτικοειδών.

για την αξιολόγηση των μεταβολών της κορτιζόλης σε βαρέως πάσχοντες καθώς τα μετρούμενα επίπεδα ολικής κορτιζόλης στον ορό μπορεί να μην αντανakλούν τα επίπεδα της ελεύθερης κορτιζόλης στους ιστούς.

6.1. Διαταραχές κατά την οξεία φάση σε βαρέως πάσχοντες

Η κορτιζόλη είναι η κύρια ορμόνη του stress και τα επίπεδά της αυξάνονται άμεσα σε βαρέως πάσχοντες, κατά κύριο λόγο μέσω της ταχύτατης αύξησης της CRH και ακολούθως της ACTH. Σε μικρότερο βαθμό εμπλέκονται ACTH-ανεξάρτητοι μηχανισμοί αύξησης της κορτιζόλης, όπως η άμεση διέγερση των επινεφριδίων από κυτταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-1, η ιντερλευκίνη-6, ο TNF- α , αλλά και από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα(48). Επιπλέον, σε βαρέως πάσχοντες καταργείται ο κιρκάδιος ρυθμός και μειώνεται και η ανασταλτική δράση της κορτιζόλης στην έκκριση των CRH και ACTH⁴⁹.

Η αύξηση της κορτιζόλης προάγει την παροχή ενέργειας με την αλλαγή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών του μεταβολισμού, ώστε να παρέχεται ενέργεια στα ζωτικά όργανα (εγκέφαλος, καρδιά, μύες), περιορίζει την υπερβολική φλεγμονώδη αντίδραση και βελτιώνει την αιμοδυναμική κατάσταση μέσω κατακράτησης υγρών και ευαισθητοποίησης των αγγείων στην αγγειοσυσταστική δράση των κατεχολαμινών⁴⁹.

Η ομαλή ενεργοποίηση του ΥΥΕ άξονα στους βαρέως πάσχοντες είναι απαραίτητη για την επιβίωση, αφού τόσο τα πολύ υψηλά όσο και τα χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης έχουν συσχετισθεί με αυξημένη θνητότητα⁵⁰⁻⁵⁵. Τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης αντανakλούν βαρύτερη κλινική κατάσταση, ενώ τα χαμηλά επίπεδα θεωρείται ότι δείχνουν μια σχετική ανικανότητα των επινεφριδίων να ανταποκριθούν επαρκώς στο στρες. Η αδυναμία αυτή αποτελεί αρκετά αμφιλεγόμενη οντότητα για την οποία έχουν προταθεί οι όροι «ανεπάρκεια κορτικοειδών σχετιζόμενη με κρίσιμη ασθένεια» (critical illness-related corticosteroid insufficiency-CIRCI)⁵⁶ ή «σχετική επινεφριδική ανεπάρκεια» (relative adrenal insufficiency-RAI)⁵⁷. Θα πρέπει να τονιστεί ότι σε πολλές τέτοιες περιπτώσεις ενδεχομένως να μη είναι ακριβής η εκτίμηση των επιπέδων κορτιζόλης με μέτρηση της ολικής κορτιζόλης ορού. Σε βαρέως πάσχοντες τα επίπεδα της CBG μειώνονται με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της ελεύθερης κορτιζόλης παρά τη μείωση της ολικής κορτιζόλης ορού. Επιπλέον η ιστική κορτιζόλη μπορεί να είναι αυξημένη, ιδίως σε φλεγμονώδεις περιοχές, λόγω της ενζυμικής διάσπασης της CBG με συνέπεια άμεση απελευθέρωση της κορτιζόλης τοπικά.

Αν και τα δεδομένα είναι λίγα, σύμφωνα με πρόσφατες ενδείξεις, σε φλεγμονώδεις καταστάσεις παρατηρείται αύξηση της 11 β -HSD1 σε ορισμένους ιστούς με αποτέλεσμα την αύξηση των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων κορτιζόλης^{58,59}. Ο σκοπός της αύξησης της κορτιζόλης σε περιοχές φλεγμονής ενδεχομένως να είναι η μείωση της εκσεσημασμένης φλεγμονώδους αντίδρασης. Ως προς την 11 β -HSD2 τα διαθέσιμα στοιχεία είναι ανεπαρκή και αντικρουόμενα καθώς υπάρχουν κάποια δεδομένα που υποστηρίζουν ότι αναστέλλεται(60). Ομως έχει διατυπωθεί και η υπόθεση ότι η επαγωγή της δραστηριότητας της 11 β -HSD2 μπορεί να αποτελεί μηχανισμό αντίστασης των ιστών στη δράση των γλυκοκορτικοειδών σε ασθενείς με σήψη. Σε πρόσφατη μελέτη⁶¹ σπητικών ασθενών όπου χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης της συνολικής δρα-

στηριότητας των 11βHSD ο λόγος της κορτιζόλης προς την κορτιζόνη (F:E) στα ούρα και τον ορό, παρατηρήθηκε αρχικά αύξηση του λόγου F:E στα ούρα που επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα στην πορεία ενώ στον ορό η αύξηση του λόγου παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα καθ' όλο το διάστημα της μελέτης. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν, χωρίς να αποδεικνύουν, συνεχή αύξηση της δραστηριότητας της 11β-HSD1 με ταυτόχρονη αρχική αλλά και παροδική μείωση της δραστηριότητας της 11β-HSD2. Οι μεταβολές στη δραστηριότητα των 11β-HSD1 και 2 ενδέχεται να οφείλονται στην κυκλοφορούσα ενδοτοξίνη, στον TNF-α ή σε άλλους άγνωστους παράγοντες.

