

Diyabet-depresyon etkileşiminde kortizolün etkisi

Alev KILIÇOĞLU,¹ Erim GÜLCAN²

ÖZET

Tüm dünyada diyabet hastalarının sayısı giderek artmaktadır. Çalışmalar diyabet hastalarında psikiyatrik bozuklukların normal popülasyona göre daha sık olduğunu ve depresyonun bu hastalıkta normal popülasyona göre iki kat fazla görüldüğünü göstermektedir. Diyabet sosyal sonuçları olan, kronik, uzun süreli komplikasyonları olan ve yeti yitimine yol açan bir hastalıktır ve bu durum depresyon gelişimi açısından önemlidir. Ancak ortaya çıkan hormonal değişimlerin bu sosyal etkiler dışında beyne olan etkileri de depresyon gelişimine katkıda bulunuyor olabilir. Bu gözden geçirme çalışmasında bazı yayınlarda diyabette ve depresyonda benzer şekilde arttığı gösterilen kortizol hormonunun beyne olan etkileri ve iki hastalık açısından karşılıklı etiyolojik önemi değerlendirilmiştir. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2007; 8:297-301)

Anahtar sözcükler: Depresyon, diyabet, kortizol

The effects of cortisol in the interaction between diabetes and depression

ABSTRACT

The number of diabetes patients is increasing in all over the world. It is shown that psychiatric diseases are more common in diabetes patients than in normal population. Depression is also seen two folds in these patients when compared to normal population. Diabetes is a disease with social consequences, chronic complications and disabilities and these factors are important in depression occurrence. But apart from these social consequences, hormonal changes which occur with the disease process can also have some influences on development of depression. In this review, we evaluated the mutual etiological importance of cortisol hormone which was shown to increase similarly in both depression and diabetes in some of the articles and its effects on brain. (Anatolian Journal of Psychiatry 2007; 8:297-301)

Key words: depression, diabetes, cortisol

Tüm dünyada diyabet hastalarının sayısı giderek artmaktadır. Wild ve ark.nın¹ yaptığı çalışmada 2000 yılında dünyada 171 milyon diyabet hastasının olduğu ve bu sayının 2030 yılında 366 milyona ulaşacağı bildirilmektedir. Diyabet pankreas adacık hücrelerinin ya yetersiz insülin salgılaması, ya da hedef organlarda insülin duyarsızlığının olduğu bir hastalıktır. İnsülin salınmasındaki ve etkilerindeki bu bozulma

beraberinde diğer birçok hormonun da işin içine katıldığı bir dizi biyokimyasal olayı harekete geçirmektedir. Psikiyatrik bozuklukların diyabetle bu kadar sık ilişkilendirilmesi, diyabetin etiyolojisi ve tedavi süreci açısından, ayrıca psikiyatrik bozuklukların da hormonal değişimle ilişkili organik etiyolojileri açısından önem taşımaktadır. Bu gözden geçirmede daha çok depresyon ve diabet ilişkisi üzerinde durulmuştur.

¹ Yrd.Doç.Dr., Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, ² Yrd.Doç.Dr., Dahiliye ABD, AFYON

Yazışma adresi: Dumlupınar Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği, AFYON

