

ΝΕΥΡΟ-ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Παπαϊωάννου Ε Βασίλειος MD, MSc, PhD

ABSTRACT

Neuroendocrine alterations and new therapeutic approaches in critically ill patients

Papaioannou E. Vasilios

Acute and prolonged illness seems to result in a variety of different neuroendocrine alterations. During the acute phase of critical illness there is an actively secreting anterior pituitary gland and a peripheral resistance to anabolic hormones. In the chronic phase of critical illness there is a uniformly reduced secretion of anterior pituitary hormones, with the notable exception of cortisol. The main characteristic of these alterations is the 'wasting' syndrome. An acute event, such as an infection or emergency surgery in a long-stay ICU patient, is accompanied by mixed acute/chronic endocrine patterns. Wasting syndrome is manifested, among others, with hyperglycemia and insulin resistance, while the severity of this 'diabetes of stress' reflects the risk of death. Recently it was shown that preventing these metabolic patterns with insulin infusion improves outcome in critically ill patients. It remains to be demonstrated if other endocrine interventions will accelerate recovery, especially in long-stay patients in ICU.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Μεταβολική απάντηση σε οξύ stress

Η ανάπτυξη της εντατικής ιατρικής τις τελευταίες τρεις δεκαετίες έδωσε τις δυνατότητες για αντιμετώπιση βαρειών κλινικών καταστάσεων όπως σηπτικό ή καρδιογενές shock, πολλαπλά τραύματα και εκτεταμένα εγκαύματα στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, με αυξημένες πιθανότητες επιβίωσης. Ασθενείς με τέτοια κλινική εικόνα συνήθως κατέληγαν πριν μερικά χρόνια, χωρίς καμία πιθανότητα επιβίωσης, καθώς η ένταση και η διάρκεια της υποστήριξης των μεταβολικών και ζωτικών λειτουργιών που απαι-

τούνταν ήταν σαφώς μεγαλύτερη από τους φυσικούς μηχανισμούς άμυνας που έχουν ήδη αναπτυχθεί κατά την διάρκεια της εξέλιξης.

Η φυσική επιλογή έχει διαμορφώσει μηχανισμούς άμυνας σε οξείες καταστάσεις π.χ ασθένεια ή τραύμα, που αφορούν συνήθως μία διφασική μεταβολική απάντηση, όπως ανέδειξε για πρώτη φορά ο Cuthbertson το 1932[1]. Αυτή περιλαμβάνει την πρώιμη και μικρής διάρκειας φάση 'ebb', κατά την διάρκεια της οποίας ο μεταβολισμός και η ιστική αιμάτωση μειώνονται, με συνακόλουθη ανακατανομή της υπέρ ζωτικών οργάνων, όπως ο εγκέφαλος. Ακολουθεί η όψιμη υπερμεταβολική φάση 'ροής' ή 'flow phase', κατά την οποία ενεργοποιείται η λιπόλυση, η γλυκονεογένεση και ο πρωτεϊνικός καταβολισμός, προκειμένου να παραχθούν τα απαραίτητα μεταβολικά

Ανασθησιολόγος
ΜΕΘΑ Π.Γ.Ν ΑΧΕΠΑ Θεσ/νίκης

υποστρώματα που θα χρησιμοποιηθούν για τις διαδικασίες άμυνας και αντιμετώπισης της φλεγμονής από τον οργανισμό[2]. Αυτή η υπερκαταβολική διεργασία επάγεται εν μέρει από συγκεκριμένες ενδοκρινολογικές μεταβολές, που θεωρούνται σημαντικές για την επιβίωση του οργανισμού. Οι μεταβολές αυτές αφορούν την απελευθέρωση κατεχολαμινών και γλουκαγόνου, μεταβολές στην έκκριση της ινσουλίνης αλλά και στην ευαισθησία των υποδοχέων της, ενεργοποίηση του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα, υπερέκκριση προλακτίνης (PRL) και αυξητικής ορμόνης (GH), με συνοδό μείωση του κυκλοφορούντος παράγοντα IGF-1 (insulin-like growth factor-1) και αδρανοποίηση της περιφερικής δράσης των θυρεοειδών ορμονών αλλά και της γοναδικής λειτουργίας[3-6]. Αυτές οι μεταβολές θεωρούνται προσαρμοστικές και ευεργετικές για την οικονομία του οργανισμού καθώς ελαττώνουν και ανακατανέμουν την κατανάλωση ενέργειας, αναβάλλουν τον αναβολισμό και ταυτόχρονα ενεργοποιούν την ανοσολογική απάντηση προστατεύοντας παράλληλα, με αντισταθμιστικούς μηχανισμούς, από την υπερβολική φλεγμονώδη αντίδραση. Στο πλαίσιο αυτής της λογικής δεν δικαιολογείται καμία ιατρική παρέμβαση κατά την διάρκεια των πρώτων ωρών ή ημερών από το οποιοδήποτε stress (τραύμα ή λοίμωξη)[7].

2. Μεταβολική απάντηση σε παρατεταμένη βαριά νόσο στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Η επιβίωση ασθενών με μεγάλης διάρκειας και έντασης εξωτερική απειλή στο περιβάλλον των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας οδήγησε στην ανάπτυξη ενός 'συνδρόμου εξάντλησης' (wasting syndrome), που ήταν μέχρι πρότινος άγνωστο στην ιατρική βιβλιογραφία. Παρά την σίτιση, πρωτεΐνες εξακολουθούν να χάνονται από τους ιστούς και τα ζωτικά όργανα, λόγω ενεργοποιημένου καταβολισμού και αναστολής της πρωτεΐνο-σύνθεσης, ενώ η επανα-εστεροποίηση έναντι της οξείδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγεί στην συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και στο πάγκρεας. Επιπλέον, το συγκεκριμένο σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερασβεστιαμία, υπερλιπιδαιμία και απώλεια ενδοκυτταρικού

καλίου. Αυτή η παράδοξη μεταβολική κατάσταση δεν συνοδεύεται από έντονη φλεγμονώδη αντίδραση αλλά αντίθετα από μία ανοσοπαράλυση, κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα αδυνατεί να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά μία νέα τοξική ή λοιμώδη προσβολή[7,8]. Αυτός ο πρωτεϊνικός υπερκαταβολισμός γίνεται έντονα προβληματικός όταν διαρκεί για πολλές εβδομάδες. Η μυϊκή αδυναμία και ατροφία ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για ανεπάρκεια της αναπνευστικής αντλίας και την αδυναμία αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό. Η ατροφία του εντερικού βλεννογόνου και η διαταραχή κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα παρατείνουν την ανάγκη για παρεντερική διατροφή, ενώ η καθυστερημένη επιδιόρθωση των ιστών και η ανοσολογική δυσλειτουργία θέτουν σε κίνδυνο την διαδικασία επούλωσης των χειρουργικών τραυμάτων[9]. Τελικά, η εξάρτηση του οργανισμού από την υψηλής τεχνολογίας υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών παρατείνεται, το ίδιο και η διάρκεια αλλά και το κόστος νοσηλείας[10]. Η ανάπτυξη του ανωτέρου συνδρόμου δεν φαίνεται να σχετίζεται με το είδος της αρχικής αιτίας εισαγωγής του ασθενούς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας αλλά μάλλον με την διάρκεια της βαριάς κλινικής του εικόνας. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς παρατεταμένης νοσηλείας τελικά πεθαίνουν από λοιμώδεις επιπλοκές, τις οποίες αδυνατούν να αντιμετωπίσουν[7-9].

Φαίνεται ότι σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με τις νευροενδοκρινολογικές διαταραχές της παρατεταμένης βαριάς νόσου (υποστήριξη ζωτικών λειτουργιών, όπως μηχανικός αερισμός για τουλάχιστον 7-10 ημέρες), η ορμονική απάντηση του οργανισμού είναι σαφώς διαφορετική από την κατάσταση που αφορά ένα οξύ stress (π.χ λοίμωξη ή τραύμα). Η αρχική φάση χαρακτηρίζεται κυρίως από μία έντονη λειτουργικότητα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης και περιφερική αδρανοποίηση των αναβολικών ορμονών ενώ η όψιμη και παρατεταμένη φάση διέπεται από μία ελαττωμένη υποθαλαμική διέγερση[7,11].

ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

1. Μεταβολική απάντηση σε οξύ stress

Η δραστηριότητα του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα εμφανίζει μία διφασική συμπεριφορά κατά την διάρκεια της βαριάς νόσου[12]. Από την εποχή του Brown-Sequard το 1856, είναι γνωστή η σημασία των επινεφριδίων για την άμεση μετεγχειρητική επιβίωση[13]. Οι διάφορες κυτταροκίνες και το νοραδρενεργικό σύστημα διεγείρουν την έκκριση του παράγοντα CRF (Corticotropine-releasing factor) στον υποθάλαμο, ο οποίος με την σειρά του επάγει την παραγωγή της ACTH από την αδено-υπόφυση[3,14]. Η ACTH δρώντας στο φλοιό των επινεφριδίων διεγείρει την παραγωγή της κορτιζόλης. Η υπερκορτιζολαιμία αυξάνει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, διευκολύνοντας την μεταφορά της στα κύτταρα κατά την διάρκεια του stress (Εικόνα 1). Η αύξηση της γλυκόζης επιτυγχάνεται μέσω της αυξημένης ηπατικής γλυκονογένεσης και της αναστολής πρόσληψής της από τον λιπώδη ιστό. Τα γλυκοκορτικοειδή διεγείρουν επίσης την απελευθέρωση των λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό, καθώς

επίσης και την απελευθέρωση των αμινοξέων από τις πρωτεΐνες του σώματος, προκειμένου να εξασφαλίσουν την απαιτούμενη ενέργεια στα κύτταρα[15]. Τα γλυκοκορτικοειδή διευκολύνουν την δράση των κατεχολαμινών και της αγγειοτενσίνης II, συνεισφέροντας στην διατήρηση της μυοκαρδιακής συσταλτότητας, του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον όλες οι διεργασίες της ανοσολογικής απάντησης αναστέλλονται, σε μία προσπάθεια του οργανισμού να προστατευθεί από μία 'υπερβολική' φλεγμονώδη αντίδραση. Τα γλυκοκορτικοειδή ελέγχουν την παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής (ιντερλευκίνες-1,2,3,6, γ-ιντερφερόνη, εικοσανοειδή) μέσω της αναστολής του μεταγραφικού παράγοντα Nf-kB. Παράλληλα επάγουν διάφορες αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως την ιντερλευκίνη 10 (IL-10) και ανταγωνιστές των υποδοχέων της ιντερλευκίνης 1 (IL-1) [16-18].