Αλλά ακόμη και αν τα ενδοκυττάρια επίπεδα κορτιζόλης είναι "επαρκή" τα γλυκοκορτικοειδή για να δράσουν πρέπει να συνδεθούν με τους ειδικούς ενδοκυττάριους υποδοχείς τους (GR). Υπάρχουν ενδείξεις ότι σε βαρέως πάσχοντες παρατηρούνται μεταβολές του αριθμού των υποδοχέων GR και της συγγένειάς τους με τα γλυκοκορτικοειδή. Έτσι, ακόμη και αν τα επίπεδα είναι υψηλά, η κορτιζόλη μπορεί να μη δρα. Σε ανθρώπους υπάρχουν ενδείξεις μειωμένης ευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή, όπως έχει δειχθεί σε μονοπύρηνια περιφερικού αίματος ασθενών με σπητική καταπληξία. Σε πειραμάτωζα η υπερέκφραση του GR βελτιώνει την επιβίωση σε πρόκληση σπητικής καταπληξίας⁶² ενώ ο φαρμακευτικός αποκλεισμός των υποδοχέων αυξάνει τη θνησιμότητα^{63,64}. Βέβαια οι μεταβολές αυτές είναι πιθανόν να ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων ιστών.

Εκτός από τα γλυκοκορτικοειδή και τα επίπεδα των άλλων επινεφριδικών στεροειδών μεταβάλλονται επίσης σε βαρέως πάσχοντες. Τα επίπεδα της αλδοστερόνης αυξάνουν σε απάντηση στην αυξημένη ACTH και των μεταβολών στη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Η κλινική σημασία των αλλαγών στα επίπεδα αλδοστερόνης δεν είναι σαφής. Ως προς την έκκριση των επινεφριδικών ανδρογόνων παρατηρείται δραματική μείωση των επιπέδων DHEA-S. Αν και αυτό θεωρήθηκε ότι συμβαίνει στα πλαίσια μετατόπισης της έκκρισης του φλοιού των επινεφριδίων προς τη κορτιζόλη⁶⁵, φαίνεται ότι κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει αφού τα επίπεδα της DHEA διατηρούνται αλλά μειώνεται η μετατροπή της σε DHEA-S^{66,67}. Καθώς πιστεύεται ότι η DHEA είναι η δραστική ορμόνη, η μείωση της DHEA-S δεν φαίνεται να είναι βιολογικά σημαντική.

6.2. Διαταραχές κατά τη χρόνια φάση σε βαρέως πάσχοντες

Τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης συνήθως εμμένουν και στη χρόνια φάση σε βαρέως πάσχοντες. Στη φάση αυτή σημαντικό ρόλο έχουν μηχανισμοί ανεξάρτητοι της ACTH καθώς έχει παρατηρηθεί ότι η αυξημένη κορτιζόλη διατηρείται παρά τη σχετική πτώση στα επίπεδά της ACTH^{1,48,68}. Έχει όμως διατυπωθεί και η άποψη ότι αυτή η σχετική μείωση της ACTH απλώς αντανάκλα τη δυνατότητα που αποκτούν τα επινεφρίδια να παράγουν τα ίδια επίπεδα κορτιζόλης με χαμηλότερα επίπεδα ACTH λόγω υπερτροφίας τους από τη χρόνια διέγερσή τους από τα ψηλά ενδογενή επίπεδα ACTH. Στη φάση αυτή συνήθως τα επίπεδα της CBG ανακάπτουν⁶⁹. Παραμένει αδιευκρίνιστο εάν η εμμένουσα αύξηση της κορτιζόλης είναι επωφελής ή όχι. Θεωρητικά, θα μπορούσε να συμβάλει στην αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς.

6.3. «Ανεπάρκεια κορτικοειδών σχετιζόμενη με κρίσιμη ασθένεια» (critical illness-related corticosteroid insufficiency-CIRCI) ή «σχετική επινεφριδική ανεπάρκεια» (relative adrenal insufficiency-RAI)

Ένα από τα πιο αμφιλεγόμενα ζητήματα τις τελευταίες δεκαετίες είναι το θέμα της σχετικής ανεπάρκειας των επινεφριδίων σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που χαρακτηρίζεται από υπερβολική και παρατεταμένη προφλεγμονώδη απάντηση. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι βαρέως πάσχοντες ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό επινεφριδικής ανεπάρκειας μπορεί να εμφανίσουν κατά την πορεία της βαρείας κατάστασης δυσλειτουργία των επινεφριδίων που θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσμενή έκβαση και ενδεχομένως θα ωφελούνταν από τη χορήγηση γλυκορτικοειδών. Παρά το γεγονός ότι το θέμα έχει διερευνηθεί αρκετά^{46,53,56,70,71}, δεν υπάρχει ακόμη συμφωνία ως προς τον ορισμό και τα κριτήρια διάγνωσης, ούτε ως προς το ποιές δοκιμασίες πρέπει να γίνονται για τη διάγνωση της οντότητας αυτής και πώς αξιολογούνται. Επίσης παραμένει ασαφές αν τα γλυκοκορτικοειδή είναι πράγματι ωφέλιμα, και, εάν ναι, σε ποιούς αρρώστους και σε ποια δόση^{72,73}.

