

Syndrome de basse T3*

Non-Thyroidal Illness Syndrome

V. Maxime · D. Annane

Reçu le 12 septembre 2014 ; accepté le 28 octobre 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé Les patients hospitalisés pour une pathologie sévère peuvent présenter un syndrome de basse T3 associant biologiquement T3 basse, T4 normale ou basse, rT3 augmentée et absence d'augmentation de la *thyroid stimulating hormone* (TSH). La physiopathologie reste à ce jour complexe et imparfaitement élucidée. L'amplitude des variations biologiques est corrélée à la sévérité de la maladie. La diminution de T4 apparaît comme facteur pronostique, avec pour une T4 inférieure à 4 µg/dl une mortalité de 50 % et pour une T4 inférieure à 2 µg/dl une mortalité de 80 %. Néanmoins, ces modifications sont réversibles avec la guérison de la pathologie sous-jacente. À la phase aiguë de la maladie, le syndrome de basse T3 semble être un mécanisme adaptatif, bénéfique, en réponse à l'hypercatabolisme induit par l'agression. Il peut être lié à un défaut de transport des hormones thyroïdiennes, une captation périphérique accrue, un défaut d'expression ou d'activité des enzymes désiodinases de type 1 et 3. À la phase dite chronique de prise en charge des patients de réanimation, la présence d'un syndrome de basse T3 semble davantage liée à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien, caractérisé par une diminution de la *thyrotropin releasing hormone* (TRH), TSH et T3-T4. Il n'est pas complètement acté de savoir si ces modifications sont à considérer comme mécanisme adaptatif, ou au contraire, participant à l'absence de récupération. En effet, à ce stade, l'absence d'anabolisme pourrait participer à l'atrophie musculaire, pérennisant la dépendance ventilatoire. Cependant, la prescription d'hormones thyroïdiennes ou de TSH n'améliore pas le pronostic. L'intérêt d'une perfusion de TRH en association à la *growth hormone* (GH) en phase chronique reste à confirmer.

V. Maxime (✉) · D. Annane
Service de réanimation médicale, Hôpital Raymond-Poincaré,
F-92380 Garches, France
e-mail : virginie.maxime@rpc.aphp.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2015 dans la session : *Pathologies endocriniennes et métaboliques en réanimation*.

Mots clés Syndrome de basse T3 · Désiodinase · TRH · Réversibilité

Abstract Patients admitted to the intensive care unit with life-threatening diseases may develop low T3 syndrome including low T3, normal or low T4, increased rT3, and the absence of increase in the thyroid stimulating hormone (TSH) levels. The pathophysiology of low T3 syndrome is still imperfectly understood. The intensity of biological alterations seems correlated to the disease severity. Decrease in T4 appears as a possible prognosticator, with a 50%-mortality rate if T4 is less than 4 µg/dl and 80%-mortality rate if less than 2 µg/dl. However, all the biological alterations are reversible as soon as the underlying disease has been treated. In the acute phase, the low T3 syndrome appears to be beneficial as an adaptive mechanism in response to the aggression-induced hypercatabolism, explained by several mechanisms like abnormal transport and increased peripheral uptake of thyroid hormones and altered expression and activity of type 1 and 3 desiodinase enzymes. During the chronic phase of patient's care, low T3 syndrome is more related to the hypothalamic-pituitary-thyroid axis dysfunction, characterized by a decrease in thyrotropin releasing hormone (TRH), TSH and T3-T4 hormones. Whether these changes should be considered as related to an adaptive mechanism or not, even their role in the lack of recovery from the syndrome is unknown. Accordingly, the absence of anabolism contributes to muscle atrophy, prolonging the patient's dependence on the ventilator. The prescription of thyroid hormones or TSH does not improve the final prognosis. A possible benefit of TRH infusion in combination with the growth hormone (GH) in the chronic phase needs to be confirmed.

Keywords Low T3 syndrome · Desiodinase · TRH · Reversibility

À l'état de base

Les hormones thyroïdiennes sont synthétisées par la glande thyroïde à partir d'acides aminés, de thyroglobuline (Tg) et

d'iode, fournie par l'alimentation. Elles ont la même structure organique que la thyronine (deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther), mais se différencient par la place et le nombre d'atomes d'iode.

