

# Kritik Hastalıklarda Endokrin Değişiklikler

## ENDOCRINE CHANGES IN CRITICAL ILLNESSES

Dr. Gülay KARAGÜZEL,<sup>a</sup> Dr. Sema AKÇURİN,<sup>a</sup> Dr. İffet BİRCAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

### Özet

Kritik hastalık, mekanik yardım ve farmakolojik ajanlarla destek sağlanmadığında ölümlü sonuçlanabilen vital organ fonksiyonlarındaki yetersizlik durumudur. Kritik hastalığı olanlar ağır stres altındadır. Normal metabolik ve immünojenik homeostazisde ön hipofiz rolünün önemi bilinmektedir. Kritik hastalık sırasında oluşan akut değişiklik, hipofizden sekrete edilen anabolik hormonların periferik inaktivasyonudur. Kritik hastalığın kronik fazında ise, ön hipofiz hormonlarının pulsatil sekresyonunda azalma ve bozulma söz konusudur. Kritik hastalık sırasında kortizol düzeylerindeki artış ise, organizmanın kendi inflamatuvar kaskadını azaltma girişimi olabilir. Stres sırasında, endokrin değişikliklerin mekanizmaları, önemi, zamanı, süresi ve bu değişikliklerin prognostik değeri, adaptif olup olmadıkları henüz yeterince bilinmemektedir. Kritik hastalık sırasında oluşan endokrin değişikliklerin daha iyi anlaşılması, daha özgün ve etkili tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde yardımcı olacaktır. Bu derlemede, kritik hastalıklardaki endokrin gelişmelerle ilgili son görüşler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kritik hastalık, endokrin değişiklikler  
hipotalamo-pituitar-adrenal eksen

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:178-183**

### Abstract

Critical illness is any condition requiring support for failing vital organ functions, either with mechanical aids or with pharmacological agents, without which death would ensue. The patients with critical illness are under severe stress. The anterior pituitary gland has long been known to play a crucial role in normal metabolic and immunologic homeostasis. The acute response to critical illness consists of peripheral inactivation of pituitary anabolic hormones. In the chronic phase of critical illness, there is reduced and impaired pulsatile secretion of the anterior pituitary hormones. The hypercortisolism elicited by critical illnesses can be interpreted as an attempt by the body to mute its own inflammatory cascade. During stress, the mechanisms of endocrine changes, their extent, timing and duration, the prognostic value of these changes, and whether they are adaptive or not are less understood. Understanding the mechanisms of endocrine changes during critical illness will help in developing more specific and more effective diagnostic and therapeutic approaches. In this review, novel endocrine insights in critical illnesses are discussed.

**Key Words:** Critical illness, endocrine changes,  
hypothalamus-pituitary-adrenal axis

**K**ritik hastalık, mekanik yardım (mekanik ventilasyon, hemodiyaliz veya hemofiltrasyon veya kardiyak destek aletleri) ve farmakolojik ajanlarla (inotropolar ve vazopressörler gibi) destek sağlanmadığında ölümlü sonuçlanabilen vital organ fonksiyonlarındaki yetersizlik durumudur. İyileşme genellikle uzun zaman alır ve yoğun bakım haftalar veya aylarca sürebilir. Şok, travma,

yanık, sistemik enfeksiyonlar ve organ iskemileri kritik hastalığın sık örneklerindedir.<sup>1</sup>

Kritik hastalığı olanlar ağır stres altındadır.<sup>2</sup> Stres sırasındaki endokrin değişikliklerinin mekanizmaları, önemi, zamanı, süresi ve bu değişikliklerin prognostik değeri, adaptif olup olmadıkları henüz iyi bilinmemektedir.

