BJCR
Brazilian Journal of Case Reports

PCAA
Publicações Científicas de Acesso Aberto

Relato de Caso

Hiponatremia Grave Revelando Insuficiência Isolada de ACTH em Usuário Crônico de Álcool: Um Desafio Diagnóstico

Alberto Vassallo [1,*]

[1] Instituto de Ciências Endocrinológicas e Metabólicas, Universidade Vita-Salute San Raffaele, Hospital IRCCS San Raffaele, Milão, Itália.

* Correspondência: vassallo.alberto@hsr.it.

Resumo: A insuficiência isolada de hormônio adrenocorticotrópico (IAD) secundária ao uso crônico de álcool é uma condição extremamente rara, frequentemente subdiagnosticada devido às manifestações clínicas inespecíficas que se sobrepõem às complicações do alcoolismo. Um paciente brasileiro do sexo masculino, de 42 anos, com histórico de etilismo crônico, foi internado por hematêmese e hiponatremia grave, refratária à terapia convencional. A avaliação bioquímica revelou hipocortisolismo acentuado, com níveis inapropriadamente baixos de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e função hipofisária e exames de imagem normais. Uma investigação abrangente excluiu outras causas potenciais de hiponatremia. Foi então levantada a hipótese diagnóstica de IAD. A terapia de reposição com hidrocortisona resultou em rápida melhora clínica e na normalização dos níveis de sódio. Este caso destaca a importância de considerar a IAD em pacientes alcoólatras crônicos com hiponatremia inexplicável. O diagnóstico precoce e a reposição de corticosteroides são essenciais para prevenir complicações potencialmente fatais.

Palavras-chave: Álcool; Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH); Sódio; Insuficiência adrenal.

Citação: Vassallo A. Hiponatremia Grave Revelando Insuficiência Isolada de ACTH em Usuário Crônico de Álcool: Um Desafio Diagnóstico. Brazilian Journal of Case Reports. 2025 Jan-Dec;05(1):bjcr94.

https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2025.5.1.bjcr94

Recebido: 27 Maio 2025
Aceito: 17 Junho 2025
Publicado: 20 Junho 2025

Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

A insuficiência isolada de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) (IAD) é uma causa rara e frequentemente sub-reconhecida de hiponatremia potencialmente fatal, especialmente em pacientes com abuso crônico de álcool. Embora a síndrome de pseudo-Cushing seja uma manifestação bem reconhecida no alcoolismo crônico [1], a supressão verdadeira do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) secundária ao uso de álcool é extremamente rara. Até o momento, menos de 10 casos foram descritos na literatura, apresentando-se principalmente com episódios graves de hipoglicemia e hiponatremia [3-8].

A fisiopatologia subjacente detalhada permanece pouco esclarecida; entretanto, a desregulação neuroendócrina induzida pelo álcool, resultando na inibição do eixo HHA, tem sido implicada [1,9,10]. Devido à sobreposição de sintomas e alterações bioquímicas com a toxicidade alcoólica aguda, essa condição pode ser perigosamente negligenciada e mal diagnosticada [11]. Este relato apresenta um caso de hiponatremia com risco iminente de morte, ocorrido durante um episódio de sangramento ativo de varizes esofágicas em um paciente com abuso crônico de álcool, atribuída à IAD, além de incluir uma breve revisão da literatura sobre essa associação rara.

2. Relato de Caso

Em outubro de 2023, um paciente brasileiro do sexo masculino, de 42 anos, foi admitido no departamento de emergência (DE) apresentando um episódio de hematêmese e melena. Sua história médica era significativa para abuso crônico de álcool, sem uso de

medicações e sem outros antecedentes médicos relevantes. A investigação laboratorial revelou leucocitose com neutrofilia (leucócitos 12.000/μL, neutrófilos 75%), anemia normocítica grave (hemoglobina 7,4 g/dL, hematócrito 27%, VCM 88 fL) e trombocitopenia (80.000/μL), que exigiram transfusão sanguínea, além de disfunção hepática (AST 109 U/L, ALT 62 U/L, FA 110 U/L, γGT 280 U/L, bilirrubina total 2,3 mg/dL, INR 1,6). A avaliação eletrolítica mostrou hiponatremia grave (122 mmol/L [135-148]), associada a hipocalemia (3,14 mmol/L [3,5-5]) e hipoglicemia (55 mg/dL [60-100]). A osmolaridade sérica era de 274 mOsm/kg, a osmolaridade urinária de 280 mOsm/kg e o sódio urinário de 85,8 nmol/L. A triagem toxicológica foi negativa para canabinoides, hipnóticos, cocaína ou opiáceos, enquanto o teste sanguíneo para álcool foi positivo.

