

**Apelin, copeptin, and salt-water balance-related laboratory and body composition
observations in humoral regulation disorders**

Ph.D. tézis

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Program: Anyagcsere és endokrin megbetegedések klinikuma és pathobiokémiája

Programvezető: Prof. Dr. Mezősi Emese



Dr. Gergics Marin

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Témavezető:

Prof. Dr. Bajnok László

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika,
Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék

Pécs, 2023

PROLÓGUS

Az emberi fiziológia összetett hálójában az egészség és a betegség közötti kényes egyensúly tudatos befolyásolhatósága a számos biológiai rendszer közötti összetett kölcsönhatás, így a humorális homeosztázis mélyreható ismeretén múlik. Az orvosi kutatások főárama a betegségek háttérében rejlő titkok megfejtésére törekszik, hogy megértve a mögöttes mechanizmusokat leendő diagnosztikai és terápiás megközelítéseket dolgozzon ki. A dolgozatban tárgyalt három téma – a rövid távú súlyos hypothyreosis, a kritikus betegségek humorális elváltozásai és a gyógyszer-indukálta hyponatraemia – az emberi egészség és a betegség összetettségének tanulságos példái.

MÁSODLAGOS HORMONÁLIS VÁLTOZÁSOK RÖVID TÁVÚ SÚLYOS HIPOTIROIDIZMUSBAN; FÓKUSZBAN: APELIN ÉS COPEPTIN

Ez a fejezet a rövid távú, súlyos hypothyreosis hatásait vizsgálja, amely állapot hatással van az endokrin rendszerre. A pajzsmirigyhormonok hiánya megzavarja a fiziológiai folyamatok harmonikus koreográfiáját és olyan hatások sorozatához vezet, amelyek jóval túlmutatnak magán a pajzsmirigyen. Vizsgálatunk célja a folyadék-ion homeosztázis humorális változói közötti nagyon bonyolult kölcsönhatás vizsgálata volt súlyos átmeneti hypothyreosisban szenvedő betegekénél.

AZ APELIN-13 MINT POTENCIÁLIS BIOMARKER KRITIKUS BETEGSÉGEKBEN

A szervezet homeosztázisa felborul egy súlyos betegség során, ami egy olyan döntő fordulópontot jelent, amely az ebből eredő humorális változások jobb megértését igényli. Ez a fejezet azokat a komplex kommunikációs csatornákat vizsgálja, amelyek befolyásolják a diagnózist és a prognózist, különös tekintettel a hormonok és biomarkerek összehangolt reakcióira. Jelen tanulmányunk célja a hipotalamusz és a mellékvesekéreg rendszer komplexebb kölcsönhatásának vizsgálata volt kritikus betegségben szenvedő betegek egyes populációjában, valamint potenciális prognosztikai értékeik elemzése.

HUMORÁLIS ÉS TESTÖSSZETÉTEL VIZSGÁLATOK HIPONATRÉMIÁVAL JÁRÓ ZAVAROKBAN

A terápiás beavatkozások gyakran előre nem látható következményekkel járnak, ami a modern orvoslást kétélű fegyverré teszi. A gyógyszerek, az elektrolitok és a fiziológiai folyamatok közötti bonyolult kölcsönhatást laboratóriumi vizsgálatok és a testösszetétel felmérései tisztázzák. Ez a fejezet feltárja a gyógyszer-indukálta hyponatraemia, mint a hypertonia gyógyszeres terápiájának egyik lehetséges mellékhatása, súlyos következményeit, és hangsúlyozza a körültekintő, személyre szabott gyógyszeres kezelés szükségességét.

Ez a dolgozat azokat a területeket tárja fel, ahol a biokémiai markerek és a hormonális kaszkádok konvergálnak, ahol a kritikus betegségek próbára teszik az emberi alkalmazkodóképesség határait, és ahol a terápiás gyógyszerek felboríthatják a kényes elektrolit egyensúlyt. Lényegében ez a munka azt a kutatási szellemet példázza, amely az orvostudomány egyes ismeretlen területeit igyekszik tisztázni. Célja, hogy bemutassa, hogyan lehet jobb diagnosztikai, prognosztikai módszereket kialakítani a betegség mögött meghúzódó mechanizmusok megvilágításával.