Strese fizyolojik yanıt, santral sinir sisteminde stres düzenleyici sistemlerin aktivasyonu ile hipotalamo-hipofizo-adrenal (HHA) eksenin ve otonom sinir sisteminin uyarılmasını kapsamaktadır. Stres, büyüme, tiroidal ve gonadal fonksiyonlar gibi diğer endokrin sistemleri de etkilemekte ve immün/inflamatuvar reaksiyonda karmaşık etkileri kapsamaktadır.<sup>3</sup>

**Geliş Tarihi/Received:** 13.09.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.02.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Gülay KARAGÜZEL  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Pediatrik Endokrinoloji BD,  
ANTALYA  
gulaykg@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

### HHH Eksen Değişiklikleri

Akut ağır streste HHA eksenin aktivasyonu ile oluşan hiperkortizolizm eskiden beri iyi bilinmektedir.<sup>4</sup> Kortizol düzeyindeki akut artış, hipofizyel portal sistemdeki kortikotropin salgılatan hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) pulsularının senkronizasyon ve amplitüdlerindeki artışlar ile ilgilidir.<sup>2</sup> Periferik enfeksiyöz veya inflamatuvar sinyaller, endotoksin, sitokinler ve diğer inflamasyon mediatörleri direkt olarak hipotalamus, hipofiz ve adrenal korteksi uyarır.<sup>2,5</sup> Yüksek serum glukokortikoid (GK) düzeyleri immün sistemi, üreme, büyüme ve tiroid hormonlarını baskılar. GK'ler karaciğer, böbrek ve kasta glukoneogenezi uyarır, hücre içine glukoz girişini inhibe eder, katekolamin (KA)'lerin sentez ve salınımını kolaylaştırır, insülinin sekresyon ve etkisini inhibe eder, glukagon sekresyonunu uyarır, protein harcanmasına sebep olur ve kasta protein sentezini inhibe eder.<sup>6,7</sup> Kritik hastalıktaki hiperkortizolizm, vücudun kendi inflamatuvar kasatına sessiz kalma girişimi olabilir ve böylece kendisini olası aşırı endojen reaksiyonlara karşı korur.<sup>8</sup> Sepsis sırasında GK'ler metabolik substrat gereksinimini temin eder, kan basıncını korur ve doku hasarına karşı immün sistemi sınırlandırır. Bununla birlikte, uzamış hiperkortizolizm, immünsüpresyona yol açabilmesi, stres hiperglisemisi, miyopati, katabolik durum ve iyileşmede bozulmalara yol açması gibi etkileri nedeniyle sorgulanabilir.<sup>2</sup>

Postoperatif hastalarda, bakteriyel sepsisli hastalarda ve geç evre AIDS'li hastalarda persistan yüksek kortizol düzeylerine düşük/normal plazma ACTH düzeyinin eşlik ettiği görülmüştür.<sup>9</sup> Kritik hastalıkta ACTH konsantrasyonu ile kortizol sekresyonunun farklı olması adrenokortikal fonksiyonun non-ACTH ilişkili regülasyonu nedeniyle olabilir.<sup>9,10</sup> Bu hastalarda, hipofizer GK geri denetiminde değişiklik ve CRH'ye ACTH-benzeri peptidlerin hipersekresyonu söz konusu olabilir. İnterlökin (IL)-6'nın hem hipotalamo-hipofizer düzeyde hem de direkt olarak adrenal bezi uyarak kortizol sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.<sup>11</sup> Ekstra hipofizo-adrenokortikal stres yanıtın, doğal

olarak oluşturulmuş yardımcı bir düzenleyici mekanizma gibi olduğu düşünülmektedir.<sup>9</sup>

Kritik hastalık esnasındaki kortizol eksikliği artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur.<sup>12</sup> Ağır stresi olan hastalarda herhangi zamanda alınan serum kortizol düzeyi 25 µg/dL'nin üzerinde ise, bu olgularda adrenal fonksiyonun normal olduğu kabul edilmektedir.<sup>13</sup> Aşırı adrenokortikal yetmezlik nadir görülen acil tıbbi bir duruma rağmen, gizli hipoadrenalizm daha sık olarak rapor edilmektedir. Standart (250 µg'lık) ACTH testi ile yanlış negatif sonuç alınabilmektedir. Primer ve sekonder adrenal yetersizlik tanısı için düşük doz (1 µg) ACTH testi daha özgün ve duyarlıdır.<sup>14,15</sup>