O exame físico revelou um paciente em sofrimento geral, confuso e hipotenso, com sinais de desidratação. Não foram observados sinais clínicos de síndrome de abstinência alcoólica (como tremores ou alucinações) durante a internação. Observou-se também hepatomegalia e ascite leve, confirmadas por ultrassonografia abdominal. Após suporte hemodinâmico adequado, foi realizada prontamente uma endoscopia digestiva alta (EDA), na qual varizes esofágicas com sangramento ativo foram tratadas com ligadura elástica. Foram instituídos inibidores da bomba de prótons (IBP), vitamina K, antibioticoterapia e terlipressina profilática para prevenção de ressangramento varicoso.

Durante a hospitalização, potássio e glicose foram suplementados com sucesso (4,16 mmol/L e 92 mg/dL, respectivamente), enquanto os níveis de sódio mostraram resposta insatisfatória tanto à restrição hídrica (123 mmol/L) quanto às infusões de salina hipertônica (126 mmol/L). Doença renal e insuficiência cardíaca foram descartadas, visto que a ecocardiografia demonstrou função biventricular preservada. Uma tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve com contraste (TC de corpo inteiro) foi realizada para excluir neoplasias potencialmente causadoras de síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), bem como alterações nas glândulas adrenais, não sendo identificadas alterações patológicas.

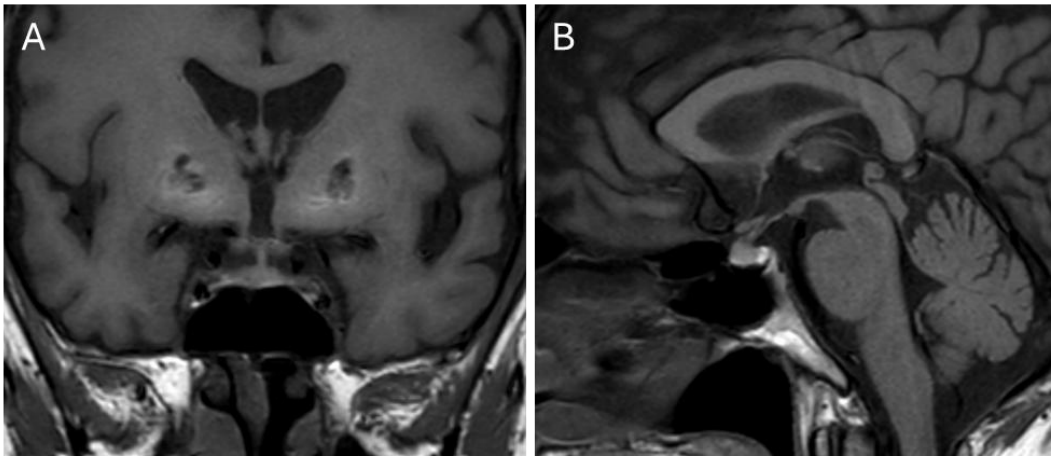
Investigações laboratoriais adicionais revelaram uma redução acentuada do cortisol às 8 horas (14 ng/mL [48-195]), associada a níveis inapropriadamente baixos de ACTH (4,2 pg/mL [7,2-52]). As concentrações de aldosterona e renina plasmática, bem como a função hormonal hipofisária, estavam dentro dos limites da normalidade. Os testes de função tireoidiana mostraram uma leve redução de fT3, com TSH e fT4 normais, sugestivos de síndrome do eutireoideo doente (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação laboratorial endócrina.