La production hormonale de la glande thyroïde est composée à 80 % de la thyroxine (T4) et à 20 % de la triiodothyronine (T3). Dans les tissus périphériques, notamment le foie — à l'exception du muscle cardiaque —, la prohormone T4, peu active, est convertie en T3 par la thyroxine 5'-désiodase. La T3 est 3–5 fois plus active, avec dix fois plus d'affinité pour le récepteur intracellulaire. Les hormones thyroïdiennes sont ensuite libérées dans la circulation sanguine, sous forme inactive, car liées à des glycoprotéines. Seules les formes libres — soit 0,03 % de T4 et 0,3 % de T3 — sont biologiquement actives. La durée de vie de la T4 est de six à sept jours et celle de la T3 de 24 heures. Métaboliquement inactive, la rT3 (ou T3 inverse) est produite à partir de la T4 en proportion égale à la T3 chez le sujet sain.

Le dosage des fractions libres de T4 et T3 par dialyse/méthode radio-immunologique (RIA) a supplanté celui des hormones totales (liées et libres) du fait d'une meilleure sensibilité et spécificité diagnostiques. L'activité des hormones thyroïdiennes peut être non génomique, rapide, notamment sur le cœur, ou génomique, passant par l'interaction entre l'hormone et son récepteur nucléaire, pour modifier la transcription de gènes.

Les hormones thyroïdiennes sont synthétisées sous stimulation par la *thyroid stimulating hormone* (TSH) hypophysaire, elle-même sous contrôle de la *thyrotropin releasing hormone* (TRH) hypothalamique. Il existe une boucle de rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes périphériques, au niveau hypothalamique et hypophysaire, afin de maintenir l'homéostasie.

Les enzymes de déiodination

Les enzymes de déiodination appartiennent aux sélénoprotéines. Il en existe trois types :

- la déiodinase de type 1 est présente dans la glande thyroïde, le foie, les reins, l'hypophyse, et de nombreux autres tissus périphériques. Son rôle est de convertir la T4 en T3 biologiquement active. Son action est régulée positivement par la T3. L'activité de la D1 augmente lors des hyperthyroïdies, diminue dans l'hypothyroïdie. Elle est également fortement régulée par l'état nutritionnel ;
- la déiodinase de type 2 est retrouvée dans le cerveau, l'antéhypophyse, la glande thyroïde, le muscle squelettique. Elle transforme la T4 en T3 et la rT3 en T2. La D2 contribue aux taux circulants de T3 mais aussi à la production locale de T3 notamment au niveau cérébral et hypophysaire afin de couvrir les besoins du système

nerveux central en hormones actives. La D2 est régulée négativement par les hormones thyroïdiennes ;

- la déiodinase de type 3 est présente dans le cerveau, la peau, le tissu fœtal, l'utérus de la femme enceinte, la membrane plasmique du placenta. C'est la principale enzyme de dégradation des hormones thyroïdiennes, puisque convertissant la T4 en rT3 et la T3 en T2. Chez le fœtus, elle prévient l'excès de T3.

Transport

Les hormones thyroïdiennes sont pour la plupart liées à des protéines de transport : spécifiques avec la *T4 binding globulin* (TBG), la transthyretine (TTR) — respectivement pour 80 et 10 % — et non spécifiques avec l'albumine. Plus récemment, d'autres protéines de transport spécifiques des hormones thyroïdiennes ont été décrites, appartenant à la famille des transporteurs monocarboxylates, la MCT8 (encore appelé SLC16A2) et la MCT10 [1,2]. Ces transporteurs facilitent la captation cellulaire, mais également l'efflux des iodothyronines.

L'entrée dans la cellule des hormones thyroïdiennes est nécessaire pour le transport vers le récepteur nucléaire. Il existe à l'état basal de faibles concentrations de formes sulfatées des iodothyronines (T4S et T3S), qui ne lient pas les récepteurs aux hormones thyroïdiennes, mais dont la dégradation par la déiodinase de type 1 est plus rapide et irréversible [3].