MÁSODLAGOS HORMONÁLIS VÁLTOZÁSOK RÖVID TÁVÚ SÚLYOS HIPOTIROIDIZMUSBAN; FÓKUSZBAN: APELIN ÉS COPEPTIN

BEVEZETÉS

A hyponatraemia a kórházi betegek leggyakoribb elektrolitzavara, amely akkor fordul elő, ha a plazma nátriumkoncentrációja 135 mmol/l alá esik. A hyponatraemiához különféle alapállapotok társulnak, beleértve a krónikus szívelégtelenséget, a krónikus vesebetegséget, a májcirrózist, a hypovolaemiát és a nem megfelelő antidiurézis szindrómát (SIAD). A pajzsmirigy alulműködése folyadék-elektrolit egyensúlyhiányt okozhat, ami hyponatraemiához vezethet, de a pontos mechanizmus és prevalencia nem teljesen ismert. Antidiuretikus hormon (ADH)/arginin vazopresszin (AVP) szabadul fel a növekvő plazmaozmolalításra vagy különféle stresszhatásokra, például hipovolémiára, hipoxiára, acidózisra vagy súlyos fertőzésekre válaszul. Még csökkent szérumozmolaritás esetén is a hipovolémia marad az ADH/AVP szekréció elsődleges ingere, amely a vazopresszin-2 receptorra (V2-R) hatva fokozza a cAMP termelést és az akvaporin-2 (AQP2) beépülését a gyűjtőcsatorna apikális membránjába, ami vízvisszaszíváshoz vezet. Az ADH/AVP nem ozmotikus emelkedése szívfibrózissal és diszfunkcióval jár együtt.

Egyes kutatók azt találták, hogy a pajzsmirigyhormon-terápia segített helyreállítani a hypothyreosisos betegek magas ADH/AVP szintjét. Mások azonban csökkent ADH/AVP-t fedeztek fel myxoedemában szenvedő betegeknél, ami a hyponatraemiát a csökkent vízkiválasztás ADH-független mechanizmusával magyarázza. Ez a hypothyreosis által okozott vesekárosodás következménye lehet, csökkent GFR-rel és megváltozott tubuláris aktivitással. Módszertani kérdések közrejátszhatnak ezekben az ellentmondó eredményekben, mivel az ADH/AVP mérése kompetitív tesztekkel igényel kis mérete miatt, és kevésbé pontos, mint a kopeptin mérése. Az ADH/AVP elsősorban a vérben lévő vérlemezkékhez kapcsolódik, és a feldolgozatlan vérminták hosszú távú tárolása véletlenül növelheti az ADH/AVP szintjét. Ezenkívül a -20 °C-on vagy -80 °C-on tartott ADH/AVP aliquot része instabillá válik. Ennek eredményeként a keringő ADH/AVP-szintek rutinszerű monitorozása a betegek kezelésében soha nem volt lehetséges. Míg a kopeptin, az ADH/AVP termelés humorális markerének, a hypothyreosisban bekövetkezett változásait nem vizsgálták.

A további humorális komponensek megváltozott termelődése szintén hozzájárulhat a hyponatraemia kialakulásához SIAD-ban és a kopeptinszint emelkedéséhez. Például az egészséges emberekhez képest az apelin és a kopeptin nemhez és életkorhoz igazított plazmaszintje SIAD-ban szenvedő betegeknél 26%-kal, illetve 75%-kal magasabb. A SIAD-ban szenvedő betegek 86%-ánál a plazma apelin/kopeptin aránya kívül esik a várt tartományon. Ez a megállapítás rávilágít ezeknél a betegeknél az elsődleges ozmoregulációs hibára. A hyponatraemiát rontja a nem megfelelően alacsony plazma apelin koncentráció, amely nem tudja ellensúlyozni a megnövekedett ADH/AVP felszabadulást.