Ένα σημαντικό πρόβλημα είναι ότι στους ασθενείς αυτούς δεν υπάρχουν ειδικά κλινικά χαρακτηριστικά που να υποδηλώνουν την παρουσία επινεφριδικής ανεπάρκειας(46). Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετομιδάτη, ένα αναισθητικό που είναι ισχυρός αναστολέας της στεροειδογένεσης. Παρότι οι ασθενείς αυτοί είχαν επινεφριδική ανεπάρκεια και αυξημένη θνησιμότητα, δεν παρουσιάζαν κλινικά χαρακτηριστικά ανεπάρκειας των επινεφριδίων. Το κλινικό σημείο που έχει τις περισσότερες φορές συνδεθεί με τη CIRCI είναι η παρουσία υπότασης ανθεκτικής στη χορήγηση υγρών και ντοπαμίνης, που όμως ανταποκρίνεται στη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών⁷⁴. Απαντά πολύ συχνά σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία και για το λόγο αυτό έχει υποτεθεί ότι η σχετική επινεφριδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι ένα χαρακτηριστικό της σοβαρής σήψης και ότι ενδεχομένως οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται υποκατάσταση με γλυκοκορτικοειδή. Εξυπακούεται ότι πρόκειται για παροδική και λειτουργική διαταραχή των επινεφριδίων χωρίς δομικές βλάβες καθώς η πλειοψηφία των ασθενών ανακτούν φυσιολογική επινεφριδική λειτουργία στην ανάρρωση⁷⁵. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η CIRCI δεν αφορά απαραίτητα μόνο πρωτοπαθή ανεπάρκεια των επινεφριδίων, αλλά συνολική δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Σε μία μελέτη στους μισούς σχεδόν ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ενδείξεις CIRCI τα χαμηλά επίπεδα ACTH συνηγορούσαν υπερ ανεπάρκειας ACTH(76). Ένα άλλο επίπεδο στο οποίο μπορεί να συμβεί "ανεπάρκεια" κορτικοστεροειδών είναι σε ιστικό επίπεδο αλλά και μέσα στο ίδιο το κύτταρο. Η δράση της κορτιζόλης εξαρτάται από την πρόσβασή της στους ιστούς, που ρυθμίζεται κυρίως από τη CBG, από τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό τους, από τις 11β-HSD, και τον αριθμό και τη λειτουργικότητα του υποδοχέα τους (GR). Φαίνεται λοιπόν ότι πρόκειται για διαταραχή που μπορεί να αφορά πολλαπλά επίπεδα του ΥΥΕ άξονα αλλά και της ιστικής δράσης των γλυκοκορτικοειδών γι' αυτό και πρόσφατα έχει προταθεί ο όρος "σύνδρομο του νοσούντος ευ-επινεφριδικού"⁷³ ("sick euadrenal syndrome" κατά αντιστοιχία με το "σύνδρομο νοσούντος ευθυρεοειδικού") ώστε να καλύψει όλο το φάσμα των λειτουργικών διαταραχών που παρατηρούνται και έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό την ανεπαρκή δράση της κορτιζόλης.