2. Κυτταροκίνες και ο υποθάλαμο-υποφυσιακός άξονας

Η ενεργοποίηση του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα (HPA) από συγκεκριμένες κυτταρο-

Εικόνα 1: Τα στεροειδή συνδέονται με τους κυτταροπλασματικούς υποδοχείς (GR: glucocorticoid receptors), και κατόπιν το σύμπλοκο μεταφέρεται στον πυρήνα του κυττάρου, όπου συνδέεται με το GRE (glucocorticoid receptor element). DHES: θειϊκή διυδροεπιανδροστερόνη, AP-1: μεταγραφικός παράγοντας

ΔΡΑΣΗ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ



κίνες αυξάνει την έκκριση κορτιζόλης, η οποία με την σειρά της αναστέλλει τον άξονα αλλά και την ανοσολογική αντίδραση (αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση). Επίσης, οι IL-1 και IL-6 αυξάνουν άμεσα την παραγωγή του CRF, της ACTH και των γλυκοκορτικοειδών [19,20]. Εντούτοις οι κυτταροκίνες καταστέλλουν την λειτουργία της υπόφυσης και των επινεφριδίων σε μεγάλες δόσεις και μετά από παρατεταμένη υψηλή συγκέντρωση. Φαίνεται ότι εμφανίζεται και περιφερική αντίσταση στην δράση της κορτιζόλης, πιθανόν λόγω 'νιτροζυλίωσης' των υποδοχέων της από τα αυξημένα επίπεδα νιτρικού οξειδίου (NO)[21-23]. Στην βαριά νόσο μεγάλης διάρκειας τα επίπεδα της ACTH στον ορό είναι χαμηλά ενώ τα αντίστοιχα της κορτιζόλης παραμένουν συνήθως υψηλά, κάτι που συνεπάγεται παραγωγή της μέσω εναλλακτικής οδού, πιθανόν με την βοήθεια της ενδοθηλίνης. Υψηλά επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πολυπεπτιδίου (ANP) και της ουσίας P έχουν ενοχοποιηθεί για τις χαμηλές συγκεντρώσεις ACTH[12]. Σε αντίθεση με την κορτιζόλη του ορού, τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων όπως π.χ η θειική διϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS) με ανοσοδιεγερτική δράση εμφανίζονται χαμηλά. Επιπλέον, παρά την αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης πλάσματος, οι βαρέως πάσχοντες εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα αλδοστερόνης (υπερρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός), κάτι που αποτελεί ένδειξη μίας μετάθεσης του μεταβολισμού της πρεγνενολόνης από τα ανδρογόνα και τα αλατοκορτικοειδή προς τα ανοσοκατασταλτικά γλυκοκορτικοειδή. Αυτή η υπερκορτιζολαιμία μπορεί να ασκεί μία σχετικά ευεργετική αιμοδυναμική δράση στην χρόνια φάση της βαριάς νόσου, αλλά σε συνδυασμό με την χαμηλή αλδοστερόνη, η ισορροπία ανοσοκαταστολής/ανοσοδιέγερσης ενδέχεται να προδιαθέτει σε αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις[24,25].

3. 'Σχετική επινεφριδιακή ανεπάρκεια' και σηπτικό shock

Υπάρχει μεγάλη διχογνωμία στη διεθνή ιατρική βιβλιογραφία αναφορικά με τα επίπεδα κορτιζόλης που θεωρούνται επαρκή ως απάντηση του οργανισμού στο stress. Τα

περισσότερα κλασικά συγγράμματα θεωρούν φυσιολογική την άνοδο της κορτιζόλης πάνω από 18 έως 20 $\mu\text{g/dL}$ [26]. Εντούτοις, η συγκεκριμένη επιλογή τιμών στηρίζεται στην απάντηση του οργανισμού σε εξωγενή χορήγηση υψηλής δόσης ACTH (HD-ACTH) [250 μg]. Κατά την διάρκεια της βαριάς νόσου οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό τείνουν να είναι υψηλότερες απ' ό,τι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση. Σε ασθενείς με πολλαπλά τραύματα, η κορτιζόλη ορού παραμένει μεγαλύτερη από 30 $\mu\text{g/dL}$ για τουλάχιστον μία εβδομάδα, με μέγιστες συγκεντρώσεις 40 έως 50 $\mu\text{g/dL}$ [27]. Οι ασθενείς με τις υψηλότερες βαθμολογίες βαρύτητας της αρχικής νόσου έχουν και της υψηλότερες τιμές κορτιζόλης. Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν βαρέως πάσχοντες ασθενείς προτείνουν 'φυσιολογικά' επίπεδα κορτιζόλης, σε τυχαία μέτρηση, πάνω από 25 $\mu\text{g/dL}$, ενώ σε ασθενείς με σηπτικό shock προτείνονται ακόμη μεγαλύτερες τιμές, λόγω περιφερικής αντίστασης των ιστών στη δράση των γλυκοκορτικοειδών[28].

Η κλασική μέθοδος ελέγχου της επινεφριδιακής ανεπάρκειας στηρίζεται στο test διέγερσης με συνθετική ACTH (κορτικοτροπίνη), όπου χορηγούνται 250 μg ενδοφλεβίως και μετρούνται τα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό πριν, 30 και 60 λεπτά μετά το test. Επίπεδα κορτιζόλης κάτω των 18 $\mu\text{g/dL}$ ή αύξηση μικρότερη από 9 $\mu\text{g/dL}$ θεωρούνται διαγνωστικά της επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Αυτά τα κριτήρια αφορούν ωστόσο τον έλεγχο της εφεδρείας των επινεφριδίων σε φυσιολογικούς κατά τα άλλα ασθενείς[29]. Επιπλέον, η χορήγηση 250 μg ACTH είναι υπερ-φυσιολογική (100 φορές μεγαλύτερη από τα επίπεδα μέγιστης παραγωγής στο stress σε έναν φυσιολογικό οργανισμό), κάτι που θεωρητικά μπορεί να υπερκεράσει μία πιθανή αντίσταση των επινεφριδίων στην ACTH. Υπάρχουν ασθενείς που παρόλη την φυσιολογική απάντηση στο HD-ACTH, απέτυχαν να απαντήσουν φυσιολογικά στο stress[30].

Πολλοί ερευνητές έχουν προτείνει τη χρήση μικρής δόσης (1 έως 2 μg) ACTH [LD-ACTH], προκειμένου να αυξήσουν την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου. Ο

Marik έχει προτείνει τον έλεγχο όλου του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα, καθώς η εξωγενής χορήγηση ACTH τον παρακάμπτει, ενώ η αύξηση της κορτιζόλης με HD-ACTH ή LD-ACTH δεν αποτελεί κριτήριο επινεφριδιακής ανεπάρκειας[31]. Ένας βαρέως πάσχων ασθενής μπορεί να εκκρίνει την μέγιστη ικανή κορτιζόλη και να έχει υψηλά επίπεδα στον ορό, εντούτοις είναι ανίκανος να ανταποκριθεί σε επιπλέον χορήγηση ACTH (μηδαμινές εφεδρείες-σχετική επινεφριδιακή ανεπάρκεια). Ο ίδιος ερευνητής προτείνει τυχαία μέτρηση της κορτιζόλης του ορού, καθώς η ημερήσια διακύμανσή της καταργείται κατά την διάρκεια της βαριάς νόσου. Αν τα επίπεδα είναι μεγαλύτερα από 25 µg/dL η επινεφριδιακή λειτουργία θεωρείται επαρκής. Αν όχι, ειδικά σε υποτασικούς ασθενείς προτείνεται η χρήση και του HD-ACTH (250 µg) και του LD-ACTH (1 έως 2 µg), προκειμένου να διαχωρισθεί η πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η ανεπάρκεια του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα και η αντίσταση στην δράση της ACTH. Η χαμηλή βασική τιμή κορτιζόλης που παραμένει χαμηλή (κάτω από 25 µg/dL) και με τα δύο test, συνηγορεί υπέρ της πρώτης διάγνωσης. Η άνοδος και με τα δύο test συνηγορεί υπέρ της δεύτερης διάγνωσης, ενώ η άνοδος μόνο με το HD-ACTH συνεπάγεται αντίσταση στην ACTH. Σε μη υποτασικούς ασθενείς η φυσιολογική αύξηση της κορτιζόλης μετά το LD-ACTH (1 έως 2 µg) πρέπει να είναι τουλάχιστον πάνω από 25 µg/dL. Εντούτοις, μια τυχαία τιμή κάτω από 20 µg/dL σε ασθενείς χωρίς υπόταση, με ανεξήγητο πυρετό ή ηωσινοφιλία απαιτεί χορήγηση στεροειδών.

Φαίνεται ότι υπάρχει μία δικόρυφη κατανομή της θνητότητας σε σχέση με τυχαία επίπεδα κορτιζόλης στον ορό κατά την διάρκεια της σήψης. Ασθενείς με χαμηλές τιμές (κάτω από 20 µg/dL) που δεν λαμβάνουν στεροειδή και ασθενείς με πολύ υψηλές τιμές (πάνω από 45 µg/dL) έχουν την μεγαλύτερη θνητότητα [31,32].

4. Θεραπευτική χορήγηση στεροειδών στη βαριά νόσο

Η χρήση στεροειδών στη σήψη αναφέρεται βιβλιογραφικά από την δεκαετία του 1950. Το

1974 οι Weitzman και Berger ανασκόπησαν συστηματικά 32 ερευνητικά άρθρα που αφορούσαν τη χρήση κορτικοειδών για την αντιμετώπιση βαριών λοιμώξεων, από το 1950 έως το 1971. Από τις 12 μελέτες, που αφορούσαν σηπτικό shock, οι 9 υποστήριζαν την χρήση στεροειδών έναντι 3 που δεν την συνιστούσαν. Μόνο 2 από τις υπέρ και 1 από τις κατά ήταν προοπτικές και μόνο 1 από τις κατά ήταν τυχαίοποιημένη και διπλότυπλη κλινική μελέτη[33]. Δύο χρόνια αργότερα, ο Schumer δημοσίευσε μία μελέτη που υποστήριζε σημαντική βελτίωση της θνητότητας (11.6% και 9.3%) σε ασθενείς που έλαβαν μεθυλπρεδνιζολόνη, μία ή δύο δόσεις των 30mg/Kg και δεξαμεθαζόνη, μία ή δύο δόσεις των 3mg/Kg αντίστοιχα, έναντι της ομάδας placebo (38.4% θνητότητα)[34]. Η παραπάνω μελέτη εντούτοις δέχθηκε έντονη κριτική καθώς δεν ήταν διπλότυπλη, υπήρχαν υποκειμενικά κριτήρια επιλογής ασθενών και επίτευξης θεραπευτικών στόχων και συνυπήρχε προοπτικός και αναδρομικός σχεδιασμός της μελέτης[35].