Analito	Valor	Intervalo de Referência
ACTH, pg/mL	4,2	7,2 – 52
Cortisol, ng/mL	14	48 – 195
FSH, mIU/mL	6,8	1,5 – 12,4
LH, mIU/mL	4,3	1,8 – 8,6
Testosterona Total, ng/mL	3,76	2,49 – 8,36
IGF-1, U/L	121	116 – 358
TSH, mU/L	0,97	0,4 – 5
fT4, ng/dL	1,24	0,9 – 1,7
fT3, pg/mL	1,93	2 – 4,4
Aldosterona, ng/dL	152	12 – 240
Renina, mU/L	34,7	2,8 – 39,9

A inibição iatrogênica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) foi descartada, uma vez que o paciente não fazia uso de corticosteroides previamente nem durante a internação. Além disso, uma ressonância magnética (RM) de sela túrcica com contraste foi realizada, mostrando morfologia hipofisária normal, sem desvio do pedículo, aumento de volume ou sinais de lesões neoplásicas ou inflamatórias (Figura 1). Uma avaliação imunológica e reumatológica abrangente também foi realizada, descartando doenças autoimunes. Com base nesses achados, foi levantada a hipótese diagnóstica de insuficiência isolada de ACTH (IAD) secundária ao abuso crônico de álcool.

Figura 1. Ressonância magnética de hipófise ponderada em T1 nas incidências coronal (esquerda) e sagital (direita), sem anormalidades no hipotálamo, hastes hipofisárias e glândula pituitária.



O tratamento com terapia de reposição de hidrocortisona, na dose de 10 mg duas vezes ao dia, foi instituído, resultando em rápida melhora clínica e bioquímica. A pressão arterial do paciente foi normalizada e a concentração de sódio retornou gradualmente aos valores de referência (134–139 mmol/L [135–148]). Com os parâmetros hepatológicos também estabilizados, o paciente recebeu alta hospitalar, sendo orientado a manter acompanhamento endocrinológico e hepatológico. No seguimento de 3 meses, confirmou-se a persistência da insuficiência adrenal central (ACTH 6 pg/mL [7,2–52], cortisol 21 ng/mL [48–195]). No entanto, não foram obtidos dados confiáveis quanto à manutenção da abstinência alcoólica, e o paciente acabou sendo perdido no seguimento, o que impossibilitou a avaliação em longo prazo da recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). A Figura 2 mostra a evolução dos níveis de sódio durante a internação e a Figura 3 resume os principais eventos cronológicos, bem como o fluxograma diagnóstico-terapêutico do caso apresentado.