E-mail: alevkiloglu@gmail.com

Diyabet Hastalarında Depresyon Riski

Diyabet hastalarında psikiyatrik bozuklukların görülme oranıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Psikiyatrik bozukluklardan en çok çalışılan depresyondur; bunun nedeni ise depresyonun hem diyabet tedavisinde sorunlara yol açması, hem de glisemik kontrolde bozulmaya yol açtığına düşünülmesidir. Bu konuda yapılan gözden geçirme ve meta-analiz çalışmalarında diyabet hastalarında depresyonun normal popülasyona göre daha fazla görüldüğü sonucuna varılmış, ancak çalışmalarda yöntem sorunlarının genellemeyi engellediği belirtilmiştir. Anderson ve ark.nın 2001'de yayımladıkları bir meta-analizde 20218 kişiyi kapsayan 39 çalışma incelenmiş ve depresyon riskinin diyabet hastalarında normal popülasyona göre iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır.² Ali ve ark. 1988-2005 arasında yayımlanan ve 51331 kişiyi kapsayan 10 kontrollü çalışmayı değerlendirmiş; benzer bir sonuca ulaşarak diyabet hastalarında depresyonun daha fazla görüldüğü sonucuna varmıştır.³ Ancak Almanya'da diyabette ruhsal bozukluk komorbiditesini araştıran bir toplum taramasında 7124 kişiden diyabet saptanan 141 kişide anksiyete bozukluğu oranı anlamlı olarak fazla bulunmasına karşın; yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve medeni duruma göre düzeltme yapıldığı halde affektif bozukluklarla anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yazarlar bunu diğer çalışmaların daha çok klinik araştırma olmasına bağlayarak kliniğe başvuran hastalarda depresyonun daha sık olabileceğini, ancak genel popülasyonda durumun farklı olabileceğini öne sürmüşler; bununla beraber diyabet tanısı konanların sayısının düşük olmasının da etkili olabileceğinin göz önüne alınması gerektiğini belirtmişlerdir.⁴ Gözden kaçırılması gereken bir başka durum da diyabetin kronik ve yaşam kalitesini düşüren bir hastalık olmasıdır. Kronik hastalıklarda depresyon görülme sıklığının arttığını gösteren birçok çalışma vardır. Bu konuda yapılan iki çalışmada Whoolley, kronik kalp hastalarının %20'sinde depresyon bildirirken; Lin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda olmayanlara göre iki kat fazla depresyon görüldüğünü bildirmiştir.^{5,6} Benzer şekilde intihar riski açısından bakıldığında diyabet hastalarının hastaneye başvuru sonrasındaki 3 yıl içindeki intihar riskinin normal popülasyondan yüksek olduğu da bildirilmiştir.⁷ Ancak astım gibi bazı kronik hastalıklarda da intihar riskinin artmış olması, diyabetle intiharın doğrudan ilişkili olmaktan çok, kronik bir hastalığa sahip olmakla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.⁸ Bu açıdan bakıldığında depresyonu

diyabetin doğrudan organik etkilerine bağlamak güçtür. Diyabetin kronik bir hastalık olması bazı hormonal değişimleri tetikleyebilir, bu durumda diyabetin sadece insülin direnci veya yokluğu yoluyla olmasa bile, kronik bir stres kaynağı olması nedeniyle de depresyonla organik bir nedensel ilişkiye sahip olabileceğini düşündürebilir. Bu açıdan diyabetin çok çalışılmış kronik bir hastalık olarak ayrıca depresyon gelişimi için organik bir model oluşturabileceği de düşünülebilir. Her ne kadar diyabette depresyon riskinde artış olduğu tüm çalışmalarda kesin olarak gösterilememiş olsa da, meta-analiz sonuçları diyabet-depresyon ilişkisinin organik açıdan incelenmeye değer olduğunu göstermektedir.

Kortizol

Adrenal korteksten genel olarak kortikosteroidler olarak adlandırılan farklı etkileri olan üç hormon salgılanmaktadır: Mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenler. Bir glukokortikoid olan kortizol adrenal kortekste zona fasikülatada sentezlenir. Kortizol sentezlenmesinin ve salgılanmasının kontrolünde iki etken vardır. Bunlardan ilki diüurnal değişimdir. Bu değişimi hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) diüurnal ritmi sağlar. Kortizol salınımı sabaha karşı pik yapar, gece ise en düşük düzeydedir. İkinci düzenek stres karşısında görülen kortizol artışıdır. Stres karşısında hipotalamustan CRH salgılanır. CRH salgılanması ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını uyarır. ACTH, adrenal kortekste kortizol yapımını ve salgılanmasını artırır. Kortizol ise geri besleme yoluyla hem ACTH, hem de CRH salınımını baskılar. Kortizolün stres karşısında hazırlıklı olmayı sağlayıcı etkisi vardır ve birçok sistem üzerine etki eder. En belirgin etkilerinden biri de glukoz metabolizmasıyla ilgilidir. Kortizol glukoneogenezi uyarır, karaciğerde glukoz sentezini artırır ve hücrelerde glukoz kullanımını azaltır; bunun yanı sıra kan glukoz düzeyini artırırken, kas ve yağ dokusunun insüline duyarlılığını azaltır.