Ως προς τον ορμονολογικό έλεγχο παραμένει άγνωστο το ποιά πρέπει να είναι τα διαγνωστικά κριτήρια της CIRCI. Στις περισσότερες μέχρι τώρα μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί οι μετρήσεις κορτιζόλης ορού και η μεταβολή της κορτιζόλης συγκριτικά με την αρχική της τιμή (ΔF) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση συνθετικής ACTH (Synacthen). Εξακολουθεί όμως να υπάρχει μεγάλη αβεβαιότητα σχετικά με τα όρια που υποδηλώνουν την παρουσία CIRCI. Για τις βασικές τιμές ολικής κορτιζόλης έχουν προταθεί ως όρια 10 $\mu\text{g/dl}$ ή 15 $\mu\text{g/dl}$, ενώ τιμές $>34 \mu\text{g/dl}$ εκλαμβάνονται ως ενδεικτικές επινεφριδικής επάρκειας^{46,53,70,71}. Η μέτρηση όμως της ολικής κορτιζόλης ορού έχει σαφείς περιορισμούς στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Είναι ενδιαφέρον ότι αν και ο ημερήσιος ρυθμός κορτιζόλης καταργείται στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, σε μελέτη 20 ασθενών που υποβλήθηκαν σε συχνές αιμοληψίες παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση των τιμών κορτιζόλης στο 24ωρο, με χαμηλές, ενδεικτικές επινεφριδικής ανεπάρκειας, αλλά και υψηλές τιμές στο ίδιο άτομο⁷³. Συνεπώς η μέτρηση ενός τυχαίου δείγματος ενδεχομένως να μην είναι αξιόπιστη. Επιπλέον, η ολική κορτιζόλη δεν αντανakλά απαραίτητα την ελεύθερη, που είναι και η βιολογικά δραστική. Αυτό συμβαίνει λόγω της μείωσης των επιπέδων της CBG και της λευκωματίνης με αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων ολικής κορτιζόλης. Η ασυμφωνία μεταξύ της ολικής και της ελεύθερης κορτιζόλης είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με λευκωματίνη ορού $<2,5 \text{ mg/dL}$ ⁷⁷. Έτσι η μέτρηση της ελεύθερης κορτιζόλης ορού ενδεχομένως να είναι προτιμότερη. Εντούτοις δεν είναι ευρέως διαθέσιμη και δεν υπάρχουν δεδομένα για το ποιές τιμές είναι "φυσιολογικές" σε βαρέως πάσχοντες. Μία άλλη επιλογή είναι η μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης σε βιολογικά υγρά που περιέχουν ελάχιστες δεσμευτικές πρωτεΐνες, όπως το σάλιο^{78,79}. Δεν υπάρχουν όμως ακόμη επαρκή δεδομένα. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά την αξιοπιστία των μετρήσεων κορτιζόλης είναι οι διαφορετικές μέθοδοι μέτρησης που επίσης εμφανίζουν σημαντική διακύμανση μεταξύ τους καθώς και η χρήση φαρμάκων που μπορεί να επιδρούν στον ΥΥΕ άξονα⁷³. Δεν θα πρέπει επίσης να παραβλέπεται ότι μία ιδιαίτερα υψηλή τιμή μπορεί να συνδέεται με δυσμενέστερη πρόγνωση δεδομένου ότι αντανakλά βαρύτερη κλινική κατάσταση.

Ως προς τη δοκιμασία Synacthen έχει προταθεί ότι απόλυτη αύξηση της τιμής κορτιζόλης πάνω από 25 $\mu\text{g/dl}$ απομακρύνει την πιθανότητα CIRCI⁴⁶. Αυτό που χρησιμοποιείται στις διάφορες μελέτες όμως είναι το ΔF . Σύμφωνα με τον Annane et al.⁵³ μετά από χορήγηση 250 μg Synacthen μεταβολή της κορτιζόλης μικρότερη από 9 $\mu\text{g/dl}$ θεωρήθηκε ως κριτήριο διάγνωσης της CIRCI καθώς παρατήρησαν δυσμενέστερη πρόγνωση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ψηλά βασικά επίπεδα κορτιζόλης ($>34 \mu\text{g/dl}$) και χαμηλή τιμή ΔF ($<9 \mu\text{g/dl}$). Ακολούθως η τιμή $\Delta F <9 \mu\text{g/dl}$ υιοθετήθηκε ως προγνωστικός δείκτης αλλά και δείκτης ανταπόκρισης στην εξωγενή χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Οι ίδιοι συγγραφείς, 6 χρόνια αργότερα⁸⁰, προτείνουν ως φυσιολογική απάντηση μετά από τη χορήγηση Synacthen τιμές κορτιζόλης $>44 \mu\text{g/dl}$ και $\Delta F >16,8 \mu\text{g/dl}$ επιτείνοντας την υπάρχουσα σύγχυση. Επιπλέον σε πρόσφατες μελέτες δεν φάνηκε ότι η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών βελτιώνει την πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών που δεν απαντάνε στη δοκιμασία Synacthen^{81,82}. Η χρήση της δοκιμασίας Synacthen στον συγκεκριμένο πληθυσμό έχει δεχθεί αρκετή κριτική^{46,83,84}. Οι βαρέως πάσχοντες αποτελούν μία ιδιαίτερη ομάδα ασθενών με διαρκώς αυξημένα ενδογενή επίπεδα ACTH λόγω του stress στο οποίο βρίσκονται και άρα

συνεχή διέγερση των επινεφριδίων τους. Η εξωγενής βραχεία χορήγηση ACTH σε αυτές τις συνθήκες διαφέρει σαφώς από τη συνήθη κλινική εφαρμογή της δοκιμασίας που αφορά μη βαρέως πάσχοντες εξωτερικούς ασθενείς. Σε αυτούς θεωρείται αυτονόητο ότι η δυνατότητα των επινεφριδίων να παράγουν κορτιζόλη στα απαιτούμενα επίπεδα αντανakλάται από τις απόλυτες τιμές κορτιζόλης (βασικές και μετά από διέγερση). Αντίθετα η μεταβολή της κορτιζόλης (ΔF) δεν αξιολογείται καθώς ένας ασθενής σε στρες μπορεί να είναι ήδη σε μέγιστη διέγερση, οπότε ενδέχεται να μην αυξηθεί περαιτέρω η κορτιζόλη του, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι ο ασθενής έχει επινεφριδική ανεπάρκεια. Επομένως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που αναμένεται να είναι ήδη σε συνθήκες μέγιστης διέγερσης των επινεφριδίων τους, το ΔF που έχει προταθεί από την ομάδα Annane ως βασικό κριτήριο διάγνωσης της CIRCI, οφείλει να αναθεωρηθεί.