Sitokinler, IL-1, 2, 4, 6 ve interferon-alfa (IFN-α)'nın etkileriyle GK'lerin reseptörlerine bağlanma afiniteleri kısmen azalarak GK direnci gelişebilmektedir. Bunda GK reseptörleri ile birlikte sitokinlerce uyarılan nükleer faktör-kB gibi transkripsiyon faktörlerinin de rolü olabilir.<sup>5</sup>

Ağır sepsisli, septik şoklu ve adult respiratuvar distresli hastalar için GK tedavisine ilgi yenilenmiştir. Yüksek doz farmakolojik tedavinin aksine, orta derecede suprafizyolojik ve uzun süreli hidrokortizon veya sentetik GK'lerin uygulanması kritik hastalarda faydalı olabilmektedir. Birçok çift kör, randomize çalışmada, uzun süreli GK tedavisi ile belirgin klinik iyileşme ve mortalitede azalma bildirilmiştir.<sup>16,17</sup> Daha önceki randomize çalışmaların aksine, bu çalışmalarda tedavinin hemen başlatılması ve uzun süreli uygulanması nedeniyle sonuçlar başarılı bulunmuş olabilir. Aslında uzamış GK tedavisi, sepsiste agresif ve uzun süreli konak defans yanıtında önemli rolü olan sitokinlerin yeterli süpresyonu için gereklidir.<sup>13</sup>

Bilinen HHA fonksiyon defekti olan hastaların tedavisinde GK tedavisinin gerekliliği konusunda tartışma yoktur. Belirgin HHA aks bozukluğu olmayan hastalarda doğru tedaviyi tanımlamak için, daha ileri çalışmalar gerekli olmakla birlikte, immün ve kardiyovasküler sistem dahil hedef dokulardaki geçici GK direncinin kırılması için orta derecede doz ile uzun süreli GK tedavisi faydalı olabilir.<sup>13</sup>

Kritik hastalık sırasında başka bir değişiklik, adrenal steroid sentezinin mineralokortikoid ve androjenlerden kortizol tarafına kaymasıdır.<sup>18</sup>

Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), periferde zayıf androjen, fakat güçlü bir immün yanıt modülatörü olduğu düşünölen dehidroepiandrosteron (DHEA)'a dönüşmektedir.<sup>19</sup> DHEA ve DHEAS ağır hastalarda sürekli düşüktür.<sup>20</sup> Değişen adrenal steroidogenezis ile ilişkili olarak ACTH'a DHEA yanıtı zayıftır.

### Renin ve Aldosteron Değişiklikleri

Kritik hastalıkta hipotansiyon ve volüm eksikliği renin-anjiyotensin-aldosteron aksını aktive eder. ACTH'ın hipersekresyonu, volümden bağımsız olarak sekonder hiperaldosteronizm oluşturabilir.<sup>10</sup> Cerrahiden sonra dakikalar içinde aldosteronun yükselerek birkaç gün yüksek kaldığı gözlenmiştir.<sup>21</sup> Hasardan sonra aldosteron yüksekliğinin süresi ve önemi sodyum alımına bağlıdır. Kritik hastaların %20'sinde renin ve aldosteron sentezi uyumsuzdur ve bu durum "hiperreninemik hipoaldosteronizm" olarak adlandırılır.<sup>22</sup> Bu sendrom altta yatan hastalığın ağırlığı ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>23</sup> Artan plazma renin düzeyleri nedeniyle aldosteron düzeyleri normal olsa bile uygunsuzdur. Bunun, değişen adrenal steroidogenezis nedeni ile olduğu düşünülmektedir.