Kortizol ↔ Depresyon

Depresyon hastalarında hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen hormonlarının salgılanmasında bozulmanın olduğuyla ilgili birçok çalışma vardır. Kortizol salgılanması deksametazon verilmesiyle normalde baskılanmaktadır, ancak deksametazon supresyon testiyle (DST) remisyondaki depresyon hastalarında kortizol düzeyi baskılanırken aktif depresyonu olanlarda baskılanmamaktadır.⁹ DST'de baskılanmanın olma-

ması kortizolün hipofiz ve hipotalamusdaki geri beslemesinde bozulma olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca depresyon hastalarında sabah bakılan kortizol düzeyinin sağlıklılara göre %25 daha yüksek olduğu bildirilmektedir.¹⁰ Kortizolün depresyonun etiyolojisinde rol oynayabileceğiyle ilişkili bir başka bulgu da glukokortikoid reseptörleri düzeyindeki değişikliklerin depresyonla ilişkilendirilmiş olmasıdır. Bu konuda 314 majör depresyon hastası ve 354 sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada glukokortikoid reseptör genlerinden NR3C1 geninin 5. bölgesindeki polimorfizmin depresyon etiyolojisinde rol oynayabileceği belirlenmiştir.¹¹ Glukokortikoid reseptörlerindeki polimorfizmi araştıran bir başka çalışmada da bu reseptör genlerinden BclI polimorfizmi olanların ve ER22/23EK-taşıyıcılarının depresif nöbet yatkınlığıyla ilişkili olduğu ve ER22/23EK-taşıyıcılarının tedaviye daha iyi yanıt verdiği bulunmuştur.¹² Bu sonuçlarla glukokortikoid reseptörleri düzeyindeki bozulmaların hem kortizol geri beslemesindeki bozulmada, hem de depresyon gelişmesinde rol oynaması olasıdır. Ancak kortizolün ve bu reseptör düzeyindeki olası değişimlerin depresyondan önce mi, yoksa depresyona bağlı olarak mı geliştiği henüz netlik kazanmamıştır.

Depresyon ↔ Kortizol ↔ Diabet

Brown ve ark.nın bir gözden geçirme çalışmasında depresyonda ortaya çıkan HPA eksen disregülasyonunun olası sistemik ve beyindeki etkileri tanımlanmaya çalışılmıştır.¹³ Bu çalışmada depresyonda ortaya çıkması olası hipokampal hacmin azalması, bilişsel işlevlerdeki bozulma, kemik dansitesindeki düşme, hipertansiyon, peptik ülser ve diyabet gibi durumların HPA eksenindeki bozulma ve kortizol artışıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bu durumların her birinin hem depresyonla, hem de kortizol artışıyla ilişkili olduğunun gösterilmeye çalışıldığı çalışmada depresyonda ortaya çıkan artmış kortizolün ve HPA eksenindeki disregülasyonun birincil olarak ortaya çıkan bu durumlardan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışmada depresyon hastalarında diyabet gelişmesi riskinin ortalama iki kat fazla olduğu belirtilmiştir. Depresyonda kortizol salınması ve regülasyonu ile ilgili bir sorun olduğu düşünülecek olursa, anti-insülinetik bir hormon olan kortizolün diyabet gelişmesinde rolünün olduğu söylenebilir. Sonuçta depresyon hastalarındaki kortizol artışının glisemik kontrolde sorunlara yol açabileceği düşünülebilir. Almanya'da yapılan bir çalışmada, yüksek kalorili diyetle insülin ve glukoz yanıtının depresyonu olan hiperkortizolemik

hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna bağlı olarak yazarlar depresyonda insüline duyarlılığın bozulduğu sonucuna varmıştır.¹⁴ Bu durumda depresyon hastalarında sonradan diyabet gelişmesinin olası olduğu söylenebilir. Depresyonun tip 1 ve tip 2 diyabetle ilişkisi konulu bir gözden geçirmede de depresyonun diyabete neden olabileceği belirtilmektedir.¹⁵ Ancak bu çalışmada depresyon sırasındaki hareket azalmasının ve buna bağlı obezitenin de bir risk etkeni olmasına karşın, depresyonun diyabet gelişmesinde önemli olan etkenler kontrol edildiğinde bile tek başına bir risk etkeni olduğu belirtilmektedir. Diyabetin kronik bir hastalık ve hormonal değişimlerle birlikte yaşam kalitesinde düşmeye neden olması, ağır komplikasyonlarının olması ve kronik bir stres kaynağı olması depresyonu tetikleyeceği gibi, kortizol ve HPA eksenini açısından bakıldığında depresyonun neden olduğu hormonal bir değişimin diyabetin gelişmesini tetiklemesi de olasıdır.

Yukarıda belirtildiği gibi diyabet hastalarında depresyon riski normal popülasyondan yüksektir. Bu durumun HPA eksenine ilişkisini değerlendirmek için önce diyabet ve kortizol ilişkisine bakmak gerekmektedir. Diyabet hastalarında depresyonun olup olmamasından bağımsız olarak kortizol artışıyla ilişkili çalışmalar kortizolün bir anti-insülinetik hormon olmasına karşın, her zaman belirgin olarak artmadığını ortaya koymuştur. Bazı çalışmalarda kortizol düzeyi normalden farksız bulunurken, bazılarında sağlıklı kontrollere göre diyabet hastalarında subklinik hiperkortizolemi saptanmıştır.¹⁶⁻¹⁹ Bu durumda subklinik hiperkortizolemi durumuyla depresyon ve diyabet arasındaki ilişkinin açıklanması gerekmektedir. Nitekim subklinik hiperkortizoleminin iki hastalığın birlikteliğiyle ilişkili olup olmadığı veya subklinik hiperkortizolemisi olan diyabet hastalarında mı depresyonun daha sık geliştiği, yoksa bundan bağımsız mı olduğu henüz net değildir ve araştırılmayı beklemektedir. Burada etiyolojik açıdan depresyonla diyabetin birbirine bağlanıp bağlanamayacağı da bu çalışmalardan önce belki de netleştirilmesi gereken başka bir konudur.

Ağır stresin HPA ekseninde aktivasyona yol açtığı belirlenmiştir. Kritik hastalıkların uzun sürmesi uzun süreli stres yanıtına benzer şekilde hiperkortizolemiye yol açabilmektedir.^{20,21} Diyabetin de kronik bir hastalık olarak uzun süreli bir stres kaynağı olduğu açıktır. Depresyonun diyabet etiyolojisindeki yeri açıklanmayı beklerken, diğer bir soru da bu aşamada diyabette ve dolayısıyla diğer kronik hastalıklarda

depresyon riskindeki artışa neden olabilecek bu stresin bunu nasıl yaptığının açıklanmasıdır. Bu konuda bir açıklama, HPA eksenindeki aktivasyon ve sonucunda kortizol artışının beyne olan etkilerinin incelenmesiyle sağlanabilir.

Kortizol artışının beyne etkilerinin incelenebileceği ve model olarak alınabilecek hastalık Cushing hastalığıdır. Cushing hastalığı kortizol düzeyinde yükseklikle giden bir endokrin hastalıktır. Bir çalışmada bu hastalarda beyin atrofinin anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir.²² Ancak yaşlılarda yapılan bir çalışmada kortizol düzeyiyle bilişsel işlevler arasında ilişki saptanırken, beyin bölgelerinin hacimleri arasında ilişki saptanmamıştır.²³ Bu bulgulara göre, kortizol düzeyinin yüksekliği atrofi için önemliyken, kortizolün atrofi yapmasa da bilişsel işlevlerin yürütüldüğü beyin bölgelerini olumsuz etkileyebileceği söylenebilir. Genel olarak kortizolün hippokampal hacimde azalmaya yol açacağı yolunda bir görüş birliği vardır.²⁴ Bir başka çalışmada genç ve yaşlılarda kendine güven ve kontrol odağına sahip olma, kortizol düzeyi ve hipokampal hacim arasındaki ilişki değerlendirilmiş; yaşlılarda bu ilişki daha zayıf olmakla birlikte hippokampal hacim ve kortizol düzeyinin kendine güven ve kontrol odağına sahip olmayla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.²⁵