Συνεπώς η χρήση τόσο των τυχαίων τιμών ολικής κορτιζόλης όσο και της δοκιμασίας Synacthen έχουν αρκετούς περιορισμούς στην αξιολόγηση της λειτουργικότητας του ΥΥΕ άξονα σε βαρέως πάσχοντες και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη τη βασική νόσο, κλινικά δεδομένα (όπως την παρουσία υπότασης ανθεκτικής στη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών), εργαστηριακά δεδομένα (όπως για παράδειγμα η παρουσία ανεξήγητης ηωσινοφιλίας ή υπογλυκαιμίας) καθώς και το χρόνο λήψης των δειγμάτων ή της διενέργειας της δοκιμασίας Synacthen. Δεν θα πρέπει να παραγνωρίζεται και το δεδομένο ότι η δράση των γλυκοκορτικοειδών εξαρτάται επιπλέον από την πρόσβασή τους στους ιστούς, τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό τους και τη λειτουργικότητα του υποδοχέα τους

7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η απόφαση για το αν οι παρατηρούμενες νευροενδοκρινικές διαταραχές χρειάζονται θεραπευτική παρέμβαση ή όχι στηρίζεται στο ερώτημα για το ποιές από τις παρατηρούμενες μεταβολές είναι προσαρμοστικές ενισχύοντας τις πιθανότητες επιβίωσης του ατόμου και ποιές έχουν δυσμενείς επιπτώσεις. Οι οξείες μεταβολές στο βαρέως πάσχοντα ενδεχομένως αντανakλούν μία χρήσιμη αντίδραση με στόχο την αναστολή του αναβολισμού και μείωση των μη απαραίτητων ενεργειακών δαπανών, κατά αναλογία με την άμεση πτώση της T_3 που παρατηρείται σε οξεία στέρωση τροφής⁸⁵. Έτσι για την ώρα δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν παρέμβαση στην οξεία φάση. Όταν παρατείνεται η βαρεία ασθένεια ο υπερκαταβολισμός οδηγεί σε σημαντική απώλεια της μυϊκής μάζας παρά την παρεντερική σίτιση και συχνά ταυτόχρονη λιπώδη διήθηση των ζωτικών οργάνων, με αποτέλεσμα επιβάρυνση ζωτικών λειτουργιών, καχεξία και καθυστέρηση ή και παρεμπόδιση της ανάρρωσης. Ενδεχομένως λοιπόν οι παρατηρούμενες μεταβολές να συμμετέχουν στην εξάντληση των φυσιολογικών μηχανισμών και να δικαιολογούν θεραπευτική παρέμβαση. Εντούτοις τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ελάχιστα και δεν έχει δειχθεί ουσιαστικό όφελος από τις μέχρι τώρα λίγες και ετερογενείς μελέτες.

Στις περισσότερες από τις υπάρχουσες μελέτες έχουν χορηγηθεί οι περιφερικές ορμόνες που έχει θεωρηθεί ότι ανεπαρκούν. Ενδεχομένως όμως αυτή να μην είναι η καταλληλότερη προσέγγιση. Με το δεδομένο ότι στην παρατεινόμενη φάση της βαρείας νόσησης παρατηρείται μείωση της δραστηριότητας των περισσότερων

υποθαλάμο-υπόφυσιακών αξόνων, η χορήγηση παραγόντων του υποθαλάμου με σκοπό την κεντρική επαναδραστηριοποίηση τους ενδεχομένως να είναι και πιο αποτελεσματική αλλά και πιο ασφαλής. Όταν χορηγούνται περιφερικές ορμόνες η επιλογή της καταλληλότερης δόσης και η τιτλοποίησή της είναι ιδιαίτερα δυσχερής. Επιπλέον χρειάζεται συνεχής παρακολούθηση των τιμών καθώς στη φάση της ανάρρωσης, οπότε και αίρονται οι κεντρικές διαταραχές, υπάρχει κίνδυνος υπερδοσολογίας. Ένα άλλο ενδεχόμενο είναι η χορηγούμενη ορμόνη να μην έχει αποτελεσματική δράση ή να μην μπορεί να μεταβολισθεί κατάλληλα. Για παράδειγμα η χορήγηση σχετικά χαμηλών δόσεων T_4 δεν έχει ιδιαίτερη δράση καθώς δεν μπορεί να μεταβολισθεί αποτελεσματικά σε T_3 λόγω των διαταραχών στις αποϊωδινάσες που παρατηρούνται σε βαρέως πάσχοντες. Η χορήγηση υψηλότερων δόσεων θα έχει σαν αποτέλεσμα την κεντρική καταστολή του άξονα. Η χορήγηση T_3 επίσης θα αναστείλει την TSH και να μειώσει την παραγωγή T_4 οπότε σε ενδεχόμενη ανάρρωση και διακοπή της T_3 το άτομο θα καταστεί υποθυρεοειδικό⁵. Επίσης, η χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων μπορεί να επιδεινώσει άλλες ήδη υπάρχουσες διαταραχές, όπως για παράδειγμα η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ή αυξητικής ορμόνης σε μεγάλες δόσεις μπορεί να επιδεινώσει την υπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπεργλυκαιμία, ενώ η χορήγηση IGF-1 σε μεγάλες δόσεις συνοδεύεται από υπογλυκαιμία, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, ηλεκτρολυτών και οιδήματα²⁶.