### Arginin Vazopressin (AVP)'deki Değişiklikler

Stres sırasında yükselen AVP düzeyi için en potent uyarı hipovolemi ve hipoosmalalitedir. Sekrete edilen AVP, renal V<sub>2</sub> reseptörünü uyarır ve bu cAMP birikimi ile sonuçlanarak antidiürezis gelişir. Aksine, renal V<sub>1</sub> reseptörlerinin uyarılması cGMP sentezi ve diürezisle sonuçlanır. AVP bilinen antidiüretik ve vazopressör etkilerinden başka ACTH salınımını da artırır, ACTH sekresyonunda CRH etkilerini güçlendirir ve serum glukoz düzeyini artırır.<sup>24,25</sup>

### Hipotalamo-Hipofizo-Tiroid Eksenindeki Değişiklikler

Akut kritik hastalık sırasında tiroid hormonlarındaki değişiklik iyi bilinmektedir. Hafif hastalık-

ta tiroksinin (T<sub>4</sub>) triiyodotronine (T<sub>3</sub>) dönüşümü inhibe olarak T<sub>3</sub> sentezi hızla azalmakta, reverse T<sub>3</sub>'te artış olmaktadır (düşük T<sub>3</sub> sendromu).<sup>10,26</sup> Hastalığın ağırlığındaki artışla T<sub>4</sub> azalmaktadır (düşük T<sub>4</sub> sendromu). Tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonu düşük/normal olabilir, nokturnal artışı kaybolabilir, fakat genellikle tirotropin salgılatan hormon uyarısına TSH yanıtı normaldir.<sup>10</sup> Bu değişikliklerde; 5'-monodeiyodinyasyonun azalması, yüksek serum kortizol konsantrasyonları, deiyodinaz aktivitesinin dolaşan inhibitörleri, 5'-monodeiyodinaz aktivitesini inhibe eden ilaçlar, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve IL-6 rol oynayabilir.<sup>10,27</sup> Serum T<sub>4</sub> düzeylerinin düşmesi tiroid hormon bağlayıcı proteinlerinde değişken azalmalar veya dolanımdaki T<sub>4</sub>'ün bağlayıcı proteinlere bağlanmasını inhibe eden maddelerin varlığı nedeniyle. Hipotalamo-hipofizo-tiroid eksenindeki bu akut değişiklikler, en azından açlık sırasında enerji harcanmasının azaltılması girişimi olarak yorumlanmaktadır.<sup>28</sup>

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar arasında, düşük T<sub>3</sub> sendromu %70, düşük T<sub>4</sub> sendromu %22'ye varan oranlarda rapor edilmiştir.<sup>29</sup> İyileşme sırasında, serum T<sub>4</sub>'ünün normalleşmesinden önce serum TSH düzeyinde geçici yükselme olmaktadır.<sup>30</sup>

Düşük TSH'a eşlik eden T<sub>3</sub> süpresyonunun ciddiyeti, hastalığın ağırlığı ve süresi ile pozitif, hastalığın seyri ile negatif koreledir.<sup>26</sup> Azalmış serum T<sub>4</sub> konsantrasyonunun mortalitede artma ile korele olduğu bulunmuştur.<sup>29</sup> Bununla birlikte, düşük serum T<sub>4</sub> konsantrasyonları olan kritik hastalarda T<sub>4</sub> verilmesinin faydası saptanmamıştır.<sup>31</sup>

### Büyüme Hormonu (GH)-İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) Eksen Değişiklikleri

GH, hipotalamik büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH)'un uyarıcı ve somatostatinin inhibitör kontrolü altında somatotroplardan pulsatil olarak salınmaktadır. Metabolik etkileri için GH'nin pulsatil salınımı önemlidir.<sup>32</sup> GH, anabolik bir hormondur; protein sentezini artırırken katabolizmasını azaltır ve yağ mobilizasyonunu da

arttırır.<sup>32</sup> Bu etkiler, akut katabolik stres sonrasında potansiyel fayda sağlar.