Τη δεκαετία του 1980 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα δύο μεγάλων πολυκεντρικών κλινικών δοκιμών χορήγησης στεροειδών στη σήψη. Η Veterans Administration Trial δημοσιεύτηκε το 1987 και περιελάμβανε 233 ασθενείς, που έλαβαν μεθυλπρεδνιζολόνη, μία ή δύο δόσεις των 30mg/Kg ή placebo, που χορηγήθηκαν 3 ώρες μετά την αρχική διάγνωση. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη θνητότητα των 14 ημερών ή στο ποσοστό επιπλοκών[36]. Σε άλλη κλινική μελέτη που έγινε, ο Bone τυχαίοποίησε 381 ασθενείς προκειμένου να λάβουν μεθυλπρεδνιζολόνη 30mg/Kg ή placebo. Οι ασθενείς που πήραν στεροειδή είχαν μεγαλύτερη θνητότητα έναντι των υπολοίπων[37]. Το 1995 δημοσιεύτηκαν δύο μετα-αναλύσεις των κλινικών μελετών που αφορούσαν την χορήγηση μεγάλων δόσεων στεροειδών στην σήψη, όπου αποδείχθηκε η έλλειψη θεραπευτικού αποτελέσματος αλλά και η πιθανή επιδείνωση της πρόγνωσης των ασθενών[38,39].

Παρά τα αρνητικά αποτελέσματα σχετικά με την χορήγηση υψηλών δόσεων στεροειδών στη σήψη, υπήρξαν μελέτες που αποδείκνυαν ευεργετική δράση χαμηλής δόσης κορτιζόλης

σε ασθενείς με 'σχετική' επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα τριών πολυκεντρικών κλινικών μελετών που έλαβαν χώρα σε Ευρωπαϊκά Νοσοκομεία, έδειξαν ταχύτερη αναστροφή του shock με μικρότερη χορήγηση κατεχολαμινών, μετά από χορήγηση υδροκορτιζόνης 300 mg το 24ωρο. Ο Bollaert και συνεργάτες τυχαιοποίησαν 41 ασθενείς από δύο Μονάδες Εντατικής Θεραπείας ενός Γαλλικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου, στο να λάβουν υδροκορτιζόνη 100mg IV για 5 ημέρες έναντι placebo[40]. Τα κριτήρια επιλογής ήταν διάγνωση σηπτικού shock με βάση τα κριτήρια του ACCP/SCCM του 1991 [41], επίπεδα κορτιζόλης μετά την χορήγηση HD-ACTH (250 µg) πάνω από 18 µg/dL (απόκλεισμός επινεφριδιακής ανεπάρκειας) και λήψη αγγειοσυσπαστικών για περισσότερο από 48 ώρες. Παρατηρήθηκε μία τάση μείωσης της θνητότητας 28 ημερών, αν και όχι στατιστικά σημαντική (32% έναντι 63% ομάδας placebo, $p=0.091$) και αναστροφή του σηπτικού shock (συστολική αρτηριακή πίεση πάνω από 90 mm Hg για περισσότερο από 24 ώρες, χωρίς χορήγηση ινóτροπων φαρμάκων ή υγρών) σε ποσοστό 68% για την ομάδα της υδροκορτιζόνης έναντι 21% για την ομάδα

placebo ($p=0.007$). Εντούτοις, η ομάδα placebo είχε μεγαλύτερα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό (30 µg/dL έναντι 21 µg/dL της ομάδας της υδροκορτιζόνης) και επιπλέον μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, που δεν απαντούσαν με αύξηση της κορτιζόλης στον ορό, μετά την χορήγηση τόσο του HD-ACTH όσο και του LD-ACTH (1 έως 2 µg). Ο Annane έδειξε ότι το συγκεκριμένο ορμονικό προφίλ έχει πολύ άσχημη πρόγνωση και θνητότητα 28 ημερών που προσεγγίζει το 80%[42]. Φαίνεται λοιπόν ότι τα θετικά αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης οφείλονται κυρίως στο ότι οι ασθενείς της ομάδας placebo ήταν βαρύτερα άρρωστοι σε σχέση με την ομάδα της υδροκορτιζόνης.

Ο Briegel και συνεργάτες προοπτικά τυχαιοποίησαν 40 ασθενείς με σηπτικό shock σε μία Γερμανική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, προκειμένου να λάβουν υδροκορτιζόνη 100mg IV, ακολουθούμενη από στάγδην χορήγηση 0.18 mg/Kg/h για τουλάχιστον 6 ημέρες μετά την αναστροφή του shock, έναντι placebo[43]. Η ομάδα της υδροκορτιζόνης είχε μεγαλύτερη μέση αρτηριακή πίεση και συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και μικρότερο καρδια-

Εικόνα 2: Διαγνωστική διερεύνηση φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας σε βαρέως πάσχοντα ασθενή



Διερεύνηση της επινεφριδιακής ανεπάρκειας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με βάση τα επίπεδα κορτιζόλης και την απάντηση στη χορήγηση κορτικοτροπίνης.

κό δείκτη και παροχή οξυγόνου κατά την διάρκεια των πρώτων 5 ημερών της θεραπείας. Παράλληλα ο χρόνος χορήγησης των αγγειοσπαστικών ήταν μικρότερος και υπήρχε τάση βελτίωσης του SOFA score στην ομάδα της υδροκορτιζόνης.

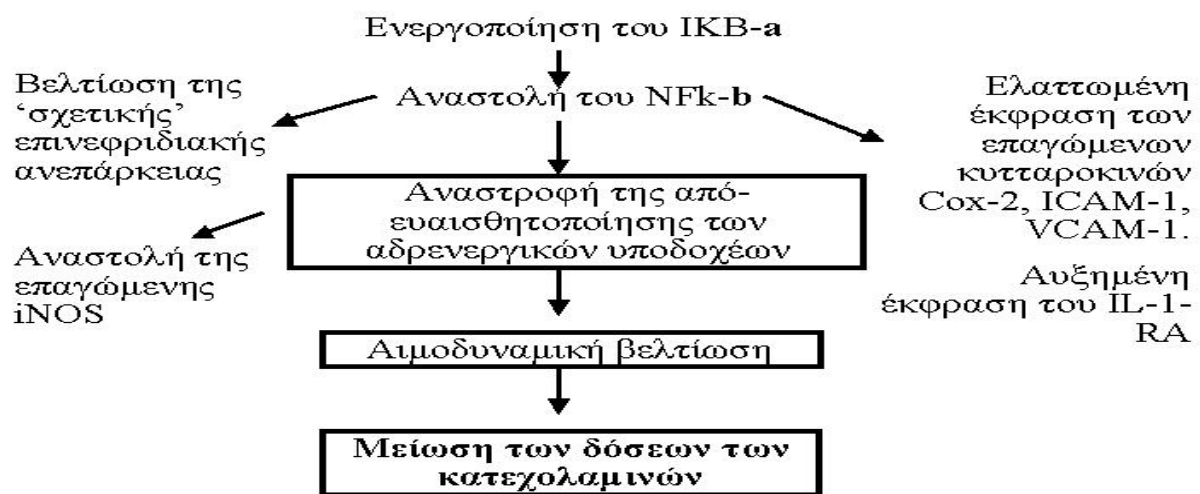
Ο Annane και συνεργάτες δημοσίευσαν το 2002 τα αποτελέσματα μίας πολυκεντρικής μελέτης, που έγινε σε 19 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας στη Γαλλία και αφορούσε την επίπτωση στη θνητότητα ασθενών με σηπτικό shock, της χορήγησης υδροκορτιζόνης 50 mg/6h, συν φλουροκορτιζόνη από το στόμα [44]. Μελετήθηκαν 300 ασθενείς για 41 μήνες, με εκ των προτέρων διαχωρισμό σε αυτούς που εμφάνισαν άνοδο της κορτιζόλης του ορού πάνω από 9 µg/dL μετά το LD-ACTH (responders) και σε αυτούς που δεν εμφάνισαν αντίστοιχη αύξηση (non-responders). Από τους 299 non-responders υπήρχαν περισσότεροι θάνατοι στις 28 ημέρες στην ομάδα placebo (63%) έναντι της ομάδας των στεροειδών (53%). Η απόσυρση των αγγειοσπαστικών σε 28 ημέρες έγινε στο 40% των non-responders της ομάδας placebo έναντι

57% της ομάδας της υδροκορτιζόνης. Αν και οι ασθενείς που είχαν σηπτικό shock με σχετική επινεφριδιακή ανεπάρκεια (LD-ACTH non-responders) εμφάνισαν μείωση της θνητότητας, ασθενείς responders (70 ασθενείς) είχαν τάση για αυξημένη θνητότητα μετά την λήψη υδροκορτιζόνης. Ο Annane πρότεινε την διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας με βάση την εικόνα 2. Οι Abraham και Evans πρότειναν την μη χρήση στεροειδών σε όσους φαίνεται να έχουν φυσιολογική λειτουργία του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα[45].