Bilişsel işlevlerle ilişkisi bilinen hipokampusun aksine, daha çok duygulanımla ilişkili olan amigdalanın da benzer şekilde kortizol yüksekliğiyle ilişkisi saptanmıştır. Drevets ve ark.²⁶ bipolar bozukluğu ve unipolar depresyonu olanlarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırmış ve hastalık olan iki grupta da sol amigdaladaki glukoz metabolizmasıyla kortizol düzeyi arasında ilişki olduğunu saptamıştır.

Depresyonu olan hastalarda yapılan beyin görüntüleme, kan akımı ve glukoz metabolizması çalışmaları hippokampal, amigdala ve prefrontal korteks gibi beyin yapılarında değişimler bulmuştur.²⁷⁻³¹ Buraya kadar bakıldığında diyabette her zaman saptanmasa bile, subklinik hiperkortizolemi görülebilmektedir. Kortizolün hipokampus ve amigdala gibi beyin bölgelerini anatomik ve işlevsel olarak etkilediğinin saptanması önemlidir. Bu durumda tek başına kortizolün beyinde bilişsel işlevleri ve duygulanımı etkileyebileceği söylenebilir.

Günümüzde depresyonun ve diğer birçok psikiyatrik bozukluğun beyin yapıları üzerine etkileri yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Depresyonla ilişkili olarak bildirilen bu hormonal, nöroanatomik ve işlevsel değişimler konusunda açıklanmayı bekleyen bir soru vardır: Hangisi daha

önce gelmektedir? Hormonal ve beyindeki etkiler mi depresyonu doğurmaktadır, yoksa depresyon mu bu etkilere yol açmaktadır? Kortizolün depresyondan bağımsız olarak beyne etkilemesi ve benzer bulguların depresif kişilerde de saptanması kortizol yüksekliğinin depresyonu tetikleyebileceği düşüncesini doğurmaktadır.

Depresyon riskinin arttığı diyabet gibi kronik hastalıkların incelenmesi bu açıdan yararlı olacaktır. Tüm çalışmalarda gösterilememiş olsa da, hem kronik bir hastalık ve stres kaynağı olarak, hem de hastalığın kendinden kaynaklanan hormonal değişimler nedeniyle diyabette ortaya çıkması olası HPA eksenindeki bozulmayla birlikte kortizol salgılanımındaki denge-sizlik, hem bu hormonun doğrudan etkisiyle, hem de başka mediyatörler aracılığıyla beyne etkileyebilir ve hacim veya işlevsel olarak değişmelere yol açabilir. Aynı değişimlerin depresyonda da görülmesi, bu değişimlerin depresyonu tetikleyebileceği kanısını güçlendirir. Fakat her diyabet hastasında veya her kronik hastalıkta depresyonun görülmemesi, altta yatan bir yatkınlığın da olması gerektiğini düşündürmektedir. Ancak şu söylenebilir: Diyabetle birlikte ortaya çıkan hormonal değişim ve bunun beyne etkilerinin depresyonu tetiklemesi halinde hormonal ve beyindeki etkilenme bir kısır döngüye giriyor görünmektedir. Sonuçta depresyonun sosyal etkileri ve tedaviye uyumu bozucu etkisinin yanı sıra, depresyonla birlikte artan anti-insülinlerjik kortizol diyabeti ağırlaştırabilir. Bununla birlikte diyabetin hem kronik bir stres kaynağı olarak, hem de hormonal etkileri aracılığıyla yol açtığı HPA eksenindeki bozulmanın depresyonun varlığıyla ağırlaşıcağı kesindir ve bunun da beyne etkileyerek depresyonun belirtilerini ağırlaştıracakını söylemek olasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, diyabet hastalarında depresyon normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir. Depresyonun ve diyabetin karşılıklı olarak etiyolojik rol oynayabilecekleri ve iki hastalıkta da ortaya çıkan ortak hormonal değişimlerin beyne etkilemesi oldukça olası görünmektedir. Bu gözden geçirme yazısında daha çok hormonal etkileşim üzerinde durulmuş olmasına karşın, reseptör düzeyinde ve diğer birçok başka mediyatörün de bu süreçte rol oynaması olasıdır; bu konularda da araştırmalar sürmektedir. Diyabet ve depresyonun hormonal etkileşim ve biyolojik etiyoloji açısından prototip olarak incelenmeleri bu hastalıkların ortaya çıkmasının altındaki nedenleri aydınlatacaktır.