Cerrahi, travma veya enfeksiyon durumlarında akut olarak GH pulsarı artar ve pulsar arasındaki düzeyler de yüksektir.<sup>33</sup> Strese yanıtta GH artışının nedenleri, inhibitör somatostatinin azalması ve/veya stimülatör GH-salgılatan faktörlerin artışı, ya da IGF-1, IGFBP-3 düzeylerinde azalma olabilir.<sup>33,34</sup> Periferel dokularda GH reseptör ekspresyonunda azalma bulunmuştur.<sup>33</sup> Bunun yanında IGFBP-1,2,6 düzeylerinin yükselmesi GH'ye periferel direncin göstergesi olarak yorumlanmıştır.<sup>35</sup> IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin etkisiyle GH direnci gelişebilir.<sup>36</sup> Akut stres sırasında GH artışı, direkt lipolitik, insülin antagonizan ve immün stimülan etkileri başlatırken, indirekt IGF ile ilişkili somatotropik etkiler azalmıştır. GH-IGF eksenindeki bu değişiklikler, konak savunması ile beyin, kalp gibi vital organlara metabolik substratların temini ile hayatta kalım için adaptif ve faydalı bulunmaktadır.<sup>1</sup>

Uzamış kritik hastalıkta, GH sekresyon paterni karmaşık ve akut fazla kıyaslandığında pulsarla salınan GH düzeyi düşüktür.<sup>37</sup> Yine de, non-pulsatil olmasına rağmen sağlıklılarla kıyaslandığında hala yüksektir ve nokturnal GH düzeyleri artmıştır. Relatif hiposomatotropizm hali vardır.<sup>18</sup>

### Hipofizo-Gonadal Eksen Değişiklikleri

Testosteron en önemli anabolik steroiddir ve kritik hastalıkta lüteinizan hormon (LH)-testosteron eksenindeki değişiklikler erkeklerde katabolik durumla ilişkili olabilir.<sup>2</sup> Kritik hastalığı olanlarda seks steroidleri ve gonadotropinlerde hızlı bir düşüş görülür.<sup>38,39</sup> Uzamış kritik hastalığı olan erkeklerde düşük LH puls amplitüdü ile birlikte artmış puls sıklığı gözlenmiştir, bu çok düşük testosteron düzeylerine cevapda bozulmuş bir kompensatuvar LH hipersekresyonu olarak yorumlanmıştır.<sup>38</sup> Follikül uyarıcı hormon ve inhibin düzeyleri normal bulunmuştur.<sup>40,41</sup> Uzamış ağır streste hipogonadotropik hipogonadizm gelişir.<sup>38</sup>

### KA'daki Değişiklikler

KA glukojenoliz ve glukoneogenezisi uyarak, lipolizi arttırarak, insülin sekresyonunu inhibe

eder, insüline doku duyarlılığını azaltır, glukagon ve GH sekresyonunu arttırarak hepatik glukoz sentezini arttırır.<sup>42</sup> Stres, sempatik sinir sistemi ve adrenal medullada aktivite artışına yol açarak adrenal medulladan norepinefrin ve epinefrin, sempatik sinir uçlarından da norepinefrin sekresyonuna sebep olur. Stresin ağırlığı KA yanıtının derecesini belirlemekle birlikte, kritik hastalığı olanlarda KA konsantrasyonu final seyir için belirleyici değildir.<sup>2</sup>

### İnsülin ve Glukagondaki Değişiklikler

Stres durumlarında hiperglisemi insülin salınımı için güçlü bir uyarıcıdır. İnsülin düzeyleri yüksek, ancak glukoz düzeylerine göre yine de uygunsuzdur (relatif hipoinsülinizm).<sup>43</sup>

Hiperglisemi glukagon sekresyonunu inhibe ederken, stresle ilişkili adrenerjik stimülasyon, aminoasidemi, kortizol ve TNF- $\alpha$ 'nın artışı glukagon salınımını arttırır.<sup>44</sup> Enfeksiyon, travma, hipertermi, hipoglisemi, yanıklar ve sıcak çarpması gibi stres durumlarında glukagon düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Sağkalım için hiperglukagoneminin avantaj olduğu öne sürülmesine rağmen kanıtlanamamıştır.<sup>45</sup> Glukoz kullanımının azalması ve hepatik glukoz sentezinin artışı "stres hiperglisemisi"ne neden olmaktadır. Hastalığın ağırlığı ile hiperglisemi arasında da pozitif korelasyon bildirilmiştir.<sup>5</sup>