Récepteur nucléaire aux hormones thyroïdiennes

Il existe trois isoformes fonctionnels de récepteurs aux hormones thyroïdiennes, les TR α , TR β 1 et TR β 2, transportant avec la même affinité, la T3 jusqu'au *thyroid hormone response element* (TRs), modulant ainsi l'expression de gènes de transcription. TR α 2 ne lie pas l'hormone. La distribution des TRs est variable selon les tissus et les stades de développement embryonnaire, suggérant des fonctions spécifiques [4].

En réanimation

Phase aiguë

Mis en évidence dans les années 1970 [5] chez des sujets à jeun ou malades, sans pathologie thyroïdienne préalable, le syndrome de basse T3 est également appelé maladie non thyroïdienne (*non-thyroidal illness syndrome*, NTI), — par opposition aux hypothyroïdies centrales ou périphériques — (Fig. 1) ou *sick euthyroid syndrome*, la TSH étant normale [6–8]. Il est retrouvé chez 70 % des patients hospitalisés pour défaillance d'organe d'origine infectieuse, néoplasique,

chirurgicale, traumatique, ischémique ou lors du jeûne, malnutrition, anorexie [9]. C’est un phénomène réversible, associant dès les premières heures de la prise en charge une diminution de la T3, augmentation de la rT3 (métabolite inactif de la T4). La diminution de la T4 est associée aux pathologies plus sévères, signant des modifications majeures dans la régulation du rétrocontrôle négatif. La TSH n’est pas augmentée (Fig. 2).

Les patients ne présentent pas de signes cliniques d’hypothyroïdie qui, de toute façon, seraient masqués par les signes généraux de la pathologie sous-jacente. Dans les tissus, en dehors du muscle squelettique et du cœur, les taux de T3 sont classiquement diminués [10]. Ces modifications hormonales quasi constantes lors de toute pathologie aiguë sont interprétées comme mécanisme adaptatif, afin de diminuer le métabolisme. Chaque étape du mécanisme d’action périphérique des hormones thyroïdiennes peut être altérée : le métabolisme par les enzymes de désiodination, le transport des protéines plasmatiques ou le transport intracellulaire via la protéine MCT8 notamment, la transcription via le récepteur intranucléaire.

Enzymes de déiodination

Lors des pathologies sévères, la T4 est préférentiellement convertie en rT3, inactive, plutôt qu’en T3, traduisant principalement une augmentation de l’inactivation via la D3, mais également une diminution de l’activation via la D1. Ces données sont confirmées lors de biopsies hépatiques post mortem [11]. La D3, normalement absente dans le foie et le tissu hépatique, est retrouvée activée chez les patients de réanimation dans le foie et les cellules inflammatoires, à

l’origine d’une augmentation des taux de rT3 [11]. Par ailleurs, la rT3 produite en quantité plus importante ne peut plus être dégradée par la D1, dont on vient de voir que l’activité est diminuée.

Dans un modèle de pathologie chronique chez le lapin, la perfusion de TRH ± hormone de croissance (GH) permet une augmentation de l’activité de la D1 [12] et une suppression de l’activité de la D3. Le rôle de D2 est controversé : ainsi, chez le rat, la D2 est retrouvée diminuée. Chez l’homme, l’expression du gène de D2 et son activité sont augmentées dans le muscle squelettique de patients à la phase chronique de pathologies sévères. L’hypothèse d’un déficit en sélénium à l’origine d’un dysfonctionnement des enzymes de déiodination n’est pas retenue [13]. Le rôle des cytokines reste à établir (modèle de pathologie aiguë sévère chez la souris et lors de culture d’hépatocytes de rats).

Transport des protéines plasmatiques

Les hormones thyroïdiennes étant principalement liées à des protéines de transport, la diminution du taux de ces protéines contribue à diminuer les taux sériques de T4, ainsi qu’il a été démontré lors de pathologies aiguës, tels le sepsis ou la chirurgie de pontage coronarien [14,15]. Par ailleurs, des élastases activées par les polynucléaires neutrophiles clivent la TBG, augmentant son turn-over et diminuant son affinité pour les hormones thyroïdiennes [16].