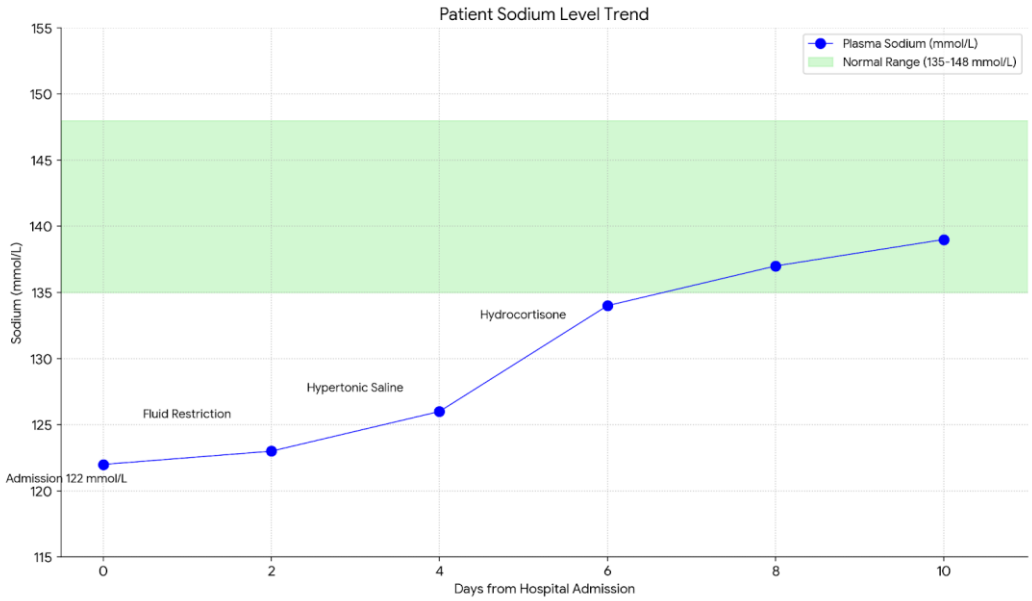
3. Discussão

A insuficiência isolada de ACTH (IAD) é um distúrbio raro, caracterizado por baixos níveis de cortisol devido à secreção deficiente de ACTH, na presença de anatomia hipofisária normal e secreção preservada dos demais hormônios da adeno-hipófise [12]. Pode ter origem congênita [13] ou, mais frequentemente, surgir secundariamente à hipofisite autoimune, traumatismo cranioencefálico, uso de inibidores de checkpoints imunológicos ou síndromes paraneoplásicas [14-16]. A apresentação clínica costuma ser inespecífica — fadiga, anorexia, perda de peso, dor abdominal e hipotensão são manifestações frequentes —, sendo que a hiponatremia ocorre em apenas aproximadamente 20% dos casos [17].

Por outro lado, a hiponatremia parece ser uma característica predominante e consistente nos casos associados ao uso de álcool. No nosso paciente, alterações laboratoriais como linfocitose, hipoglicemia e hiponatremia isolada, na ausência de hipercalemia,

foram fortemente sugestivas de insuficiência adrenal central. O teste de estimulação dinâmica (como o teste com Cosintropina) continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico. Embora, neste contexto clínico, o diagnóstico tenha sido baseado na combinação de níveis matinalmente muito baixos de cortisol, acompanhados de concentrações de ACTH inapropriadamente suprimidas, a ausência de um teste de estimulação representa uma limitação. No entanto, em situações agudas, quando há achados clínicos e bioquímicos contundentes, os testes dinâmicos podem não ser sempre viáveis ou necessários [12,18].

Figura 2. Evolução dos níveis de sódio durante a internação.