Οι παραπάνω κλινικές μελέτες δεν έχουν ακόμη ξεκαθαρίσει το τοπίο σχετικά με την χορήγηση υδροκορτιζόνης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Ποιοι, πότε και για πόσο χρονικό διάστημα δικαιούνται να λάβουν στεροειδή; Σε όλες τις μελέτες η έναρξη χορήγησης στεροειδών έγινε από 8 έως 72 ώρες μετά την διάγνωση του σηπτικού shock, με εξαίρεση την μελέτη του Bollaert (6-7 ημέρες). Χρειάζεται η συνχορήγηση φλουροκορτιζόνης ή όχι; Δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με τη διάρκεια χορήγησης καθώς στις συγκεκρι-

Εικόνα 3: Πιθανοί μηχανισμοί δράσης των γλυκοκορτικοειδών, αναφορικά με την αιμοδυναμική σταθεροποίηση, στο σηπτικό shock. (COX-2: κυκλο-οξυγενάση-2, iNOS: επαγόμενη συνθετάση του νιτρικού οξειδίου, ICAM-1, VCAM-1: μόρια προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, IL-1 RA: αναστολέας υποδοχέων της ιντερλευκίνης-1, IKB-a, NFk-b : μεταγραφικοί παράγοντες προφλεγμονωδών κυτταροκινών)

Δράσεις των κορτικοειδών στο σηπτικό shock



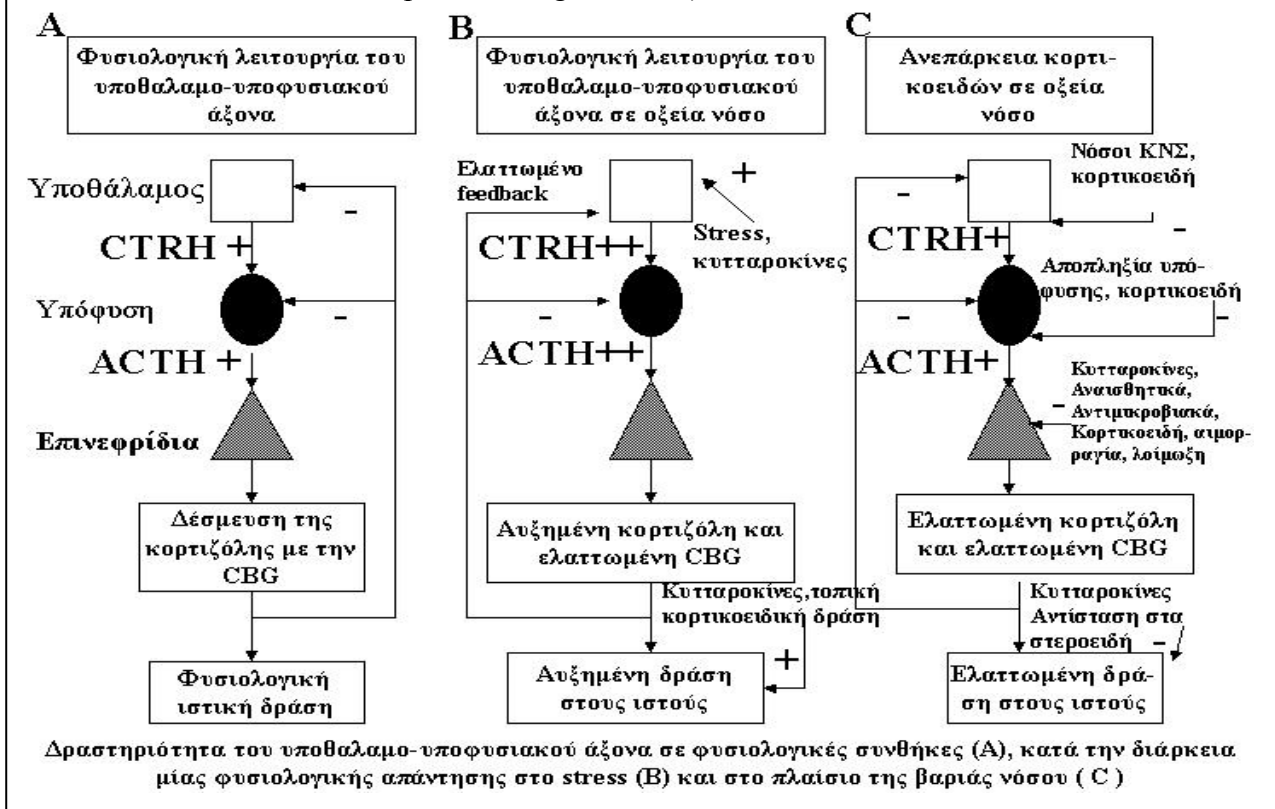
μένες μελέτες η διάρκεια κυμαίνονταν από 7 έως 17 ημέρες. Τέλος, σημαντικό ρόλο παίζει ο προσδιορισμός της ελεύθερης κορτιζόλης πλάσματος και όχι της ολικής. Κατά την διάρκεια της βαριάς νόσου παρατηρείται μία διφασική μεταβολή της ελεύθερης κορτιζόλης, καθώς αρχικά ελαττώνεται η πρωτεΐνη CBG (corticosteroid binding globulin), που δεσμεύει την κορτιζόλη του πλάσματος, λόγω διάσπασή της από τις ελαστάσες των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της ελεύθερης κορτιζόλης, που είναι και η βιολογικά δραστική ορμόνη. Αργότερα παρατηρείται το αντίθετο φαινόμενο[46]. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που συσχετίζουν τα επίπεδα κορτιζόλης στο σίελο και στα ούρα με το κλάσμα ελεύθερης κορτιζόλης στον ορό [47,48]. Η δημοσίευση των αποτελεσμάτων της πολυκεντρικής μελέτης CORTICUS που διεξάγεται αυτή την περίοδο στην Ευρώπη, ίσως απαντήσει στο πλήθος των ερωτηματικών που συνοδεύουν την θεραπευτική χορήγηση στεροειδών στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς [49]. Φαίνεται όμως από τα μέχρι

στιγμής πειραματικά δεδομένα ότι η χορήγηση μικρών δόσεων υδροκορτιζόνης ασκεί ανοσοτροποποιητική δράση, καθώς ελαττώνει τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6, IL-8 και αναστέλλει παράλληλα την απόπτωση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων [50]. Συγχρόνως όμως αποκαθιστά τον αγγειακό τόνο (Εικόνα 3) αναστέλλοντας την 'επαγόμενη' συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (iNOS) και όχι την φυσιολογικά λειτουργούσα ενδοθηλιακή (eNOS)[51,52]. Στην εικόνα 4 φαίνεται συγκεντρωτικά η συμπεριφορά του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα σε διαφορετικές καταστάσεις stress και βαριάς νόσου.

ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Εδώ και περίπου τρεις δεκαετίες είναι γνωστή η μείωση της T₃ σε περιπτώσεις νηστείας. Η μείωση της πρόσληψης τροφής και ιδιαίτερα των υδατανθράκων σχετίζεται με ελαττωμένη περιφερική από-ιωδιοποίηση της T₄ σε T₃ και θεωρείται ένας ευεργετικός προσαρμοστικός μηχανισμός, προκειμένου ο οργανισμός να

Εικόνα 4: Δραστηριότητα του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα σε συνθήκες φυσιολογικές, στο πλαίσιο ενός οξέως stress και σε βαριά νόσο. (CBG: Corticotropin binding globulin, CTRH: Corticotropin releasing hormone)



εξοικονομήσει πρωτεϊνικές θερμίδες. Η ελάττωση αυτή συνοδεύεται από αναστολή του μεταβολισμού της rT_3 (ανάστροφη T_3) και άνοδο της στον ορό[53]. Κάθε μορφής stress συνοδεύεται στην αρχική του φάση από μείωση της T_3 και άνοδο της ανάστροφης T_3 . Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της βαριάς νόσου τόσο περισσότερο ελαττώνεται και η T_4 με παράλληλα φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη τιμή TSH[54]. Τιμή T_4 μικρότερη από 4 $\mu\text{g/dL}$ σχετίζεται με αύξηση της θνητότητας κατά 50% ενώ τιμές κάτω των 2 $\mu\text{g/dL}$ αυξάνουν την θνητότητα μέχρι και 80%[55]. Φαίνεται ότι στα αρχικά στάδια της βαριάς νόσου παρατηρείται μία αντίσταση της περιφέρειας στη δράση των θυρεοειδών ορμονών, καθώς η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, η χολερυθρίνη, η χαμηλή αλβουμίνη και άλλοι αναστολείς πρωτεϊνικής σύνδεσης των ορμονών συμβάλλουν στα χαμηλά τους επίπεδα στους ιστούς. Διάφορες κυτταροκίνες όπως η IL-1, IL-6 και ο TNF- α (tumor necrosis factor- α) συμβάλλουν στην χαμηλή παραγωγή T_3 και T_4 με παράλληλα παράδοξα χαμηλή τιμή TSH [7,56]. Πιστεύεται, ιδιαίτερα στην χρόνια φάση της βαριάς νόσου, ότι μειωμένα επίπεδα του υποθαλαμικού παράγοντα TRH (Thyroid releasing hormone) ευθύνονται για τα χαμηλά επίπεδα της TSH, η οποία χάνει τον κυματοειδή τύπο της έκκρισής της και σχετίζεται θετικά με τα χαμηλά επίπεδα της T_3 . Παράλληλα με την μείωση της TSH, υπάρχει μία γενικότερη υποφυσιακή 'ανεπάρκεια' με χαμηλές τιμές LH, FSH και τεστοστερόνης[57,58]. Επίσης, η μετατροπή της T_4 σε T_3 γίνεται φυσιολογικά στο επίπεδο της υπόφυσης σε αντίθεση με την περιφέρεια. Πιθανολογούνται τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, αλλά και η χορήγηση ντοπαμίνης ως μερικοί από τους κυριότερους παθογενετικούς μηχανισμούς της υποθάλαμο-υποφυσιακής ανεπάρκειας που οδηγεί μεταξύ άλλων, στις χαμηλές τιμές T_4 και T_3 (χωρίς κλινικό υποθυρεοειδισμό-euthyroid sick syndrome)[7,58].

Καθώς οι θυρεοειδείς ορμόνες είναι απαραίτητες για την πρωτεϊνοσύνθεση, την δράση της ινσουλίνης και της αυξητικής ορμόνης (GH) αλλά και για την μυοκαρδιακή λειτουργία, πολλοί ερευνητές αναρωτιούνται για την σημασία της χορήγησης T_3 και T_4 σε βαρέως

πάσχοντες ασθενείς. Τα χαμηλά επίπεδα T_4 στον ορό δεν μπορούν να θεωρηθούν ως προσαρμοστικός μηχανισμός, λόγω της αυξημένης θνητότητας που τα συνοδεύουν. Η άνοδος των τιμών της TSH κατά την ανάνηψη του ασθενούς, αναδεικνύει την παρουσία πιθανού υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, ενώ η χορήγηση TRH επιφέρει φυσιολογική παραγωγή TSH, T_3 και T_4 [7,58,59]. Παραμένει να απαντηθεί το ερώτημα της σημασίας της κλινικής χρήσης υποθαλαμικών ή θυρεοειδικών παραγόντων σε μακροχρόνια βαρέως πάσχοντες ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας.

ΣΟΜΑΤΟΤΡΟΠΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ

Η αυξητική ορμόνη (GH) εκλύεται από τα σωματοτροπικά κύτταρα της αδено-υπόφυσης και ασκεί άμεσα λιπολυτική, αντί-ινσουλινική και προ-φλεγμονώδη δράση. Ασκεί παράλληλα και έμμεση αναβολική δράση μέσω του παράγοντα IGF-1 (insulin-like growth factor-1). Στην κυκλοφορία ο συγκεκριμένος παράγοντας είναι συνδεδεμένος με την ουσία IGFBP-3 που αποτελεί μία από τις 6 δεσμευτικές πρωτεΐνες (IGFBP-1 έως 6)[4,7,11].