Il est également suggéré la présence d’inhibiteurs sériques des protéines de transport, tels que les acides gras non estérifiés (NEFA), l’indoxyl-sulphate ou la bilirubine [17]. Les taux de NEFA sont corrélés à la sévérité de la maladie, et peuvent être stimulés par des médicaments telle l’héparine [18]. Ces inhibiteurs diminueraient la prise des hormones par les cellules, ou gêneraient l’interaction de l’hormone avec son récepteur intranucléaire. Effectivement, in vitro, l’entrée de la T4 dans des cellules d’hépatocytes est inhibée par le sérum de patients de réanimation [19]. Cependant, cette hypothèse est temporisée par le fait que l’administration de T4 chez des patients sévères restaure quasi *ad integrum* les taux sériques de T4.

	Sd Basses T3	Hypothyroïdie périphérique	Hypothyroïdie centrale
T3	↓	NI ou ↓	NI ou ↓
T4	NI ou ↓	↓	↓
rT3	NI ou ↑	NI ou ↓	NI ou ↓
TSH	↓	↑	↓

Fig. 1 Diagnostic différentiel d’un syndrome de basse T3

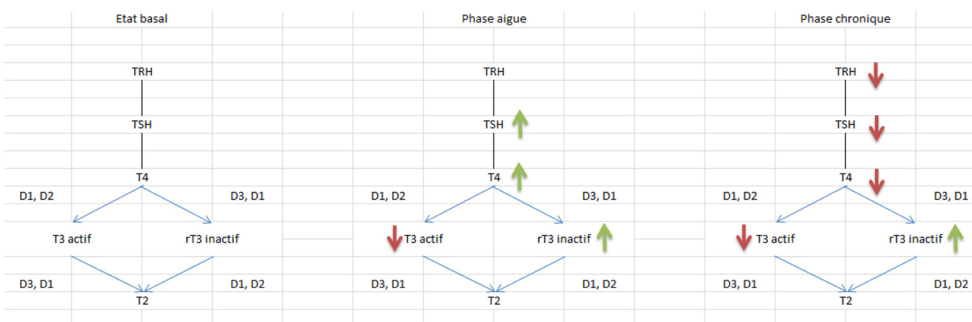


Fig. 2 Modification des hormones thyroïdiennes en réanimation (phase aiguë versus phase chronique) par rapport à l’état de base

Transport intracellulaire

Les transporteurs spécifiques, permettant le passage transmembranaire des hormones thyroïdiennes, MCT8 et MCT10, voient leur expression génétique inversement corrélée aux taux circulants d'hormones thyroïdiennes dans le muscle squelettique et le foie. Ils agiraient comme mécanisme compensateur, en réponse à l'hypothyroïdie, afin de pallier la baisse des hormones dans les tissus. En effet, les taux d'expression des gènes de MCT8 augmentent dans le foie et le muscle squelettique des patients à la phase prolongée du sepsis, en comparaison de patients en postopératoire de chirurgie abdominale. De même, dans un modèle animal d'affection sévère chronique chez le lapin (j+4 d'une brûlure de 15–20 % de la surface corporelle), les taux de MCT8 dans le foie mais aussi de MCT10 dans le muscle squelettique sont retrouvés augmentés. À l'inverse, un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes diminue le niveau d'expression de ces gènes [20].

Récepteur intranucléaire

La diminution des taux circulants d'hormones thyroïdiennes est contrebalancée par une augmentation des formes actives de TR, pouvant jouer un rôle de mécanisme adaptatif [21].

En phase chronique

La phase chronique est définie par la reprise de l'alimentation, mais la persistance d'une défaillance d'organe nécessitant la poursuite de prise en charge en réanimation. À ce stade, la T3 circulante est encore plus basse, voire même associée à une baisse de la T4. La TSH n'est pas augmentée, voire diminuée. Cette non-réponse hypophysaire est la traduction d'une dysfonction neuroendocrine potentiellement délétère, se surajoutant aux altérations périphériques des mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes.

TSH

Il est d'abord observé une perte nocturne de l'amplitude des pulses de TSH indépendante des concentrations de T3, T4 et TSH [22]. Par la suite, il existe une perte de la pulsatilité corrélée positivement avec la baisse des taux sériques de T3. Lors de la phase de guérison du patient, les taux de TSH se normalisent, parallèlement aux taux de T3 et T4, suggérant un autre mécanisme que la restauration du rétrocontrôle négatif [23].