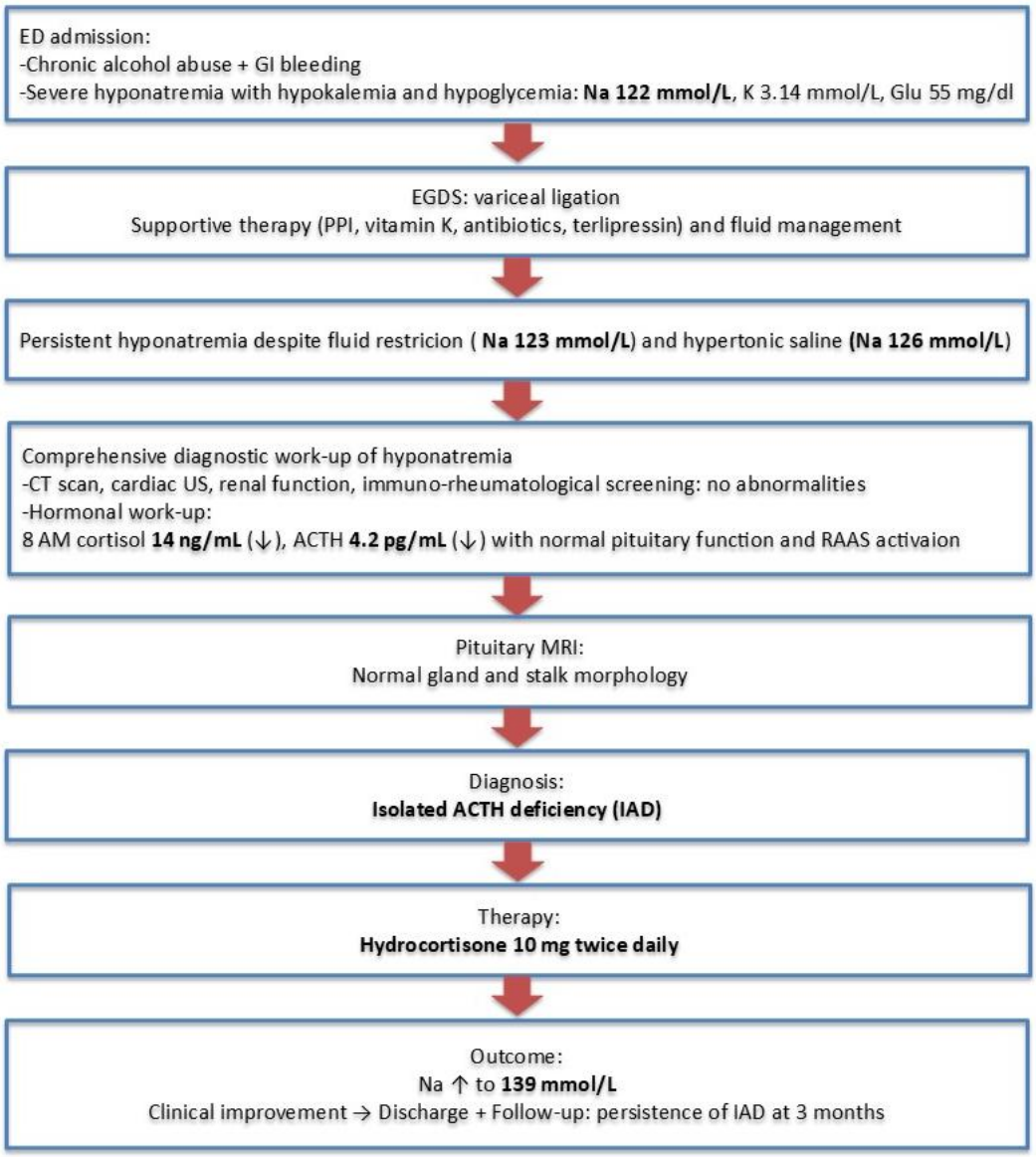
Até o momento, menos de 10 casos de insuficiência isolada de ACTH (IAD) associada ao uso de álcool foram publicados (**Tabela 2**), principalmente provenientes dos Estados Unidos [3,5,6], Japão [4,8] e Europa [7]. Até onde se tem conhecimento, este pode representar o primeiro caso relatado na Itália e o primeiro envolvendo um paciente sul-americano, embora não se possa excluir a existência de publicações regionais não indexadas nas principais bases de dados. A primeira descrição dessa associação data de 1965, quando Woeber e Arky relataram um paciente com hipoglicemia recorrente induzida pelo álcool, secundária à IAD [3]. Desde então, casos semelhantes foram descritos, geralmente envolvendo pacientes do sexo masculino, que se apresentavam com hipoglicemia ou hiponatremia, ambas responsivas à reposição de corticosteroides [4–8].

Embora a hiponatremia seja um achado frequente na doença hepática relacionada ao álcool, sua ocorrência é tipicamente acompanhada pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) [19]. Neste caso, a normalidade dos níveis plasmáticos de renina e aldosterona, apesar da hipotensão e da hiponatremia, associada à refratariedade ao tratamento convencional e à rápida normalização dos níveis de sódio após a reposição de corticosteroides, sugeriu fortemente insuficiência adrenal central. Apenas um óbito foi relatado entre os casos conhecidos de IAD associada ao álcool, em um paciente que evoluiu com síndrome hepatorrenal progressiva, apesar da terapia de reposição hormonal [6]. Esses achados ressaltam a importância de reconhecer prontamente o hipocortisolismo em pacientes alcoólatras que se apresentam com hiponatremia refratária.

Embora a hipoglicemia alcoólica seja uma entidade clínica bem reconhecida, relacionada à deficiência na gliconeogênese hepática, a fisiopatologia da insuficiência isolada de ACTH (IAD) associada ao etanol permanece incompletamente compreendida. A modulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) pelo álcool tem sido extensivamente investigada nas últimas décadas, tanto em modelos animais quanto humanos, com

resultados heterogêneos, dependendo de múltiplos fatores, como dose e duração da exposição. A administração aguda de álcool estimula transitoriamente a secreção de ACTH e cortisol de forma dose-dependente [20]; contudo, a exposição crônica ao etanol suprime o eixo HHA [1,9,10]. De forma consistente, a dependência alcoólica leva a um estado neuroendócrino deprimido, afetando não apenas a secreção de ACTH, mas também de outros eixos hipofisários. Embora estudos em animais sugiram que os efeitos do álcool sobre a função hipotálamo-hipofisária sejam mediados por mecanismos neuroendócrinos, esses mecanismos permanecem especulativos em seres humanos.