KAYNAKLAR

1. Wild S, Roglic G, Green A, Siree R, King H. The burden of mortality attributable to diabetes realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
2. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24:1069-1078.
3. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2006; 23:1165-1173.
4. Kruse J, Schmitz N, Thefeld W. On the association between diabetes and mental disorders in a community sample: results from the German National Health Interview and Examination Survey. *Diabetes Care* 2003; 26:1841-1846.
5. Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: healing the broken hearted. *JAMA* 2006; 295:2874-2881.
6. Lin M, Chen Y, McDowell I. Increased risk of depression in COPD patients with higher education and income. *Chron Respir Dis* 2005; 2:13-19.
7. Roberts SE, Goldacre MJ, Neil HAW. Mortality in young people admitted to hospital for diabetes: database study. *BMJ* 2004; 328:741-742.
8. Goodwin RD, Eaton WW. Asthma, suicidal ideation, and suicide attempts: findings from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Follow Up. *Am J Public Health* 2005; 95:717-722.
9. Sarandol A, Taneli B, Sivrioglu Y. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-thyroid axis findings in depressive disorder. *Turk Psikiyatri Derg* 2003; 14:116-124.
10. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 182:54-57.
11. Van West D, Van Den Eede F, Del-Favero J, Souery D, Norrback KF, Van Duijn C, et al. Glucocorticoid receptor gene-based snp analysis in patients with recurrent major depression. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:620-627.
12. Van Rossum EF, Binder EB, Majer M, Koper JW, Ising M, Modell S, et al. Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59:681-688.
13. Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004; 55:1-9.
14. Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I. Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108:187-190.
15. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relation of depression to diabetes type 1 and type 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54:317-329.
16. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, et al. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:837-844.
17. Basu R, Singh RJ, Basu A, Chittilapilly EG, Johnson MC, Toffolo G, et al. Obesity and type 2 diabetes do not alter splanchnic cortisol production in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3919-3926.
18. Liu H, Bravata DM, Cabaccan J, Raff H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:642-649.
19. Oltmanns KM, Dodt B, Schultes B, Raspe HH, Schweiger U, Born J, et al. Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:325-331.
20. Johnson KL, Rn CR. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *AACN Clin Issues* 2006; 17:39-49.
21. Beishuizen A, Thijs LG. The immunoendocrine axis in critical illness: beneficial adaptation or neuroendocrine exhaustion? *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:461-467.
22. Simmons NE, Do HM, Lipper MH, Laws ER Jr. Cerebral atrophy in Cushing's Disease. *Surg Neurol* 2000; 53:72-76.
23. MacLulich AM, Deary IJ, Starr JM, Ferguson KJ, Wardlaw JM, Seckl JR. Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30:505-515.
24. Hoschl C, Hajek T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids-a neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251(Suppl.2):1181-88.
25. Pruessner JC, Baldwin MW, Dedovic K, Renwick R, Mahani NK, Lord C, et al. Self-esteem, locus of control, hippocampal volume, and cortisol regulation in young and old adulthood. *Neuroimage* 2005; 28:815-826.
26. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71:431-447.
27. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1957-1966.
28. Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14(Suppl.5):503-510.
29. Kanner AM. Is major depression a neurologic disorder with psychiatric symptoms? *Epilepsy Behav* 2004; 5:636-644.
30. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161:598-607.
31. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 2005; 54(5 Suppl.1):24-27.