TRH

Les taux d'expression du gène de la TRH au niveau des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (PVN) dimi-

nent chez les patients décédés à la phase chronique de maladies sévères, à la différence de patients décédés brutalement [24]. Ces taux d'acide ribonucléique messager (ARNm) de TRH sont corrélés positivement aux concentrations sériques pré-mortem de T3 mais pas de T4 [25].

Un des mécanismes proposés serait un phénomène d'augmentation des concentrations locales, hypothalamiques, de T3, malgré des taux sériques abaissés, inhibant ainsi la boucle de rétrocontrôle négatif. Cette augmentation de T3 résulterait soit d'une conversion excessive de la T4 par la déiodinase de type 2, soit d'une diminution de l'inactivation des T4 et T3 par les déiodinases de type 3, soit encore d'une majoration du transport des iodothyronines vers l'hypothalamus. Ces hypothèses, confirmées chez l'animal, ne sont pas validées chez l'homme. Une étude post mortem retrouve en effet des taux de T3 diminués chez les patients décédés de pathologies sévères chroniques versus des patients décédés brutalement [10]. Par ailleurs, l'hypercorticisme des patients de réanimation diminuerait par rétrocontrôle négatif les taux de TRH [26,27]. La perfusion de TRH permet un retour à des concentrations normales tant de la TSH que des hormones périphériques, confirmant ce défaut de stimulation d'origine hypothalamique [28].

Cytokines

Il semble exister chez les patients hospitalisés une corrélation entre les taux d'interleukine 6 (IL-6) et de T3 : les concentrations d'IL-6 sont d'autant plus élevées que les taux de T3 et T4 sont diminués [29]. En revanche, les taux d'IL-8, IL-10 et interféron (IFN) γ restent inchangés indépendamment des concentrations de T3, T4 [30].

L'injection de *tumor necrosis factor* (TNF) α chez six volontaires sains est responsable d'un tableau biologique similaire au syndrome de basse T3 : baisse de T3 et de TSH, augmentation de rT3, en dehors de la T4 qui reste inchangée [31].

L'injection d'IL-1 induit une pathologie systémique, sans cependant de modification des taux de T3, T4 et TSH. Il existe une diminution transitoire de l'activité de l'ARNm de la 5'déiodinase hépatique caractéristique du NTIS. Chez le rat, la perfusion d'IL-1 est responsable d'une baisse de TSH, T3 et T4 [32]. De même, l'injection d'IFN γ agit sur les taux de T4 et T3 en les diminuant de façon dose dépendante, les taux de TSH demeurant inchangés. L'injection combinée des quatre cytokines, le TNF α , l'IL1, l'IL6 et l'IFN γ , n'a aucun effet synergique [33].

Par ailleurs, chez l'homme, l'injection d'IL-1ra, antagoniste de l'IL-1, ne restaure pas les taux d'hormones thyroïdiennes ni de TSH [34]. De même, chez la souris, la neutralisation d'IL-1, de TNF, d'IL-6 ou d'IFN γ ne prévient pas le syndrome de basse T3 induit par le LPS [35]. Il est indéniable que les cytokines interviennent dans la physiopathologie du

NTIS. La complexité de leurs interactions peut expliquer les divergences de résultats entre études humaines et animales.

Essais thérapeutiques

Des essais thérapeutiques ont été menés sur de petites cohortes de patients présentant un NTIS, afin de compléter l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, en apportant soit les hormones périphériques, soit des hormones de stimulation hypothalamiques. Malgré la correction plus ou moins partielle des dosages biologiques, le pronostic n'est pas modifié de façon significative faisant actuellement abandonner l'idée de substituer ces patients sur l'axe thyroïdien.