Figura 3. Principais eventos cronológicos e fluxograma diagnóstico-terapêutico do caso apresentado.



Os mecanismos propostos incluem prejuízo na sinalização hipotálamo-hipofisária e na resposta aos secretagogos, devido a desequilíbrios nos neurotransmissores e depleção de aminas intracerebrais induzidos pelo álcool [21,22]: aumento do tônus GABAérgico e dopaminérgico, intensificação da atividade dos opioides endógenos e maior liberação do peptídeo natriurético atrial (ANP), todos atuando na inibição da síntese e secreção do hormônio liberador de corticotropina (CRH) e do ACTH [23,24]. Além disso, o álcool inibe a

sinalização glutamatérgica por meio do antagonismo dos receptores NMDA, suprimindo ainda mais a resposta do ACTH [25]. O hipocortisolismo, por sua vez, pode não conseguir suprimir adequadamente a liberação de vasopressina (AVP), contribuindo para a hiponatremia euvolêmica [26].

Tabela 2. Resumo dos Casos Relatados de Insuficiência Isolada de ACTH Associada ao Álcool (incluindo o caso apresentado).

Referência	Número de Pacientes	Sexo	Idade	País	Apresentação Clínica	Principais anormalidades laboratoriais	Tratamento	Desfecho
[3]	1	M	54	EUA	Coma hipoglicêmico	Hipoglicemia	Hidrocortisona oral	Recuperação clínica e bioquímica
[5]	1	M	43	EUA	Episódio hipoglicêmico	Hipoglicemia	Hidrocortisona oral	Recuperação clínica e bioquímica
[4]	1	M	48	Japão	Coma hipoglicêmico	Hipoglicemia	Hidrocortisona oral	Recuperação clínica e bioquímica
[6]	3	M F M	54 49 40	EUA	Estado confusional e doença hepática descompensada Sepse e insuficiência hepática descompensada Colapso e crise convulsiva tônico-clônica	Hiponatremia Hiponatremia Hiponatremia	Hidrocortisona oral Hidrocortisona oral Hidrocortisona oral	Recuperação clínica e bioquímica Óbito Recuperação clínica e bioquímica
[7]	2	M M	65 68	Polônia	Hipotonia Perda de peso	Hiponatremia Hiponatremia	Hidrocortisona oral Hidrocortisona oral	Recuperação clínica e bioquímica Recuperação clínica e bioquímica
[8]	1	M	81	Japão	Coma hipoglicêmico	Hipoglicemia	Hidrocortisona oral	Recuperação clínica e bioquímica
Caso atual	1	M	42	Itália	Sangramento de varizes	Hiponatremia	Hidrocortisona oral	Recuperação clínica e bioquímica

Estudos em humanos demonstraram respostas atenuadas de ACTH e cortisol frente à estimulação com CRH [27], enquanto a administração de naltrexona mostrou aumentar

tanto os níveis de ACTH quanto de cortisol em pacientes alcoólatras crônicos, corroborando a hipótese de uma supressão do eixo HHA mediada pelos opioides endógenos [28]. Além disso, análises do líquido cefalorraquidiano (LCR) revelaram concentrações alteradas de CRH em indivíduos com dependência alcoólica [27]. Em resumo, embora as evidências experimentais sugiram que o abuso crônico de álcool pode suprimir o eixo HHA em humanos, tais evidências ainda são limitadas e, em grande parte, indiretas — particularmente nos casos de insuficiência isolada de ACTH (IAD). Embora rara, a IAD deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com abuso crônico de álcool que se apresentam com hiponatremia grave ou refratária. O reconhecimento precoce e a reposição de corticosteroides podem ser medidas que salvam vidas nesses pacientes.