### Prolaktin (PRL)'deki Değişiklik

İnsan T ve B lenfositlerinde PRL reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Kritik hastalık sırasında PRL'deki değişiklikler immün fonksiyonlardaki değişikliklerle ilişkili yorumlanabilir. Akut fiziksel veya psikolojik strese yanıtta PRL, serumda konsantrasyonu ilk artan hormonlar arasındadır.<sup>46</sup> Kritik hastalığın akut fazında hiperprolaktineminin, immün kaskadın yaşamsal önemi olan başlangıç aktivasyonuna katkıda bulunup bulunmadığı halen tartışmalıdır.

### Paratiroid Hormon ve Vitamin D Değişiklikleri

Kritik hastalık sırasında, özellikle akut sepsisli hastalarda iyonize hipokalsemi siktir ve artmış

mortalite ile ilişkilidir.<sup>47</sup> Kritik hastalıkta hipokalseminin nedeni; 25 hidroksi vitamin D'nin hidroksilasyon yetersizliği ve sitokinlerin etkileriyle gelişen vitamin D eksikliği olabilir. Hipokalsemisi olan kritik hastalarda, serum kalsiyumu ile kalsitonin ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar vardır.<sup>48</sup> Bununla birlikte kritik hastalıkta, prokalsitonin düzeylerinin prognostik belirteç olarak kullanılacağı rapor edilmiştir.<sup>49</sup> Klinik çalışmalar hastalığın ağırlığı ve mortalite ile ilişkili olarak serum parathormon düzeyinde artış göstermiştir.<sup>50</sup>

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda, immobilizasyon ve bozulmuş beslenme durumunun, klinik osteoporoz için potansiyel bir sebep olduğu da unutulmamalıdır.

Pek çok başka hormon ve humoral faktörlerin de kritik hastalık ile ilişkisi araştırılmaktadır. Fakat bu hormonların/faktörlerin kritik hastalığın ağırlığı veya seyrindeki etkileri henüz anlaşılmamıştır.

Kritik hastalardaki nöroendokrin değişikliklerin çoğundan sitokinler sorumludur. Sadece sitokinler endokrin hücreleri etkilememekte, hormonlar da immün hücre fonksiyonu ve sitokin sekresyonunu etkilemektedir. Sitokinlerin endokrin hücrelere ve endokrin hücrelerin de immün hücrelere etkileri daha iyi anlaşıldığında, kritik hastalarda terapötik yaklaşımlar açısından yeni ufuklar açılacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Van Den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000;143:1-13.
2. Alarifi AA, Van Den Berghe GH, Jr Snider RH, Becker KL, Müller B, Nylen E. Endocrine markers and mediators in critical illness. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p.2077-87.
3. Bornstein SR, Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stress and critical illness. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p.2087-94.
4. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-62.
5. Zaloga GP, Bhatt B, Marik P. Critical illness and systemic inflammation. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p.2068-76.
6. White PC. Corticosteroid action. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p.714-9.
7. Ziegler TR. Fuel metabolism and nutrient delivery in critical illness. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p.2102-8.
8. Munck A, Guyre P, Holbrook N. Physiological functions of glucocorticoids during stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 1984;5:25-44.
9. Bornstein SR, Chrousos GP. Clinical review 104: ACTH- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: Neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1729-36.
10. Vermes I, Bieshuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: Possible role of endotelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1238-42.
11. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127-37.
12. Singhi SC. Adrenal insufficiency of critical illness. *Indian Pediatrics* 2002;39:1011-6.
13. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill. A new look at an old problem. *Chest* 2002; 122:1784-96.
14. Mayenknecht J, Diederich S, Bahr V, Plockinger U, Oelkers W. Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1558-62.
15. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacten test (1 microg), the conventional dose short synacten test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:838-43.
16. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomised, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
17. Oppert M, Reinicke A, Graf KJ, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26:1747-55.
18. Van den Berghe G. Neuroendocrine response to acute versus prolonged critical illness. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p.2094-102.
19. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993;329:1246-53.