Έτσι έχει προταθεί ότι η χορήγηση υποθαλαμικών εκλυτικών παραγόντων, όπως GHRH, TRH ή GnRH που επανενεργοποιούν τους αντίστοιχους άξονες, ίσως αποτελεί καταλληλότερη παρέμβαση καθώς θεωρητικά παραμένουν οι μηχανισμοί παλίνδρομης ρύθμισης και αποφεύγεται ο κίνδυνος υπερδοσολογίας¹. Έχει επιπλέον δειχθεί αλληλεπίδραση και συνεργική δράση μεταξύ τους. Έτσι, η ταυτόχρονη έγχυση GHRP-2 και TRH επιπλέον της αύξησης της δραστηριότητας του σωματοτρόπου και του θυρεοτρόπου άξονα, αποτρέπει και την αύξηση της ανενεργούς rT3 συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο TRH και μειώνει τον υπερκαταβολισμό διεγείροντας τον αναβολισμό³⁰. Η συγχορήγηση και GnRH έχει ακόμη εντονώτερη αναβολική επίδραση όπως έχει δειχθεί σε άνδρες με παρατεταμένη βαρεία κατάσταση. Αν και θεωρητικά η χρήση των υποθαλαμικών παραγόντων θα μπορούσε να έχει κάποια ωφέλη στην παρατεταμένη φάση της κριτικής νόσου, επί του παρόντος και έως ότου υπάρξουν νεώτερα κλινικά δεδομένα δεν συστήνεται καμιά θεραπευτική παρέμβαση των ενδοκρινικών διαταραχών σε βαρέως πάσχοντες με εξαίρεση τη χορήγηση υδροκορτιζόνης σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία και κλινικές ενδείξεις CIRCI, δηλαδή υπόταση που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών⁸⁶.

Συμπερασματικά, οι νευροενδοκρινικές προσαρμογές που παρατηρούνται στους βαρέως πάσχοντες αφορούν όλο το φάσμα του ενδοκρινικού συστήματος. Η μελέτη αυτών των διαταραχών και η κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών ανοίγει το δρόμο για καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των αρρώστων με στόχο την αύξηση της επιβίωσής τους.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η οξεία αντίδραση του οργανισμού σε μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση περιλαμβάνει άμεση αύξηση των υποφυσιακών ορμονών του stress, της ACTH,

της GH και της προλακτίνης.

- Οι διαταραχές του θυρεοτρόπου άξονα κατά την οξεία φάση της βαρειάς νόσησης περιλαμβάνουν κυρίως μείωση των επιπέδων FT₃. Στη χρόνια φάση παρατηρείται και κεντρική καταστολή του άξονα με μείωση και της TSH και της FT₄.
- Οι διαταραχές του σωματοτρόπου άξονα κατά την οξεία φάση της βαρειάς νόσησης περιλαμβάνουν δραματική αύξηση της GH με ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων IGF-1. Στη χρόνια φάση παρατηρείται και κεντρική καταστολή του άξονα με σχετική μείωση και της GH επιπλέον του IGF-1.
- Οι διαταραχές του γοναδοτρόπου άξονα κατά την οξεία φάση της βαρειάς νόσησης περιλαμβάνουν δραματική μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης. Σχετικά αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης έχουν συσχετισθεί με δυσμενέστερη πρόγνωση. Στη χρόνια φάση παρατηρείται και κεντρική καταστολή του άξονα με μείωση και της LH.
- Η προλακτίνη αυξάνεται σημαντικά κατά την οξεία φάση σε βαρέως πάσχοντες και μειώνεται στην παρατεινόμενη φάση.
- Οι διαταραχές του υποθάλαμο-υποφυσιο-επινεφριδικού άξονα κατά την οξεία φάση της βαρειάς νόσησης περιλαμβάνουν σημαντική αύξηση της ACTH και της κορτιζόλης. Στη χρόνια φάση παρατηρείται σχετική μείωση των επιπέδων ACTH με διατήρηση των επιπέδων κορτιζόλης.
- Οι οξεία μείωση των δεσμευτικών πρωτεϊνών (CBG, TBG, IGFBPs, SHBG) στους βαρέως πάσχοντες επηρεάζει τα μετρούμενα επίπεδα των ολικών ορμονών (κορτιζόλη, T₃, T₄, IGF-1, στεροειδή του φύλου) αλλά και τη δράση και την κάθαρση των ελεύθερων κλασμάτων τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:20-31.
2. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms, 1998.
3. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation, 1995.
4. Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004;98:461-8.
5. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:745-57.
6. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the «euthyroid sick syndrome». *Endocr Rev* 1982;3:164-217.
7. Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid*. 1992;2:119-23.
8. Romijn JA, Wiersinga WM. Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:35-42.
9. van der Poll T, Van Zee KJ, Endert E, Coyle SM, Stiles DM, Pribble JP, et al. Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone and thyrotropin concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1341-6.
10. Lim CF, Docter R, Visser TJ, Krenning EP, Bernard B, van Toor H, et al. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of nonuremic critically ill patients: effects of