Επί απουσίας φαρμάκων όπως ντοπαμίνη ή κορτικοειδή σε μεγάλη συγκέντρωση, τα επίπεδα της GH στον ορό αυξάνονται τις πρώτες ώρες μετά από ένα τραύμα ή μία άλλη βαριά ασθένεια. Ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες παρατηρείται μία σφυγμική έκκριση της ορμόνης, τώρα αυξάνονται τα επίπεδα της έκκρισης, τόσο των ώσεων όσο και κατά την διάρκεια των μεσοδιαστημάτων. Παράλληλα, τα επίπεδα του IGF-1 μειώνονται στην οξεία φάση της βαριάς νόσου, λόγω αυξημένης δραστηριότητας της IGFBP-3 πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα μειωμένη αναβολική δράση της ορμόνης[60,61]. Φαίνεται ότι οι διάφορες κυτταροκίνες που εκλύονται (IL-1, IL-6, TNF- α), ευθύνονται για τις ανωτέρω μεταβολές και συνιστούν περιφερική αντίσταση στην δράση της GH λόγω μειωμένης έκφρασης των υποδοχέων της στους ιστούς[7,60,61].

Σε περίπτωση μεγάλης διάρκειας παραμονής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, παρατηρούνται διαφορετικές μεταβολές στην κινητι-

κή της έκκρισης της GH. Μειώνεται το σφυγμικό κλάσμα της παραγωγής της ενώ το μη σφυγμικό παραμένει ακόμη σε υψηλά επίπεδα. Εντούτοις, η έκκριση εμφανίζεται περισσότερο 'χαοτική' με ελάχιστη περιοδικότητα. Τα μειωμένα επίπεδα της GH συσχετίζονται θετικά με τις χαμηλές τιμές IGF-1 και IGFBP-3, καθώς διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η πτώση της GH κάτω από ένα όριο συνοδεύεται από αντίστοιχη μείωση των συγκεκριμένων παραγόντων[62]. Φαίνεται ότι η υποφυσιακή ανεπάρκεια της χρόνιας νόσου επάγει μειωμένη παραγωγή της GH, καθώς πειραματική χορήγηση εκλυτικών παραγόντων αποκαθιστά πλήρως την λειτουργικότητα του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα. Στην παραπάνω διαταραχή συμβάλλουν επίσης τα χαμηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών αλλά και η συχνά χορηγούμενη στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, ντοπαμίνη. Πιθανολογείται τέλος ότι η άνοδος του CRF που προκαλούν οι κυτταροκίνες, επάγει την παραγωγή σωματοστατίνης και ντοπαμίνης οι οποίες με την σειρά τους αναστέλλουν τις ανοσοδιεγερτικές ορμόνες GH και προλακτίνη, στο πλαίσιο μίας αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης που αποσκοπεί στον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού[7,11].

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι ο σωματοτροπικός άξονας εμφανίζει μία διφασική απάντηση στο stress. Στην οξεία φάση της βαριάς νόσου παρατηρείται αυξημένη έκκριση της GH, με περιφερική αντίσταση στις αναβολικές της δράσεις αλλά έντονη την προ-φλεγμονώδη και αντί-ινσουλιδική δράση. Αντίθετα, στην χρόνια φάση εμφανίζεται ένας 'σχετικός υπό-σωματοτροπισμός' πιθανόν υποθαλαμικής αιτιολογίας, συνοδευόμενος ωστόσο από διατήρηση της απαντητικότητας των περιφερικών ιστών στην GH. Σε περίπτωση που εμφανιστεί ένα καθεστώς νέας 'οξείας' φάσης, όπως π.χ λοίμωξη ή χειρουργική επέμβαση, η δραστηριότητα της πρωτεΐνης του IGFBP-3 αυξάνεται με επακόλουθη μείωση του εν λόγω παράγοντα και τελικά του IGF-1[63]. Με άλλα λόγια, επαναλαμβανόμενα επεισόδια περιφερικής αντίστασης στην GH περιπλέκουν μία κατάσταση σχετικού υπό-σωματοτροπισμού, καθιστώντας εν τέλει ιδιαίτερα δύσκολη την ερμηνεία αλληλο-

συγκρουόμενων ευρημάτων στην βιβλιογραφία. Στο πλαίσιο της παραπάνω κατάστασης που αφορά την χρόνια νόσο, δεν φαίνεται να έχει νόημα η θεραπευτική χορήγηση υψηλών δόσεων αυξητικής ορμόνης, καθώς αυτή ενδείκνυται σε καταστάσεις περιφερικής αντίστασης στην δράση της. Η Van den Berghe έχει προτείνει την χορήγηση εκλυτικών παραγόντων της GH (GH-secretagogue) προκειμένου να αντιμετωπιστεί η υπερκαταβολική φάση της νόσου (wasting syndrome) και κατ'επέκταση να επιταχυνθεί η διαδικασία ανάρρωσης του βαρέως πάσχοντα ασθενή[64,65].

Η ΒΑΖΟΠΡΕΣΣΙΝΗ ΣΤΗ ΜΕΘ

Η βαζοπρεσίνη, γνωστή επίσης και ως αντιδιουρητική ορμόνη, συντίθεται ως προορμόνη στους νευρώνες του υπεροπτικού και παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου και με την βοήθεια της νευροφυσίνης, μεταφέρεται στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Μόνο το 10 με 20% της συνολικής ορμόνης εκκρίνεται άμεσα στην κυκλοφορία. Το υπόλοιπο ποσό εξακολουθεί να εκλύεται με μικρότερο ρυθμό [66]. Η φυσιολογική της συγκέντρωση είναι κάτω από 4 pg/ml.

1. Μηχανισμοί δράσης και ρύθμιση της παραγωγής βαζοπρεσίνης

Το ερέθισμα της παραγωγής της είναι οσμωτικό και μη οσμωτικό. Εκτός από την αυξημένη ωσμωμοριακότητα του πλάσματος (osmolality), η υποογκαιμία και η υπόταση, ο πόνος, η υποξία και η οξέωση, αποτελούν σημαντικούς εκλυτικούς παράγοντες[67,68]. Οι ώσεις από τους τασεο-υποδοχείς στον αριστερό κόλπο, αορτικό τόξο και καρωτιδικό κόλπο καθώς άγονται προς το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) μέσω του πνευμονογαστρικού, αναστέλλουν τονικά την έκκριση της βαζοπρεσίνης. Αντίθετα, η εκφόρτιση των αρτηριακών τασεο-υποδοχέων επάγει την παραγωγή της καθώς οι υποδοχείς των κόλπων ελέγχουν τον ολικό όγκο αίματος, μέσω της παραγωγής νατριουρητικού πολυπεπτιδίου (ANP), ρενίνης και συμπαθητικής διέγερσης [69,70]. Συμπερασματικά, η πτώση της κεντρικής φλεβικής πίεσης προκαλεί αύξηση της νορεπινεφρίνης και ρενίνης ενώ η βαζοπρεσ-

σίνη δεν μεταβάλλεται μέχρι να μειωθεί η μέση αρτηριακή πίεση. Αντίθετα η υπερογκαιμία αναστέλλει τονικά τη βαζοπρεσσίνη, λόγω διέγερσης των τασεο-υποδοχέων του κόλπου.

Επιπλέον, η υποξία και η υπερκαπνία μέσω της διέγερσης των περιφερικών και κεντρικών χημειο-υποδοχέων αυξάνει την παραγωγή της. Ανασταλτικά δρουν τα οπιοειδή, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, το ANP και το NO. Η νορεπινεφρίνη διεγείρει μέσω α_1 δράσης και αναστέλλει μέσω α_2 και β δράσης την έκλυση της βαζοπρεσσίνης[71,72].

Η βαζοπρεσσίνη δρα μέσω τριών τύπων υποδοχέων. Οι V1 αγγειακοί υποδοχείς καθώς ενεργοποιούν την φωσφολιπάση C και αυξάνουν το ενδοκυτταρικό Ca, επάγουν την αγγειοσύσπαση[73]. Οι V2 υποδοχείς βρίσκονται στα ουροφόρα σωληνάρια και είναι υπεύθυνοι για την αντιδιουρητική δράση της ορμόνης, μέσω ενεργοποίησης της αδενυλικυκλάσης, παραγωγής cAMP και τελικά κατακράτησης ύδατος. Οι V3 υποδοχείς εντοπίζονται στην υπόφυση και διεγείρουν την παραγωγή ACTH. Ενώ ο CRF διεγείρει την παραγωγή βαζοπρεσσίνης και αυτή με την σειρά της συμβάλλει στην ενεργοποίηση των επινεφριδίων, τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν με μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης την έκλυσή της[74]. Υπάρχουν τέλος κάποιοι υποδοχείς οκυτοκίνης (OTRs) μέσω των οποίων η βαζοπρεσσίνη ασκεί αγγειοδιασταλτική δράση λόγω παραγωγής NO, στα ενδοθηλιακά κύτταρα[75].

Η βαζοπρεσσίνη ασκεί ελάχιστη επίδραση στην αρτηριακή πίεση υπό φυσιολογικές συνθήκες και σε σχετικά φυσιολογικές συγκεντρώσεις. Απαιτούνται πολύ μεγάλα επίπεδα στον ορό, της τάξης των 50 pg/ml προκειμένου να επιτευχθεί σημαντική αιμοδυναμική μεταβολή[76]. Εντούτοις, σε κατάστας υποογκαιμίας ο ρόλος της γίνεται σημαντικός, καθώς αναστέλλονται τα κανάλια καλίου (K-ATP), που προκαλούν υπερπόλωση και κατ' επέκταση αγγειοδιαστολή και αναστέλλεται παράλληλα η παραγωγή αδενοσίνης [77,78].

Η βαζοπρεσσίνη διαφέρει από τις κατεχολαμίνες καθώς θεωρείται ασθενής αγγειοσυ-

σπαστική ουσία, υπό καθεστώς φυσιολογικής λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Συγκεκριμένα, η χορήγησή της προκαλεί μείωση της καρδιακής συχνότητας μεγαλύτερη από ότι συμβαίνει με τα άλλα αγγειοσπαστικά, με τελικό αποτέλεσμα μειωμένη υπερτασική δράση. Η κύρια αγγειοκινητική της επίδραση αφορά το δέρμα, τους σκελετικούς μύες, το λίπος, το πάγκρεας και τον θυρεοειδή αδέν. Αντίθετα ασκείται μικρότερη αγγειοσύσπαση στην εγκεφαλική, μεσεντέρια και στεφανιαία κυκλοφορία, πιθανόν λόγω της έμμεσης αγγειοδιασταλτικής της δράσης μέσω των υποδοχέων OTRs. Τέλος, η βαζοπρεσσίνη διευκολύνει την δράση των κατεχολαμινών μέσω παραγωγής προσταγλανδινών[79,80].