20. Wade CE, Lindberg JS, Cockrell JL, et al. Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:223-7.
21. Le Ouesne LP, Cochrane JP, Fieldman NR. Fluid and electrolyte disturbances after trauma: The role of adrenocortical and pituitary hormones. *Br Med Bull* 1985;41:212-7.
22. Zipser RD, Davenport MW, Martin KL, et al. Hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill: A new entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:867-73.
23. Rolih CA, Ober KP. The endocrine response to critical illness. *Med Clin North Am* 1995;79:211-24.
24. Plotsky PM, Bruhn TO, Vale W. Central modulation of immunoreactive corticotropin-releasing factor secretion by arginine vasopressin. *Endocrinology* 1984;115:1639-41.
25. Spruce BA, McCulloch AJ, Burd J, et al. The effect of vasopressin infusion on glucose metabolism in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:463-8.
26. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995;23:78-83.
27. van der Poll T, van Zee K, Endert E, et al. Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone and thyrotropin concentration in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1341-6.
28. 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.
29. Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TW, Nuttall FO, Shafen RB. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981;245:43-5.
30. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, et al. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:717-22.
31. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1-8.
32. Clayton PE, Gill MS. Normal growth and its endocrine control. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4<sup>th</sup> ed. London: Blackwell Science; 2001. p.95-114.
33. Hermansson M, Wickelgren RB, Hammerqvist F, et al. Measurement of human growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by quantitative polymerase chain reaction-based assay: Demonstration of reduced expression after elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:421-8.
34. Ross R, Miell J, Freeman E, 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* 1991;35:47-54.
35. 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.
36. Bentham J, Rodriguez-Arno J, Ross RJ. Acquired growth hormone resistance in patients with hypercatabolism. *Horm Res* 1993;40:87-91.
37. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1827-34.
38. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:444-50.
39. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P, Veldhuis JD. Luteinizing hormone secretion and hyperandrogenemia in critically ill men: Effect of dopamine. *Clin Endocrinol* 1994;41:563-9.
40. Wang C, Chan V, Yeung RTT. Effect of surgical stress on pituitary-testicular function. *Clin Endocrinol* 1978;9:255-66.
41. Dong Q, Hawker F, McWilliam D, Bangah M, Burger H, Handelsman DJ. Circulating immunoreactive inhibin and testosterone levels in patients with critical illness. *Clin Endocrinol* 1992;36:399-404.
42. Cryer PE. Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 1980;303:436-44.
43. Halter JB, Beard JC, Porte D Jr. Islet function and stress hyperglycemia: Plasma glucose and epinephrine interaction. *Am J Physiol* 1984;247:E47-52.
44. Rorsman P, Ashcroft FM, Berggren PO. Regulation of glucagon release from pancreatic A-cells. *Biochem Pharmacol* 1991;41:1783-90.
45. Lindsey A, Santusano F, Braaten J, Faloona GR, Unger RH. Pancreatic alpha-cell function in trauma. *JAMA* 1974;227:757-61.
46. Noel GL, Suh HK, Stone SJG, Frantz AE. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35:840-51.
47. Desai TK, Carlson RW, Geheb MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive intensive care setting. *Am J Med* 1988;84:209-14.
48. Baines BP, Thompson APJ, Fraser WD, Hart CA. Hypocalcemia in severe meningococcal infections. *Arch Dis Child* 2000;83:510-3.
49. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, et al. Procalcitonin: A marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2002;28:1203-4.
50. Carlstedt F, Lind L, Rastad J, Stjernstrom H, Wide L, Ljunghall S. Parathyroid hormone and ionised calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *Eur J Clin Invest* 1998;28:898-903.