- bilirubin and nonesterified fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1165-72.
11. Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, Ellger B, Langouche L, D'Hoore A, et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *Eur J Endocrinol* 2009;161:243-50.
 12. Van den Berghe G, de Zegher F, Veldhuis JD, Wouters P, Gouwy S, Stockman W, et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:599-612.
 13. Mebis L, Langouche L, Visser TJ, Van den Berghe G. The type II iodothyronine deiodinase is up-regulated in skeletal muscle during prolonged critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3330-3.
 14. Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4032-6.
 15. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M, et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:309-19.
 16. Wetzler S, Jean-Joseph G, Even P, Tome D, Larue-Achagiotis C. Acute third ventricular administration of leptin decreases protein and fat in self-selecting rats. *Behav Brain Res* 2005;159:119-25.
 17. Boelen A, Kwakkel J, Vos XG, Wiersinga WM, Fliers E. Differential effects of leptin and refeeding on the fasting-induced decrease of pituitary type 2 deiodinase and thyroid hormone receptor beta2 mRNA expression in mice. *J Endocrinol* 2006;190:537-44.
 18. Mebis L, Eerdekens A, Guiza F, Princen L, Derde S, Vanwijngaerden YM, et al. Contribution of Nutritional Deficit to the Pathogenesis of the Nonthyroidal Illness Syndrome in Critical Illness: A Rabbit Model Study. *Endocrinology* 2011.
 19. Faglia G, Ferrari C, Beck-Peccoz P, Spada A, Travaglini P, Ambrosi B. Reduced plasma thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone after dexamethasone administration in normal subjects. *Horm Metab Res* 1973;5:289-92.
 20. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:731-7.
 21. Debaveye Y, Ellger B, Mebis L, Van Herck E, Coopmans W, Darras V, et al. Tissue deiodinase activity during prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone-releasing peptide-2. *Endocrinology* 2005;146:5604-11.
 22. Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology* 1984;114:1537-45.
 23. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996;273:974-7.
 24. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-60.
 25. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:515-25.
 26. Elijah IE, Branski LK, Finnerty CC, Herndon DN. The GH/IGF-1 system in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:759-67.
 27. Ross R, Miell J, Freeman E, Jones J, Matthews D, Preece M, et al. Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:47-54.
 28. Baxter RC, Hawker FH, To C, Stewart PM, Holman SR. Thirty-day monitoring of insulin-like growth factors and their binding proteins in intensive care unit patients. *Growth Horm IGF Res* 1998;8:455-63.

29. Van den Berghe G, de Zegher F, Veldhuis JD, Wouters P, Awouters M, Verbruggen W, et al. The somatotrophic axis in critical illness: effect of continuous growth hormone (GH)-releasing hormone and GH-releasing peptide-2 infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:590-9.
30. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Mohan S, Baxter RC, Veldhuis JD, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1311-23.
31. Spratt DI. Altered gonadal steroidogenesis in critical illness: is treatment with anabolic steroids indicated? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:479-94.
32. Wang C, Chan V, Yeung RT. Effect of surgical stress on pituitary-testicular function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978;9:255-66.
33. Dong Q, Hawker F, McWilliam D, Bangah M, Burger H, Handelsman DJ. Circulating immunoreactive inhibin and testosterone levels in men with critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:399-404.
34. Rivier C, Vale W. In the rat, interleukin-1 alpha acts at the level of the brain and the gonads to interfere with gonadotropin and sex steroid secretion. *Endocrinology* 1989;124:2105-9.
35. Guo H, Calkins JH, Sigel MM, Lin T. Interleukin-2 is a potent inhibitor of Leydig cell steroidogenesis. *Endocrinology* 1990;127:1234-9.
36. Kauffmann RM, Norris PR, Jenkins JM, Dupont WD, Torres RE, Blume JD, et al. Trends in estradiol during critical illness are associated with mortality independent of admission estradiol. *J Am Coll Surg*. 2011;212:703-12.
37. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P, Veldhuis JD. Luteinizing hormone secretion and hypoandrogenaemia in critically ill men: effect of dopamine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:563-9.
38. van den Berghe G, Weekers F, Baxter RC, Wouters P, Iranmanesh A, Bouillon R, et al. Five-day pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration unveils combined hypothalamic-pituitary-gonadal defects underlying profound hypoandrogenism in men with prolonged critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3217-26.
39. Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, Allison JH, Polakoski K, Robins E. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med* 1975;292:882-7.
40. Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev* 1985;6:564-89.
41. Noel GL, Suh HK, Stone JG, Frantz AG. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;35:840-51.
42. Weekers F, Van Herck E, Coopmans W, Michalaki M, Bowers CY, Veldhuis JD, et al. A novel in vivo rabbit model of hypercatabolic critical illness reveals a biphasic neuroendocrine stress response. *Endocrinology* 2002;143:764-74.
43. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, Kelly R, Rode H, Gordon J, et al. Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1977;186:241-50.
44. Devins SS, Miller A, Herndon BL, O'Toole L, Reisz G. Effects of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992;20:1644-9.
45. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:374-81.
46. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. *J Intensive Care Med*. 2007;22:348-62.
47. Gagliardi L, Ho JT, Torpy DJ. Corticosteroid-binding globulin: the clinical significance of altered levels and heritable mutations. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:24-34.
48. Bornstein SR, Chrousos GP. Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab*