4. Conclusão

A insuficiência isolada de ACTH (IAD) secundária ao abuso crônico de álcool é uma causa rara de hiponatremia. As manifestações clínicas são inespecíficas e podem se sobrepor àquelas da intoxicação alcoólica crônica e da doença hepática descompensada. Portanto, o diagnóstico é sutil e frequentemente retardado, mas de importância crucial, uma vez que fatores precipitantes podem levar a uma crise adrenal potencialmente fatal. A avaliação dos níveis matinais de cortisol e ACTH e, quando indicado, a realização de testes de estimulação dinâmica são recomendados em todos os pacientes com abuso crônico de álcool que se apresentam com hiponatremia inexplicada e refratária (após exclusão das causas mais comuns, iatrogênicas e SIADH), hipoglicemia ou instabilidade hemodinâmica persistente. A terapia de reposição com corticosteroides geralmente leva à rápida resolução das manifestações clínicas e das alterações laboratoriais.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Foi obtido consentimento informado por escrito do paciente para publicação dos dados clínicos e das imagens de forma anonimizada. O estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas na Declaração de Helsinque.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Nenhum.

Referência

1. Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, Iacuaniello D, Graziadio C, Damiani L, Zilio M, Stigliano A, Colao A, Pivonello R; Altogether to Beat Cushing's Syndrome (ABC) study group. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. Endocrine Connections. 2020 Jan;9(1):R1-R13. doi: 10.1530/EC-19-0435
2. Rachdaoui N, Sarkar DK. Effects of alcohol on the endocrine system. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013 Sep;42(3):593-615.
3. Woeber KA, Arky R. Hypoglycaemia as the result of isolated corticotrophin-deficiency. Br Med J. 1965 Oct 9;2(5466):857-8. doi: 10.1136/bmj.2.5466.857.
4. Baba S, Takase S, Uenoyama R, Morita S, Mizoi Y, Hishida S. Isolated corticotrophin-deficiency found through alcohol-induced hypoglycemic coma. Horm Metab Res. 1976; 8(4): 274–278, doi: 10.1055/s-0028-1093634, indexed in Pubmed: 182631. 14.
5. Steer P, Marnell R, Werk EE. Clinical alcohol hypoglycemia and isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency. Ann Intern Med. 1969; 71(2): 343–348, doi: 10.7326/0003-4819-71-2-343, indexed in Pubmed: 4184388
6. Kearney T, Robinson S, Johnston DG. Isolated corticotropin deficiency in chronic alcoholism. J R Soc Med. 2000; 93(1): 15–17, doi: 10.1177/014 107680009300105, indexed in Pubmed: 10700840. 15.
7. Skowrońska-Jóźwiak E, Orzechowski S, Piętak W, Lewiński A. Rare clinical problem — isolated ACTH deficiency associated with chronic alcohol abuse. Endokrynologia Polska. 2022;73(4):778-783. doi: 10.5603/EP.a2022.0056
8. Ohara N, Hirota N, Takada T, Tani T, Terajima K, Ozawa T, Seki Y, Akiyama K, Yoneoka Y.An 81-Year-Old Man Presenting with Asthenia and Anorexia After an Alcohol-Induced Hypoglycemic Coma and a Diagnosis of Central Adrenal Insufficiency: A Case Report. Am J Case Rep . 2023 Jul 3:24:e939840. doi: 10.12659/AJCR.939840.
9. Heather N. Richardson, Soon Y. Lee, Laura E. O'Dell, George F. Koob and Catherine L. Rivier Alcohol self-administration acutely stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but alcohol dependence leads to a dampened neuroendocrine state. European Journal of Neuroscience, Vol. 28, pp. 1641–1653, 2008 doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06455.x
10. Nadia Rachdaoui, & Dipak K. Sarkar. Pathophysiology of the Effects of Alcohol Abuse on the Endocrine System. Alcohol Research. 2017;38(2):255-276