Mind állati, mind humán modellben a plazma ozmolalítása ellentétes módon szabályozza az apelin felszabadulását a hipotalamuszból, mint ahogy az ADH/AVP-t. Az apelin különösen nagy

mennyiségben kolokalizálódik ADH/AVP-vel a hypothalamus supraopticus és paraventricularis magjaiban található magnocelluláris neuronokban, megakadályozva az ADH/AVP szekréciónak. Az apelin fokozza a vese véráramlását és megfordítja az ADH/AVP antidiuretikus hatását a vese disztális kanyargós és gyűjtőtubulusaiban, és fokozza a víz-diurézist. Ennek eredményeként úgy tűnik, hogy az apelin elengedhetetlen a folyadékegyensúly megőrzéséhez. Az alacsonyabb apelinszint blokkolhatja az ADH/AVP szekréciónak és aktivitást.

Fiziológiai körülmények között a magnocelluláris ADH/AVP neuronok ADH/AVP-t és apelint szabadítanak fel az aktuális plazmaozmolalitásnak megfelelő arányban. Vízhány után az ADH/AVP kimerül a magnocelluláris neuronokban, mivel a magnocelluláris vazopresszinerg neuronokból gyorsabban szabadul fel a véráramba, mint szintetizálódik. Időközben az apelintermelés csökken, és felhalmozódik a magnocelluláris neuronokban. Következésképpen a dehidratáción követően az apelint és az ADH/AVP-t ellentétes módon szabályozzák a szisztémás ADH/AVP felszabadulás elősegítése és a diurézis megelőzése érdekében.

A vízterhelés során az apelin felszabadulás fokozódik, kimerítve az apelint a magnocelluláris neuronokban, míg az ADH/AVP felszabadulás a magnocelluláris vazopresszinerg neuronokból csökken, ami ADH/AVP felhalmozódását eredményezi. Az ADH/AVP és az apelin szabályozása különböző módon történik a vízfeltöltést követően, hogy lehetővé tegyék a szisztémás apelin felszabadulását és fokozzák a víz-diurézist.

A preproapelin, az apelin peptidhormon prekursora a központi idegrendszer különböző helyein íródik át, a thalamusban és a frontális kéregben a legnagyobb mennyiségben. Ezenkívül az apelin és/vagy receptora jelen van a méhlepényben, a szívben, a tüdőben, a vesében, a májban, a gyomor-bélrendszerben, a mellékvesékben, a méhben és a petefészkekben, többek között a szövetekben, a különféle erek endotélsejtjeiben és a plazmasejtjeiben. Ezenkívül az apelin expressziója emelkedik a zsírszövetek differenciálódása során. Az apelin pozitív inotróp hatást fejt ki a perctérfogat növelésével, és az endotéliumtól függő vérnyomás alapvető szabályozója. A hipoxia HIF-1 felszabadulását idézi elő, ami fokozza az apelinerg rendszer jelátvitelét. Nem ismert azonban, hogy a hypovolemia önmagában hogyan befolyásolja az apelinerg rendszert.

A pitvari natriuretikus hormon (ANH) szintjének csökkenése, egy másik humorális változás hypothyreosisban, paradox módon, az extracelluláris térfogat-növekedéssel ellentétes. Ezenkívül a hypothyreosisban szenvedő betegeknél gyakran alacsonyabb a plazma renin aktivitása és a plazma aldoszteron koncentrációja, ami az extracelluláris folyadékretencióra adott humorális válaszként magyarázható.

CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálatunk célja volt, hogy megvizsgáljuk a folyadék-ion homeosztázis humorális változói közötti nagyon bonyolult kölcsönhatást súlyos átmeneti hypothyreosisban szenvedő betegeknél.

ANYAG ÉS MÓDSZER

VIZSGÁLATI TERV

A biokémiai vizsgálatokhoz reggel 8 és 10 óra között vénás vérmintát vettünk. Ezt követően a testsúlyt kilogramm pontossággal, a magasságot pedig centiméter pontossággal megmértük. A résztvevőt arra kértük, hogy álljon fel egyenesen, miközben a mérőszalag a vízszintes síkban mérte a derékbőrséget a legalsó borda és a csípőtaraj közötti félúton, valamint a csípő kerületét a fenék legkiemelkedőbb részén. Az összegyűjtött adatok BIA készülékbe történő bevitele után megmértük a testösszetételt. Az egyének közötti eltérések kiküszöbölésére ugyanaz a kutató végezte el az összes antropometriai mérést.

A Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatási Etikai Tanácsától (6961/2017) jóváhagyást kaptunk, hogy vizsgálatunkat a Helsink Deklaráció 2003-as etikai alapelvei szerint végezzük. A betegek hozzájárulásukat adták a vizsgálatban való részvétel előtt.

BETEGANYAG

Vizsgálatunkba 18 és 75 év közötti differenciált pajzsmirigyrákos (DTC) betegeket vontunk be. Ebben a prospektív, megfigyeléses vizsgálatban teljes vagy majdnem teljes pajzsmirigyeltávolításon átesett, áttétek nélküli betegeknek radiojód-terápiát (RAI) terveztek, a betegek felvételére 2018. január 12. és 2020. február 21. között került sor.

A mintavétel előtt legalább négy hétig teljes endogén vagy exogén levotiroxin-hiányban szenvedtek. Alacsony szérumban szabad tiroxin (fT4), alacsony szérumban szabad trijód-tironin (fT3) és észrevehetően magas pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) szinteket használtunk a hypothyreosis igazolására minden egyénnél. A betegeket prospektíven értékeltük a RAI-terápia megkezdése előtt, majd 10-12 héttel a tiroxin-kezelés megkezdése után. A betegség nem volt előrehaladott stádiumú (ECOG: 0). Kizárásra került minden beteg, akinél ismert volt krónikus állapot vagy gyógyszeres kezelés, beleértve a szív-, máj- vagy vesebetegségek által okozott kóros folyadékretenciót vagy a diuretikumokkal végzett kezelést. A pajzsmirigy alulműködési és a kontrollvizsgálatok között nem volt figyelemreméltó interkurrens megbetegedés, és a tiroxin-terápia elkezdésén kívül nem történt semmilyen módosítás a gyógyszerekben. A 10-12 hetes követés során a betegek a szokásos gyógyszeres terápián voltak, beleértve a levotiroxin-pótlást is, a reggeli kontroll laboratóriumi vizsgálatok előtt.

A TESTÖSSZETÉTEL MEGHATÁROZÁSA, RUTIN LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK ÉS NEUROHORMONÁLIS KÖZVETÍTŐK

A testösszetételt bioelektromos impedancia-analizátorral (BIA) mértük (Bodystat Quadscan 4000, Bodystat Ltd., P.O. Box 50, IM99 1DQ Douglas, Man-sziget, Egyesült Királyság). A mérés előtt a betegeket legalább 5 percig hanyatt fektettük. Minden résztvevőnek könnyű ruházata volt, és levették a fülbevalót, gyűrűt, karkötőt és minden olyan fémét, amely befolyásolhatja a mérési eredményeket. Minden mérés körülbelül 30 másodpercet vett igénybe.

Csak azokat a betegeket vontuk be, akik megfeleltek a BIA protokollnak, amely 48 órás alkoholmentességet, 12 órás megerőltető tevékenységtől való tartózkodást és legalább négy órás koplalást ír elő a vizsgálat előtt. Azokat a betegeket, akiknek elektronikus eszközöket, például szívritmus-szabályozót ültettek be, kizártuk.

A vénás vérmintákat akcelerátor géles és EDTA csövekbe (Vacutainer®), Becton Dickinson) vettük. A vérminták 20 perces, 2300 fordulat/perc sebességű centrifugálása után a mintákat Eppendorf-csővekbe aliquot részekre osztottuk, és -80 °C-on tartottuk az elemzésig.

A Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Tanszéke (akkreditációs szám: NAH-1-1553/2016) standard laboratóriumi diagnosztikai módszerekkel és automatizált műszerekkel határozta meg a kémiai panel eredményeit, az endokrin paramétereket, valamint a teljesen automatizált vérképvizsgálatokat. A TSH referenciatartománya 0,27-4,2 mU/L, az FT4 esetében 12,0-22,0 pmol/L volt. A szérum apelin és kopeptin szintjét ELISA módszerrel mértük, Human Apelin ELISA kit (katalógusszám: abx585113, Abbexa Ltd., UK, intra-assay CV<10%, inter-assay CV<10%) és a Human Copeptin (CT-proAVP) ELISA kit (katalógusszám: abx252269, Abbexa Ltd., UK, intra-assay CV<10%, inter-assay CV<10%) felhasználásával, a gyártó utasításai szerint Biotek Synergy HT lemezolvasón, 450 nm-en. Az Immulite 2000 automata eszközzel immunoassay-t végeztünk a szérum NT-proBNP szintjének mérésére (katalógusszám: L2KNT2, LNTCM, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA).

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A paraméterek normalitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgálatuk. Nem normális eloszlás esetén medián és kvartilis, normális eloszlás esetén átlag és SD értékeket adtunk meg. Páros t-próbát és Wilcoxon tesztet használtunk a két fázis összehasonlítására normál és nem normál eloszlásban. A páronkénti összehasonlításban a p-értékek Bonferroni-korrekcióját alkalmaztuk az I. típusú hiba csökkentésére. A különböző változók közötti kapcsolat erősségének értékelésére Spearman korrelációt végeztünk. A klinikai tényezők és a kopeptin és apelin szérumszintjei közötti összefüggéseket többszörös regressziós analízissel állapítottuk meg. A többszörös regresszióban az egyváltozós analízis eredményéhez kapcsolódó, ill. biológiailag logikusnak vélt változókat vettük figyelembe. A statisztikai szignifikanciát 0,05-nél feltételeztük. Az összes elemzéshez SPSS-t (22.0-s verzió, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) használtunk.

EREDMÉNYEK

Összesen 39 beteget (11 férfi és 28 nő) vizsgálatunk, átlagos életkoruk $50,28 \pm 14,90$ év volt. A hypothyreosis korrekciója előtti és utáni antropometriai és biokémiai változókat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat. A kiválasztott antropometriai és biokémiai jellemzők összehasonlítása a két vizsgálati szakasz között. A szignifikáns asszociációk félkövérrel vannak jelölve.

Paraméterek	Hypothyroid fázis	Kontrol fázis	p-érték
Derékkörfogat (cm)	94.1 ± 14.7	93.5 ± 14.5	0.039
Testtömegindex	29.1 (25.1 - 32.1)	28.2 (24.7 - 32.3)	<0.001
Zsírtömeg (kg)	27.5 (21.4 - 32.3)	24.2 (18.0 - 31.9)	0.001
Teljes testvíztér (L)	38.3 (34.1 - 46.2)	37.8 (34.2 - 45.9)	0.624
Extracelluláris víztér (L)	16.8 (15.1 - 19.7)	17.3 (15.5 - 20.2)	0.673
Intracelluláris víztér (L)	22.3 (19.4 - 28.2)	22.4 (18.9 - 29.5)	0.451
TSH (mU/L)	75.8 ± 25.3	2.5 ± 4.1	<0.001
fT4 (pmol/L)	2.9 ± 1.7	24.9 ± 5.7	<0.001
Na (mmol/L)	140.8 ± 2.6	142.3 ± 1.8	0.002
Cl (mmol/L)	100.8 ± 3.4	102.5 ± 2.6	0.012
K (mmol/L)	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.3	0.025
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	77.0 (61.0 - 90.0)	90.0 (72.0 - 90.0)	<0.001
Húgysav (umol/l)	295.3 ± 84.9	287.2 ± 91.8	0.363
Szérum ozmolalitás (mOsmol/kg)	287.5 ± 14.7	286.9 ± 7.1	0.817
Vizelet ozmolalitás (mOsmol/kg)	530.8 ± 257.0	602.7 ± 253.9	0.136
Apelin (pg/mL)	1901.9 ± 766.7	3080.7 ± 517.0	<0.001
Kopeptin (pg/mL)	1007.7 (626.0 - 1822.8)	933.9 (619.6 - 1437.4)	0.615
NT-proBNP (pg/mL)	36.8 (20.6 - 73.7)	69.6 (37.4 - 194.9)	<0.001
Renin aktivitás (ng/mL/h)	0.7 (0.4 - 1.6)	1.6 (0.9 - 2.9)	0.003
Aldoszteron (pg/mL)	166.5 (112.2 - 221.3)	174.2 (156.9 - 268.8)	0.180