- 1999;84:1729-36.
49. Perrot D, Bonneton A, Dechaud H, Motin J, Pugeat M. Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion. *Crit Care Med* 1993;21:396-401.
50. Finlay WE, McKee JI. Serum cortisol levels in severely stressed patients. *Lancet*. 1982;1:1414-5.
51. Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet*. 1991;337:582-3.
52. Span LF, Hermus AR, Bartelink AK, Hoitsma AJ, Gimbrere JS, Smals AG, et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med*;18:93-6.
53. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-45.
54. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862-71.
55. Sam S, Corbridge TC, Mokhelesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:29-35.
56. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
57. Gonzalez H, Nardi O, Annane D. Relative adrenal failure in the ICU: an identifiable problem requiring treatment. *Crit Care Clin*. 2006;22:105-18, vii.
58. Hardy R, Rabbitt EH, Filer A, Emery P, Hewison M, Stewart PM, et al. Local and systemic glucocorticoid metabolism in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1204-10.
59. Kaur K, Hardy R, Ahasan MM, Eijken M, van Leeuwen JP, Filer A, et al. Synergistic induction of local glucocorticoid generation by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1185-90.
60. Suzuki S, Tsubochi H, Ishibashi H, Matsuda Y, Suzuki T, Krozowski ZS, et al. Inflammatory mediators down-regulate 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in a human lung epithelial cell line BEAS-2B and the rat lung. *Tohoku J Exp Med*. 2005;207:293-301.
61. Cohen J, Smith ML, Deans RV, Pretorius CJ, Ungerer JP, Tan T, et al. Serial Changes in Plasma Total Cortisol, Plasma Free Cortisol, and Tissue Cortisol Activity in Patients With Septic Shock: An Observational Study. *Shock* 2012;37:28-33.
62. Reichardt HM, Umland T, Bauer A, Kretz O, Schutz G. Mice with an increased glucocorticoid receptor gene dosage show enhanced resistance to stress and endotoxic shock. *Mol Cell Biol*. 2000;20:9009-17.
63. Lazar G, Jr., Lazar G, Agarwal MK. Modification of septic shock in mice by the antiglucocorticoid RU 38486. *Circ Shock* 1992;36:180-4.
64. Molijn GJ, Spek JJ, van Uffelen JC, de Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA, et al. Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis or septic shock. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1799-803.
65. Lippa P, Munker R, Nagel D, Weber M, Engelhardt D. Serum androgens in intensive-care patients: correlations with clinical findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:305-10.
66. Marx C, Petros S, Bornstein SR, Weise M, Wendt M, Menschikowski M, et al. Adrenocortical hormones in survivors and nonsurvivors of severe sepsis: diverse time course of dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate, and cortisol. *Crit Care Med*. 2003;31:1382-8.
67. Arlt W, Hammer F, Sanning P, Butcher SK, Lord JM, Allolio B, et al. Dissociation of serum dehy-

- droeipiandrosterone and dehydroeipiandrosterone sulfate in septic shock. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2548-54.
68. Vermes I, Beishuizen A. The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:495-511.
69. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 2001;27:1584-91.
70. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003;348:727-34.
71. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest*. 2002 Nov;122(5):1784-96.
72. Burchard K. A review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the «eucorticoïd» state. *J Trauma* 2001;51:800-14.
73. Venkatesh B, Cohen J. Adrenocortical (dys)function in septic shock - a sick euadrenal state. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:719-33.
74. Nieboer P, van der Werf TS, Beentjes JA, Tulleken JE, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Catecholamine dependency in a polytrauma patient: relative adrenal insufficiency? *Intensive Care Med* 2000;26:125-7.
75. Bouachour G, Roy PM, Guiraud MP. The repetitive short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1995;123:962-3.
76. Manglik S, Flores E, Lubarsky L, Fernandez F, Chhibber VL, Tayek JA. Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis: a prospective clinical trial. *Crit Care Med* 2003;31:1668-75.
77. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-38.
78. Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaume B, Luton JP. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:343-8.
79. Arafah BM, Nishiyama FJ, Tlaygeh H, Hejal R. Measurement of salivary cortisol concentration in the assessment of adrenal function in critically ill subjects: a surrogate marker of the circulating free cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2965-71.
80. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1319-26.
81. Mason PE, Al-Khafaji A, Milbrandt EB, Suffoletto BP, Huang DT. CORTICUS: the end of unconditional love for steroid use? *Crit Care* 2009;13:309.
82. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
83. Dickstein G. On the term «relative adrenal insufficiency»—or what do we really measure with adrenal stimulation tests? *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4973-4.
84. Dickstein G, Saiegh L. Low-dose and high-dose adrenocorticotropin testing: indications and shortcomings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:244-9.
85. Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, Utiger RD. Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med*. 1979;300:579-84.
86. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34:17-60.