11. Brian J Wentworth, Helmy M Siragy, Adrenal Insufficiency in Cirrhosis, Journal of the Endocrine Society, Volume 6, Issue 10, October 2022, bvac115, https://doi.org/10.1210/jendso/bvac115.
12. Andrioli M, Pecori Giraldi F, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. Pituitary. 2006; 9(4): 289–295, doi: 10.1007/s11102-006-0408-5, indexed in Pubmed: 17077949
13. Heiko Krude and Annette Grüters. Implications of Proopiomelanocortin (POMC) Mutations in Humans: The POMC Deficiency Syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2000 Jan-Feb;11(1):15-22. doi: 10.1016/s1043-2760(99)00213-1
14. Kasperlik-Załuska AA, Czarnocka B, Czech W. Autoimmunity as the most frequent cause of idiopathic secondary adrenal insufficiency: report of 111 cases. Autoimmunity. 2003; 36(3): 155–159, doi: 10.1080/0891693031 000095871, indexed in Pubmed: 12911282
15. Iglesias P, Peiró I, Biagetti B, Paja-Fano M, Cobo DA, García Gómez C, Mateu-Salat M, Genua I, Majem M, Riudavets M, Gavira J, Lamas C, Fernández Pombo A, Guerrero-Pérez F, Villabona C, Cabezas Agrícola JM, Webb SM, Díez JJ. Immunotherapy-induced isolated ACTH deficiency in cancer therapy. Endocr Relat Cancer. 2021; 28(12): 783–792, doi: 10.1530/ERC-21-0228, indexed in Pubmed: 34609950
16. Bando H, Iguchi G, Kanie K, Nishizawa H, Matsumoto R, Fujita Y, Odake Y, Yoshida K, Suda K, Fukuoka H, Tanaka K, Ogawa W, Takahashi Y. Isolated adrenocorticotropic hormone deficiency as a form of paraneoplastic syndrome. Pituitary. 2018; 21(5): 480–489, doi: 10.1007/s11102-018-0901-7, indexed in Pubmed: 30008158
17. Diederich S, Franzen NF, Bähr V, Oelkers W. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. Eur J Endocrinol. 2003; 148(6): 609–617, doi: 10.1530/eje.0.1480609, indexed in Pubmed: 12773132
18. Grossman A. The Diagnosis and Management of Central Hypoadrenalism. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(11): 4855–4863, doi: 10.1210/jc.2010- 0982, indexed in Pubmed: 20719838
19. Rondon-Berrios H, Velez J, Hyponatremia in Chirrosis. Clin Liver Dis. 2022 May; 26(2): 149–164. doi: 10.1016/j.cld.2022.01.001
20. Rivier C. Alcohol stimulates ACTH secretion in the rat: mechanisms of action and interactions with other stimuli. Alcohol Clin Exp Res. 1996 Apr;20(2):240-54. doi: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb01636.x
21. Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R. Neuropharmacology of alcohol addiction. Br J Pharmacol. 2008 May;154(2):299-315. doi: 10.1038/bjp.2008.30. Epub 2008 Mar 3.
22. Rainer Spanagel. Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior. Physiol Rev. 2009 Apr;89(2):649-705. doi: 10.1152/physrev.00013.2008
23. Grossman A. Brain opiates and neuroendocrine function. Clin Endocrinol Metab. 1983 Nov;12(3):725-46. doi: 10.1016/s0300-595x(83)80062-0.
24. Jezova D, Guillaume V, Jurankova E, Carayon P, Oliver C. Studies on the physiological role of ANF in ACTH regulation. Endocr Regul. 1994 Dec;28(4):163-9.
25. Lovinger DM, White G, Weight FF. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. Science. 1989 Mar 31;243(4899):1721-4. doi: 10.1126/science.2467382.
26. Raff H. Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion. Am J Physiol. 1987; 252(4 Pt 2): R635–R644, doi: 10.1152/ajpregu.1987.252.4.R635, indexed in Pubmed: 3032001.
27. Adinoff B, Martin PR, Bone GH, Eckardt MJ, Roehrich L, George DT, Moss HB, Eskay R, Linnoila M, Gold PW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and cerebrospinal fluid corticotropin releasing hormone and corticotropin levels in alcoholics after recent and long-term abstinence. Arch Gen Psychiatry. 1990 Apr;47(4):325-30. doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810160025004. PMID: 2157379.
28. Ray LA, Mackillop J, Leggio L, Morgan M, Hutchison KE. Effects of naltrexone on cortisol levels in heavy drinkers. Pharmacol Biochem Behav. 2009 Feb;91(4):489-94. doi: 10.1016/j.pbb.2008.09.004. Epub 2008 Sep 13. PMID: 18824022; PMCID: PMC3660224.