Hormones thyroïdiennes

L'administration de 300 µg de T4 par jour pendant deux jours versus placebo chez 59 patients insuffisants rénaux avec NTIS est responsable d'un maintien de la TSH à des taux bas. La sévérité de l'insuffisance rénale n'est pas modifiée. On enregistre une mortalité de 43 % dans le groupe T4 versus 13 % dans le groupe placebo [36]. Ainsi, la T4 ne semble pas l'hormone la plus appropriée, n'étant pas d'une part l'hormone active, et d'autre part dans la mesure où elle est préférentiellement convertie en rT3 chez le patient de réanimation.

Le traitement par la T3 (0,8 µg/kg en peropératoire puis 0,113 µg/kg par heure pendant six heures) ne modifie pas le taux de mortalité de 142 patients en postopératoire de pontage coronarien. On observe simplement une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution des résistances artérielles systémiques [37].

En pédiatrie, une méta-analyse concernant l'administration de T3 en postopératoire de chirurgie cardiaque permet un bénéfice sur l'index cardiaque [38]. L'administration systématique de T3 n'a cependant pas été retenue.

Les mécanismes proposés semblent être principalement non génomiques, via des transferts de calcium, étant donné la rapidité de modification de l'index cardiaque [39]. La plupart des patients dans ces études recevaient en parallèle de fortes doses de dopamine, possiblement à l'origine d'une hypothyroïdie iatrogène. Par ailleurs, l'administration de T4 ou T3 est source de diminution de la TSH pouvant en partie expliquer l'absence de bénéfice de ces études.

TRH

À la phase chronique de prise en charge des patients sévères, la perfusion de TRH seule permet de stimuler l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (T3, T4 et TSH), tout en conservant le mécanisme de rétrocontrôle négatif. La rT3 augmente également, traduisant une conversion périphérique incomplète de la T4 en T3. L'association TRH et ana-

logues de la GH (*GH releasing peptide-2* [GHRP-2] et *GH releasing hormone* [GHRH]) est responsable d'une augmentation moindre de la T3, mais la rT3 n'est pas modifiée [28].

Quid des patients avec une hypothyroïdie préexistante ?

Les patients hypothyroïdiens substitués antérieurement à leur hospitalisation peuvent avoir une modification de l'absorption de lévothyroxine du fait de l'alimentation entérale, des antiacides largement prescrits... [40]. De plus, la rT3 n'étant pas dosée chez ces patients, il n'est pas exclu qu'ils puissent développer un NTIS. Il est donc recommandé de contrôler régulièrement les taux de T3 (demi-vie de 24 heures) T4 et TSH avec soit majoration des doses de lévothyroxine (comprimés), soit relais par la L-thyroxine (solution injectable).

Conclusion

Le NTIS est un syndrome largement répandu en réanimation et hors réanimation. Sa physiopathologie reste mal comprise. Mécanisme adaptatif à la phase aiguë, le NTIS est secondaire à des dysfonctionnements périphériques. Plus tardivement, le NTIS est dû à un défaut de TRH entraînant une baisse des TSH, T3, T4 dont le caractère adaptatif ou délétère reste à démontrer.

Il n'est pas retenu à l'heure actuelle d'indication à un traitement substitutif. Cependant, compte tenu de l'importance de la mortalité des patients présentant un NTIS, des études sont à mener, principalement à la phase chronique de prise en charge : dose idéale de TRH, association TRH et autre hormone hypophysaire, association à une substitution de l'axe corticotrope.

Liens d'intérêts : V. Maxime et D. Annane déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, et al (2003) Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem* 278:40128–35
2. Friesema EC, Jansen J, Jachtenberg JW, et al (2008) Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol* 22:1357–69
3. Peeters RP, Kester MH, Wouters PJ, et al (2005) Increased thyroxine sulfate levels in critically ill patients as a result of a decreased hepatic type I deiodinase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6460–65
4. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ (2010) Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 31:139–70
5. Farwell AP (2013) Nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20:478–84