Στη νεφρική λειτουργία παρατηρείται μία αντιδιουρητική δράση μετά από μεγάλες συγκεντρώσεις, εντούτοις όμως, μικρή δόση βαζοπρεσσίνης επάγει την διούρηση σε ασθενείς με σηπτικό shock, ηπατονεφρικό σύνδρομο και καρδιακή ανεπάρκεια. Πιθανολογείται η αγγειοδιαστολή μέσω NO του προσαγωγού αρτηριδίου, η αγγειοσύσπαση του απαγωγού και η εμβύθιση (down regulation) των V2 υποδοχέων[81,82].

Καθώς η βαζοπρεσσίνη αυξάνει την παραγωγή κορτιζόλης, πιθανολογείται ότι η σχετική επινεφριδιακή ανεπάρκεια σηπτικών ασθενών με χαμηλές βασικές τιμές κορτιζόλης στον ορό οφείλεται εν μέρει στα χαμηλά επίπεδα βαζοπρεσσίνης, κάτι που θα δικαιολογούσε ενδεχόμενη θεραπευτική της χορήγηση[81].

2. Η Βαζοπρεσσίνη στο σηπτικό shock

Τόσο το σηπτικό όσο και το αιμορραγικό shock σχετίζονται με μία διφασική απάντηση στα επίπεδα της βαζοπρεσσίνης. Στα πρώιμα στάδια, παράγονται μεγάλες ποσότητες προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής η περιφερική άρδευση των ιστών. Στην εξέλιξη της νόσου τα επίπεδα της ορμόνης πέφτουν για διάφορους, αδιευκρίνιστους ακόμη λόγους [83,84]. Αρχικά πιθανολογείται ότι τα αποθέματα στην νευρο-υπόφυση εξαντλούνται λόγω έντονης οσμωτικής διέγερσης αλλά και λόγω παρατεταμένης διέγερσης των τασεο-υποδοχέων. Ακολούθως, πολλοί πιστεύουν ότι η

ανεπάρκεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ελάττωση του αντανακλαστικού των τασεο-υποδοχέων), τα αυξημένα επίπεδα νορ-επινεφρίνης, γλυκοκορτικοειδών και το NO ολοκληρώνουν τη 'σχετική' ανεπάρκεια βαζοπρεσίνης που χαρακτηρίζει τον βαρέως πάσχοντα ασθενή[72,83,84]. Το 1997 πρώτος ο Landry παρατήρησε τα χαμηλά επίπεδα βαζοπρεσίνης σε ασθενείς με σηπτικό shock (3.1 ± 0.4 pg/ml, n=19) έναντι ασθενών με καρδιογενές shock (22.7 ± 2.2 pg/ml, n=12). Η χορήγησή της σε συγκεντρώσεις 0.01 U/min βελτίωσε αισθητά τα επίπεδά της στον ορό [83]. Φαίνεται ότι οι σηπτικοί ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην εξωγενή χορήγηση βαζοπρεσίνης, καθώς τα χαμηλά της επίπεδα αυξάνουν την έκφραση των υποδοχέων της (up regulation) σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει αναφορικά με την αντίσταση στις κατεχολαμίνες[81,83]. Αυτή η διαπίστωση προέκυψε από την πρώτη μικρή τυχαίοποιημένη μελέτη που έγινε από τον Malay το 1999 και αφορούσε χορήγηση βαζοπρεσίνης 0.04 U/min σε 5 πολυτραυματίες με αγγειοδιασταλτικό σηπτικό shock, έναντι 5 ασθενών υπό placebo [85]. Οι ασθενείς της ομάδας της βαζοπρεσίνης εμφάνισαν στατιστικά σημαντική άνοδο της αρτηριακής πίεσης από 98 σε 125 mmHg ($p < 0.05$). Ο Argenziano και συνεργάτες μελέτησαν τη χορήγηση βαζοπρεσίνης σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς αναδρομικά (40 ασθενείς με post bypass αγγειοδιασταλτικό shock) και διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων[86]. Πολύ χαμηλά επίπεδα βαζοπρεσίνης και σημαντική αγγειοκινητική βελτίωση παρατήρησε ο Chen και συνεργάτες σε 10 αιμοδυναμικά ασταθείς δότες οργάνων[87].

Συμπερασματικά, οι 'φυσιολογικές' δόσεις βαζοπρεσίνης (0.01 έως 0.04 U/min) ανεβάζουν τα επίπεδά της στο πλάσμα στα 20 με 30 pg/ml και λειτουργούν συνεργικά με τις εξωγενώς χορηγούμενες κατεχολαμίνες, χωρίς ένδειξη ιστικής ισχαιμίας. Παράλληλα ασκούν αγγειοδιασταλτική δράση σε ζωτικά αγγειακά δίκτυα του οργανισμού. Οι 'φαρμακολογικές' δόσεις που είναι μεγαλύτερες από 0.04 U/min αυξάνουν τα επίπεδά της πάνω από 100 pg/ml και επιδεινώνουν λόγω αγγειοσύσπασης την

μεσεντέρια, στεφανιαία και πνευμονική κυκλοφορία[84].

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟ-ANTOXH ΣΤΟΝ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ ΑΣΘΕΝΗ

1. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στον βαρέως πάσχοντα

Το 1877 ο Claude Bernard πρώτος παρατήρησε την παρουσία υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με αιμορραγικό shock[88]. Σήμερα είναι γνωστό ότι κάθε τύπος οξείας νόσου ή τραύματος σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και υπερλιπιδαιμία, που όλα μαζί αναφέρονται ως 'διαβήτης του τραύματος'[89]. Η βαριά νόσος συμβάλλει στην αυξημένη παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ λόγω έντονης γλυκονεογένεσης, παρά την αυξημένη έκκριση ινσουλίνης. Η αντίσταση του ήπατος στην ινσουλίνη συνδυάζεται με άνοδο στα επίπεδα της πρωτεΐνης IGFBP-1, όπου τα μεγαλύτερα επίπεδα παρατηρούνται σε ασθενείς με την υψηλότερη βαθμολογία βαρύτητας της νόσου[90,91]. Η πρόσληψη γλυκόζης αυξάνεται σε ιστούς οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι από την δράση της ινσουλίνης για την παραπάνω λειτουργία, όπως το ΚΝΣ και τα ερυθροκύτταρα[92]. Η αύξηση διαφόρων ορμονών όπως οι κατεχολαμίνες, η κορτιζόλη, το γλουκαγόνο και η αυξητική ορμόνη επιφέρει μία αντί-ινσουλινική δράση. Το ίδιο αποτέλεσμα επιφέρουν οι κυτταροκίνες, είτε μέσω αύξησης των ανωτέρω ορμονών είτε μέσω τροποποίησης του υποδοχέα της ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, αναστέλλεται η έκκρισή της από τα β κύτταρα του παγκρέατος και αναστέλλεται η αυτοφωσφορλίωση του υποδοχέα, με αποτέλεσμα ελαττωματική ενδοκυτταρική μετάδοση του αντίστοιχου μηνύματος[89,93].

Η κλασική αντίληψη που επικρατούσε μέχρι πρόσφατα στην ιατρική βιβλιογραφία ήταν ότι επίπεδα γλυκόζης από 160 έως 200 mg/dl είναι ευεργετικά, καθώς προωθείται η πρόσληψη γλυκόζης από τους ινσουλινο-ανεξάρτητους ιστούς, εμποδίζοντας την υπερωσμωτικότητα. Το 2001 μία μεγάλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, γνωστή ως πρωτόκολλο του Leuven,

έδειξε ότι ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης (κάτω από 110 mg/dl) κατά την διάρκεια της βαριάς νόσου βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών[94,95].

Υπάρχουν δύο λόγοι που καθιστούν την υπεργλυκαιμία ιδιαίτερα τοξική για τους μη διαβητικούς ασθενείς στις ΜΕΘ. Ο πρώτος αφορά την υπερβολική της συσσώρευση σε συγκεκριμένους ιστούς και ο δεύτερος, σε τοξικές επιπτώσεις της γλυκόλυσης και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, τα ηπατοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά, επιθηλιακά και ανοσολογικά κύτταρα προσλαμβάνουν τη γλυκόζη ανεξάρτητα από την δράση της ινσουλίνης, μέσω των υποδοχέων GLUT-1, 2 και 3. Σε φυσιολογικές συνθήκες η υπεργλυκαιμία αναστέλλει την έκφραση αυτών των υποδοχέων[94,96]. Οι κυτταροκίνες, η αγγειοτενσίνη II και η υποξία επάγουν την έκφραση αυτών των υποδοχέων και αυξάνουν τελικά το κυτταρικό φορτίο της γλυκόζης. Αντίθετα, οι περιφερικοί μύες και το μυοκάρδιο, που φυσιολογικά προσλαμβάνουν την γλυκόζη μέσω των ινσουλινο-εξαρτώμενων υποδοχέων GLUT-4, είναι προστατευμένοι από τις τοξικές επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας[97]. Η αύξηση της ενδοκυτταρικής γλυκόζης συνεπάγεται αυξημένα επίπεδα ελευθέρων ριζών λόγω έντονης γλυκόλυσης και οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (φυσιολογικά το 2-5% του οξυγόνου μετατρέπεται σε υπεροξείδιο). Το υπεροξείδιο αντιδρά με το NO και παράγεται η τοξική ουσία υπεροξυνιτρίτης. Κατά την διάρκεια της βαριάς νόσου, παράγεται περισσότερο NO και κατ' επέκταση περισσότερος υπεροξυνιτρίτης. Το αποτέλεσμα είναι η ελάττωση του οξειδοαναγωγικού δυναμικού των κυττάρων, καθώς αυτά αντιδρούν στην δημιουργία του υπεροξυνιτρίτη με την παραγωγή της πολύ-ADP ριβόζη-συνθετάσης (PARP) που προστατεύει το DNA από την τοξική δράση των ελευθέρων ριζών. Το τίμημα είναι η μείωση του ενδοκυτταρικού NAD (διφωσφορική νικοτινοαδενίνη), το οποίο αποτελεί ουσία απαραίτητη για την μιτοχονδριακή αναπνοή[94,98].