6. De Groot LJ (1999) Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 84:151–64
7. Mebis L, van den Berghe G (2009) The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Neth J Med* 67:332–40
8. Van den Berghe G (2014) Non-Thyroidal Illness in the ICU: a Syndrome with Different Faces. *Thyroid*
9. Chopra IJ (1997) Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 82:329–34
10. Arem R, Wiener GJ, Kaplan SG, et al (1993) Reduced tissue thyroid hormone levels in fatal illness. *Metabolism* 42:1102–8
11. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, et al (2003) Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3202–11
12. Debaveye Y, Ellger B, Mebis L, et al (2005) Tissue deiodinase activity during prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone-releasing peptide-2. *Endocrinology* 146:5604–11
13. Berger MM, Lemarchand-Beraud T, Cavadini C, Chiolerio R, (1996) Relations between the selenium status and the low T3 syndrome after major trauma. *Intensive Care Med* 22:575–81
14. Afandi B, Schussler GC, Arafah AH, et al (2000) Selective consumption of thyroxine-binding globulin during cardiac bypass surgery. *Metabolism* 49:270–74
15. Afandi B, Vera R, Schussler GC, Yap MG (2000) Concordant decreases of thyroxine and thyroxine binding protein concentrations during sepsis. *Metabolism* 49:753–4
16. den Brinker M, Joosten KF, Visser TJ, et al (2005) Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5613–20
17. Chopra IJ, Huang TS, Beredo A, et al (1985) Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 60:666–72
18. Stockigt JR, Lim CF (2009) Medications that distort in vitro tests of thyroid function, with particular reference to estimates of serum free thyroxine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:753–67
19. Lim CF, Docter R, Visser TJ, et al (1993) Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of nonuremic critically ill patients: effects of bilirubin and nonesterified fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1165–72
20. Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, et al (2009) Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *Eur J Endocrinol* 161:243–50
21. Thijssen-Timmer DC, Peeters RP, Wouters P, et al (2007) Thyroid hormone receptor isoform expression in livers of critically ill patients. *Thyroid* 17:105–12
22. Romijn JA, Wiersinga WM (1990) Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 70:35–42
23. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, et al (1986) Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 62:717–22
24. Fliers E, Noppen NW, Wiersinga WM, et al (1994) Distribution of thyrotropin-releasing hormone (TRH)-containing cells and fibers in the human hypothalamus. *J Comp Neurol* 350:311–23
25. Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF (1997) Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4032–6
26. Bianco AC, Nunes MT, Hell NS, Maciel RM (1987) The role of glucocorticoids in the stress-induced reduction of extrathyroidal 3,5,3'-triiodothyronine generation in rats. *Endocrinology* 120:1033–8
27. Nicoloff JT, Fisher DA, Appleman MD, Jr. (1970) The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. *J Clin Invest* 49:1922–9
28. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, et al (1998) Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 83:309–19
29. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM (1993) Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1695–9
30. Boelen A, Schiphorst MC, Wiersinga WM (1996) Relationship between serum 3,5,3'-triiodothyronine and serum interleukin-8, interleukin-10 or interferon gamma in patients with nonthyroidal illness. *J Endocrinol Invest* 19:480–3
31. van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM, Sauerwein HP (1990) Tumor necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1567–72
32. Hermus RM, Sweep CG, van der Meer MJ, et al (1992) Continuous infusion of interleukin-1 beta induces a nonthyroidal illness syndrome in the rat. *Endocrinology* 131:2139–46
33. Boelen A, Platvoet-ter Schiphorst MC, Bakker O, Wiersinga WM (1995) The role of cytokines in the lipopolysaccharide-induced sick euthyroid syndrome in mice. *J Endocrinol* 146:475–83
34. van der Poll T, Van Zee KJ, Endert E, et al (1995) Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone and thyrotropin concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1341–6
35. Boelen A, Platvoet-ter Schiphorst MC, Wiersinga WM (1997) Immunoneutralization of interleukin-1, tumor necrosis factor, interleukin-6 or interferon does not prevent the LPS-induced sick euthyroid syndrome in mice. *J Endocrinol* 153:115–22
36. Acker CG, Singh AR, Flick RP, et al (2000) A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int* 57:293–8
37. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al (1995) Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 333:1522–7
38. Ross OC, Petros A (2001) The sick euthyroid syndrome in paediatric cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 27:1124–32
39. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, et al (2000) Triiodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet* 356:529–34
40. Imberti R, Ferrari M, Albertini R, et al (2010) Increased levothyroxine requirements in critically ill patients with hypothyroidism. *Minerva Anestesiol* 76:500–3