Η υπεργλυκαιμία σχετίζεται στατιστικά με σημαντική αύξηση των λοιμώξεων λόγω

δυσλειτουργίας των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων, διαταραχές οξυγονοποίησης, μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των ανοσοσφαιρινών και τελικά μειωμένη βακτηριοκτόνο δράση [99,100].

Η χορήγηση ινσουλίνης δεν φαίνεται να επηρεάζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης στο ήπαρ. Εντούτοις, σύμφωνα με τις μελέτες της Van den Berghe και της μελέτης του Leuven, αυξάνεται η πρόσληψή της από τους σκελετικούς μύες λόγω αύξησης της έκφρασης του υποδοχέα GLUT-4 και της εξοκινάσης, που είναι το κύριο ρυθμιστικό ένζυμο της εισαγωγής της γλυκόζης στην μεταβολική οδό της γλυκόλυσης[95,101]. Παράλληλα η ινσουλίνη ασκεί και πολλές άλλες δράσεις όπως αντιφλεγμονώδη δράση, αντιαποπρωτική δράση, μείωση της υπερπηκτικής κατάστασης που συνοδεύει την φλεγμονώδη αντίδραση και καρδιοπροστατευτική δράση[102-104]. Τέλος επέρχεται μία μεταβολή στο λιπιδαιμικό προφίλ των αρρώστων καθώς μειώνονται τα τριγλυκερίδια του ορού και αυξάνονται τα επίπεδα της LDL και HDL χοληστερόλης [101,105]. Τα τελευταία χρόνια διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει την σημασία των λιποπρωτεϊνών στην πρόσληψη και αδρανποίηση της ενδοτοξίνης[106].

2. Εντατική ινσουλινοθεραπεία στη βαριά νόσο

Η μελέτη Leuven που δημοσιεύτηκε το 2001, περιελάμβανε 1548 χειρουργικούς ασθενείς (κυρίως καρδιοχειρουργικοί ασθενείς) που τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν εντατική ινσουλινοθεραπεία, για διατήρηση της γλυκόζης μεταξύ 80 και 110 mg/dl ή κλασική θεραπεία με στόχο επίπεδα γλυκόζης 180-200 mg/dl. Μετά από 12 μήνες η πρώτη ομάδα εμφάνισε θνητότητα 4.6% έναντι 8% της κλασικής ομάδας ($p < 0.04$). Τα θετικά αποτελέσματα αφορούσαν κυρίως ασθενείς που έμειναν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας πάνω από 5 ημέρες (20.2% της συμβατικής θεραπείας έναντι 10.6% των ασθενών της πειραματικής θεραπείας). Η εντατική ινσουλινοθεραπεία ελάττωσε επίσης την συνολική ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα κατά 34%, τις μικροβιαμίες κατά 46%, την οξεία νεφρική ανεπάρκεια κατά 41%, τον μέσο αριθμό μεταγγίσεων ερυθροκυττάρων κατά

Πίνακας 1: Προτεινόμενο σχήμα εντατικής ινσουλινοθεραπείας, με βάση τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ (Πρωτόκολλο του Leuven)

Test	Επίπεδα γλυκόζης	Δράση
A: Μέτρηση γλυκόζης στην εισαγωγή στη ΜΕΘ	> 220 mg/dl	Έναρξη ινσουλίνης 2-4 IU/h. Συνέχεια βάσει του test B.
	220-110	Έναρξη ινσουλίνης 1-2 IU/h. Συνέχεια βάσει του test B.
	< 110	Όχι ινσουλίνη. Έλεγχος επιπέδων κάθε 4 ώρες. Συνέχεια βάσει του test A.
B: Μέτρηση γλυκόζης κάθε 1-2 ώρες	> 140	Αύξηση ινσουλίνης κατά 1-2 IU/h.
	110-140	Αύξηση ινσουλίνης κατά 0.5-1 IU/h.
	Προσέγγιση φυσιολογικών τιμών	Καθορισμός δόσης στα 0.1-0.5 IU/h. Συνέχεια βάσει του test C.
C: Μέτρηση γλυκόζης κάθε 4 ώρες	Προσέγγιση φυσιολογικών τιμών	Καθορισμός δόσης στα 0.1-0.5 IU/h.
	Φυσιολογική	Καμία μεταβολή στη δόση της ινσουλίνης.
	Μικρή πτώση	Μείωση της ινσουλίνης στο μισό και έλεγχος γλυκόζης κάθε 1-2 ώρες.
	60-80	Μείωση ινσουλίνης και έλεγχος γλυκόζης κάθε 1 ώρα.
	40-60	Stop ινσουλίνη, έλεγχος γλυκόζης κάθε 1 ώρα.
	< 40	Stop ινσουλίνη, χορήγηση γλυκόζης 10 gr IV bolus και έλεγχος γλυκόζης κάθε 1 ώρα.

50% και την πολυνευροπάθεια της βαριάς νόσου κατά 44%. Τέλος οι ασθενείς της πειραματικής ομάδας είχαν λιγότερες ημέρες μηχανικού αερισμού και μειωμένη διάρκεια νοσηλείας[95]. Στον πίνακα 1 φαίνεται το προτεινόμενο σχήμα ινσουλινοθεραπείας στην ομάδα του 'αυστηρού' ελέγχου του σακχάρου.

Σε αντίθεση με τους χρόνιους διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη, ένας μη διαβητικός βαρέως πάσχων ασθενής δεν είναι σε θέση να αντιμετωπίσει τις οξείες μεταβολές

που επιφέρει η απότομη άνοδος της γλυκόζης στο αίμα του. Μελέτες σε καρδιολογικούς αρρώστους έδειξαν ότι η οξεία υπεργλυκαιμία συνοδεύεται από έντονη ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων και του πηκτικού μηχανισμού, με αποτέλεσμα επιταχυνόμενη θρόμβωση στην περιοχή των αθηρωματικών πλακών. Αντίθετα η χορήγηση ινσουλίνης, μέσω των αντιφλεγμονωδών της δράσεων προστατεύει την ομοιοστασία τόσο της αιμό-

στασης όσο και την ισορροπία της φλεγμονώδους αντίδρασης[107].

Αν και τα εντυπωσιακά συμπεράσματα της μελέτης Leuven αφορούν χειρουργικούς ασθενείς, πρόσφατη (2004) δημοσίευση της μελέτης του Krinsley και συνεργατών επιβεβαίωσε τα θεραπευτικά αποτελέσματα της εντατικής ινσουλινοθεραπείας και σε παθολογικούς βαρέως πάσχοντες ασθενείς[108].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οξεία και η μακροχρόνια βαριά νόσος φαίνεται ότι συνοδεύονται από διαφορετικές νευρο-ενδοκρινολογικές μεταβολές. Στα αρχικά στάδια της νόσου παρατηρείται μία υπερδραστηριότητα της αδreno-υπόφυσης και μία περιφερική αντίσταση στην δράση των αναβολικών ορμονών. Με αυτόν τον τρόπο παρέχονται στους ιστούς μεταβολικές ουσίες απαραίτητες για την λειτουργία τους, ενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα, ενώ ο οργανισμός προστατεύεται από τις βλαπτικές επιδράσεις μίας ανεξέλεγκτης φλεγμονώδους αντίδρασης.

Στην χρόνια φάση της βαριάς νόσου παρατηρείται μία γενικευμένη ελάττωση της σφυγμικής δραστηριότητας της υπόφυσης με παράλληλη μείωση της απάντησης των περιφερικών ιστών. Μόνη εξαίρεση αποτελεί η κορτιζόλη, η οποία όμως αυξάνεται μέσω περιφερικών μηχανισμών. Μία οξεία κατάσταση που ενδέχεται να περιπλέξει την εξέλιξη της νόσου π.χ λοίμωξη ή χειρουργική επέμβαση, συνοδεύεται από μικτές οξείες ή χρόνιες ορμονικές μεταβολές. Πιθανολογείται μειωμένη δραστηριότητα του υποθαλάμου καθώς η εξωγενής χορήγηση υποθαλαμικών εκλυτικών παραγόντων αυξάνει την παραγωγή όλων των υποφυσιακών ορμονών.

Από το σύνολο των μέχρι σήμερα κλινικών μελετών που έχουν γίνει αναφορικά με την χορήγηση ορμονών στους βαρέως πάσχοντες, μόνο η μελέτη του Leuven απέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών. Το γεγονός ότι μία τόσο 'απλή' σχετικά παρέμβαση, όπως ο αυστηρός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στον ορό, έχει τέτοια θεραπευτικά αποτελέσματα, αναδεικνύει τη

σημασία της βασικής και κλινικής έρευνας σχετικά με την εξωγενή χορήγηση ορμονικών παραγόντων στους μακροχρόνιους ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cuthbertson DP: Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs. Q J Med 1932; 25:233-46.
2. Kinney JM, Duke JH, Long CL, Gump EE: Tissue fuel and weight loss after injury. J Clin Pathol 1970; 23:65-72.
3. Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med 1995; 332:1351-62.
4. Noel GL, Suh HK, Stone SJG, Frantz AE: Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. J Clin Endocrinol Metabol 1972; 35:840-51.
5. Chopra IJ: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? J Clin Endocrinol Metabol 1997; 82:329-34.
6. Baxter RC: Acquired growth hormone insensitivity and insulin-like growth factor bioavailability. Endocrinol Metab 1997; 4 (Suppl. B):65-9.
7. Van den Berghe G: The neuroendocrine stress response and modern intensive care: the concept revisited. Burns 1999; 25:7-16.
8. Garmin L, Essen P, Forsberg AM, Hultman E, Wernerman J: A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes. Crit Care Med 1996; 24:575-83.
9. Goins WA, Reynolds HN, Nyanjom D, Dunham CM: Outcome following prolonged intensive care unit stay in multiple trauma patients. Crit Care Med 1991; 19:339-45.

10. Madoff RD, Sharpe SM, Fath JJ, Simmons RL, Cerra FB: Prolonged surgical intensive care: a useful allocation of medical resources. *Arch Surg* 1985; 120:698-702.
11. Van den Berghe G, de Zegher F: Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24:1580-90.
12. Vermes I, Bieshuizen A, Hampsink RM, Haanen C: Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995; 80:1238-42.
13. Brown-Sequard CE: Recherches expérimental sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. *C R Acad Sci Paris* 1856; 43:422-5.
14. Rivier C, Vale W: Modulation of stress induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature* 1983; 305:325-7.
15. Pilkis SJ, Granner DK: Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Ann Rev Physiol* 1992; 54:885-909.
16. Barnes PJ, Adcock I: Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14:436-41.
17. Barnes PJ, Karin M: Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336:1066-71.
18. Auphan N, Didonato JA, Rosette C: Immunosuppression by glucocorticoides: inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis. *Science* 1995; 270:286-90.
19. Besedovsky HO, del Ray A: Immuno-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17:64-102.
20. Turnbull AV, Rivier CL: Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79:1-71.
21. Gaillard RC, Turnill D, Sappino P: Tumor necrosis factor α inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology* 1990; 127:101-6.
22. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM: Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98:266-71.
23. Bateman A, Singh A, Kral T: The immuno-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Rev* 1989; 10:92-112.
24. Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA, Engleman EG: Dehydroepiandrosterone enhances IL2 production and cytokine effector function of human T cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 61:202-11.
25. Van den Berghe G, de Zegher F, Schetz M, Verwaest C: Dehydroepiandrosterone sulphate in critical illness: effect of dopamine. *Clin Endocrinol* 1995; 43:457-63.
26. Clark PM, Neylon I, Raggatt PR: Defining the normal cortisol response to the short Synacten test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol* 1998; 49:287-92.
27. Naito Y, Tamai S, Shingu K: Responses of plasma adrenocorticotropin hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1992; 77:426-31.
28. Journey TH, Cockrell Jr, Lindberg JS: Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients: correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987; 92:292-5.
29. Streeten DHP: What test for hypothalamic-pituitary adrenocortical insufficiency? *Lancet* 1999; 354:179-80.

30. Drucker D, Shandling M: Variable adrenocortical function in acute medical illness. *Crit Care Med* 1985; 13:477-9.
31. Marik PE, Zaloga GP: Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest* 2002; 122:1784-96.
32. Rydvall A, Brandstrom AK, Banga R: Plasma cortisol is often decreased in patients in an Intensive Care Unit. *Intensive Care Med* 2000; 26:545-51.
33. Weitzman S, Berger S: Clinical trial design in studies of corticosteroids for bacterial infections. *Ann Intern Med* 1974; 81:36-42.
34. Schumer W: Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184:333-41.
35. Sessler CN: Steroids for septic shock: back from the dead? *Chest* 2003; 123:482-9.
36. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis: The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1987; 317:659-65.
37. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653-8.
38. Cronin L, Cook DJ, Carlet J: Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23:1430-9.
39. Lefering R, Neugebauer EA: Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23:1294-303.
40. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645-50.
41. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
42. Annane D, Sebille V, Troche G: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283:1038-45.
43. Briegel J, Forst H, Haller M: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723-32.
44. Annane D, Sebille V, Charpentier C: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.
45. Abraham E, Evans T: Corticosteroids and septic shock. *JAMA* 2002; 288:886-7.
46. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I: Patterns of corticosteroid-binding globulin and free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 2001; 27:1584-91.
47. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004; 350:1629-38.
48. Aardal-Eriksson E, Karlberg BE, Holm AC: Salivary cortisol-an alternative to serum cortisol determinations in dynamic function test. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36:215-22.
49. Annane D, Briegel J, Keh D, Moreno R, Singer M, Sprung CL: Clinical equipoise remains for issues of adrenocorticotrophic hormone administration, cortisol testing, and therapeutic use of hydrocortisone. *Crit Care Med* 2003; 31:2250-1.
50. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S: Immunologic and hemodynamic effects of 'low dose' hydrocortisone in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512-20.

51. Lucas C, Ledgerwood A: The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg* 1984; 119:537-41.
52. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S: Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:10043-7.
53. Harris ARC, Fang SL, Vegenakis AG, Braverman LE: Effect of starvation, nutriment replacement, and hypothyroidism on *in vitro* hepatic T₄ to T₃ conversion in the rat. *Metabolism* 1978; 27:1680-90.
54. McIver B, Gorman CA: Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7:125-32.
55. Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD: Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid* 1992; 2:119.
56. Stouthard JML, van der Poll T, Endert E: Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on the thyroid hormone metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 79:1342-6.
57. Bacci V, Schussler GC, Kaplan TC: The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropine during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:1229-35.
58. Van de Berghe G, de Zegher F, Baxter RC: Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effect of continuous thyrotropin-releasing hormone infusion and its combination with growth hormone-secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:309-19.
59. Van de Berghe G, de Zegher F, Vlasselaers F: Thyrotropin releasing hormone in critical illness: from a dopamine-dependent test to a strategy for increasing low serum triiodothyronine, prolactin and growth hormone. *Crit Care Med* 1996; 24:590-5.
60. Ross R, Miell J, Freeman E: Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-1. *Clin Endocrinol* 1991; 35:47-54.
61. Voerman HJ, Strack van Schijndel RJM, de Boer H, van der Veen EA, Thijs LG: Growth hormone: secretion and administration in catabolic adult patients, with emphasis on the critically ill patient. *Neth J Med* 1992; 41:229-44.
62. Van de Berghe G, de Zegher F, Veldhuis JD: The somatotrophic axis in critical illness: effect of continuous GHRH and GHRP-2 infusion. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82:590-9.
63. Timmins AC, Cotterill AM, Cwyfan Hughes SC, Holly JMP: Critical illness is associated with low circulating concentrations of insulin-like growth factors-1 and 2, alterations in insulin-like growth factors binding proteins, and induction of an insulin-like growth factor binding protein 3 protease. *Crit Care Med* 1996; 24:1460-6.
64. Van de Berghe G, de Zegher F, Bowers CY: Pituitary responsiveness to growth hormone (GH) releasing hormone, GH-releasing peptide-2 and thyrotropine releasing hormone in critical illness. *Clin Endocrinol* 1996; 45:341-51.
65. Johannsson G, Rosen T, Bengtsson B-A: Individualized dose titration of growth hormone (GH) during GH replacement in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol* 1997; 47:571-81.
66. Sklar AH, Schrier RW: Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* 1983; 63:1243-80.
67. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ: Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979; 236: 321-32.
68. Wood CE, Chen HG: Acidemia stimulates ACTH, vasopressin, and heart

- rate response in fetal sheep. *Am J Physiol* 1989; 257:344-9.
69. Bisset GW, Chowdrey HS: Control of release of vasopressin by neuroendocrine reflexes. *Q J Exp Physiol* 1988; 73:811-72.
70. Thrasher TN: Baroreceptor regulation of vasopressin and rennin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors. *Front Neuroendocrinol* 1994; 15:157-96.
71. Reid IA: Role of nitric oxide in the regulation of rennin and vasopressin secretion. *Front Neuroendocrinol* 1994; 15:351-83.
72. Day TA, Randle JC, Renaud LP: Opposing α - and β -adrenergic mechanisms mediate dose-dependent actions of norepinephrine on supraortic vasopressin neurons *in vivo*. *Brain Res* 1985; 358:171-9.
73. Thibonnier M: Signal transduction of V1-vascular vasopressin receptors. *Regul Pept* 1992; 38:1-11.
74. Thibonnier M, Preston JA, Dulin N: The human V3 pituitary vasopressin receptor: ligand binding profile and density-dependent signaling pathways. *Endocrinology* 1997; 138:4109-22.
75. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA: Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 1999; 140:1301-9.
76. Abboud FM, Floras JS, Aylward PE: Role of vasopressin in cardiovascular and blood pressure regulation. *Blood Vessels* 1990; 27:106-15.
77. Mohring J, Glanzer K, Maciel JA Jr: Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2:367-76.
78. Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I: Vasopressin modulates K (+)-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol* 1992; 263:491-6.
79. Cowley AW Jr, Monos E, Guyton AC: Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circ Res* 1974; 34:505-14.
80. Karmazyn M, Manku MS, Horrobin DF: Changes of vascular reactivity induced by low vasopressin concentrations: interactions with cortisol and lithium and possible involvement of prostaglandins. *Endocrinology* 1978; 102:1230-6.
81. Landry DW, Levin HR, Gallant EM: Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:1279-82.
82. Eisenman A, Armali Z, Enat R: Low-dose vasopressin restores diuresis both in patients with hepatorenal syndrome and in anuric patients with end-stage heart failure. *J Intern Med* 1999; 246:183-90.
83. Landry DW, Levin HR, Gallant EM: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122-5.
84. Holmes CL, Bhavesh MP, Russel JA, Walley KR: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989-1002.
85. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699-703.
86. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF: Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and the use of a novel pressor agent. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:973-80.
87. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB: Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999; 100:244-6.

88. Bernard C: Lecon sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. In J B Bailliere et Fils, Ed. Paris, France, 1878, Volume 1, p564.
89. McCown KC, Malhotra A, Bistrian BR: Stress-induced hyperglycaemia. *Crit Care Clin* 2001; 17:107-24.
90. Van den Berghe G: 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 Metabol* 1999; 84: 1311-23.
91. Van den Berghe G: A paradoxical gender dissociation within growth hormone insulin-like growth factor 1 axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85:183-92.
92. Mizock BA: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98:75-84.
93. Grimble RF: Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:551-9.
94. Van den Berghe G: How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114:1187-95.
95. Van den Berghe G et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
96. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA: Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEBJ* 1994; 8:43-53.
97. Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK: Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol* 2001; 167:7001-8.
98. Aulak KS, Koeck T, Crabb JW, Stuehr DJ: Dynamics of protein nitration in cells and mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286:H30-H38.
99. Nielson CP, Hindson DA: Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentrations in vivo. *Diabetes* 1989; 38:1031-5.
100. Black CT, Hennessey PJ, Andrassy RJ: Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulatory immunoglobulin. *J Trauma* 1990; 30:830-2.
101. Mesotten D, Swinnen J, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G: Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89:219-26.
102. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G: Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88:1082-8.
103. Das UN: Is insulin an anti-inflammatory molecule? *Nutrition* 2001; 17:409-13.
104. Gao F et al: Nitric oxide mediates the anti-apoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the role of PI3-kinase, Akt, and eNOS phosphorylation. *Circulation* 2002; 105:1497-502.
105. Carpentier YA, Scruel O: Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:153-8.
106. Gordon BR et al: Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia. *Crit Care Med* 1996; 24:584-9.
107. Malmberg K et al: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on

mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol
1995; 26:57-65.

108. Krinsley JS: Effects of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. Mayo Clin Proc 2004; 79:992-1000.

CORRESPONDENCE:

Papaoannou Vasilios: Anaesthesiologist, Polyviou 6-8, 55132 Thessaloniki, Greece
τηλ. +30 2310437281, mobile: +30 6942551414

e-mail: papabil69@panafonet.gr

Λέξεις κλειδιά: φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, σηπτικό shock, κορτιζόλη, υποθάλαμο-υποφυσιακός άξονας, βαζοπρεσσίνη, υπεργλυκαιμία, ινσουλίνη, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Keywords: adrenal insufficiency, septic shock, cortisol, hypothalamic-pituitary axis, vasopressin, hyperglycemia, insulin, ICU