ACTH (pg/mL)	11.9 (10.0 - 16.0)	16.4 (12.2 - 22.5)	0.001
Kortizol (nmol/L)	318.8 (242.3 - 385.9)	348.0 (275.6 - 440.2)	0.283

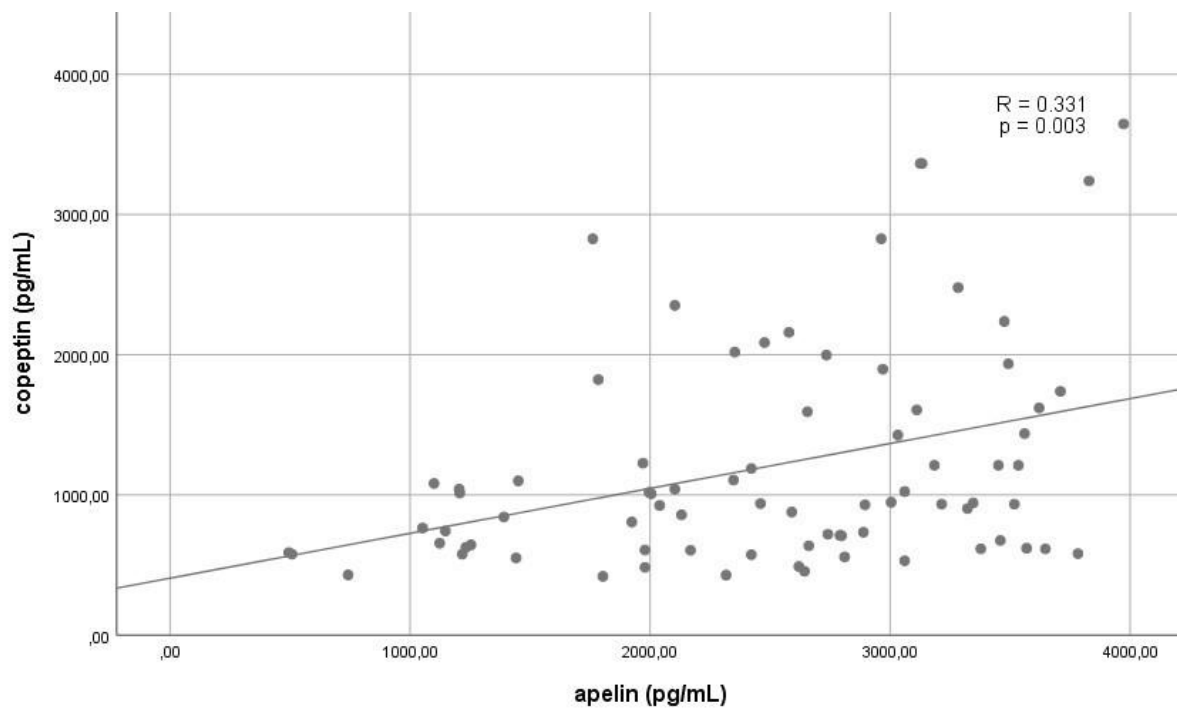
Egyik betegnél sem volt jelentős perifériás ödéma, ascites vagy pleurális effúzió. A hypothyreosis korrekciójára alkalmazott tiroxin dózis átlaga $139,74 \pm 31,27 \mu\text{g}$ volt. Az apelin szint 38%-kal alacsonyabb volt hypothyreosisban, mint a kezelés után, míg a kopeptin szint nem változott. Továbbá a szérum nátrium-, klorid-, kálium-, becsült glomeruláris filtrációs rátája (eGFR), az agyi natriuretikus peptid N-terminális prohormonja (NT-proBNP), az adrenokortikotrop hormon (ACTH) és a renin aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt hypothyreosisban. Ugyanakkor a BMI, a haskörfogat és a teljes testzsírtömeg magasabb volt a pajzsmirigy alulműködés során. Nem volt különbség az extracelluláris folyadékban, az intracelluláris folyadékban, a szérum ozmolalításában vagy a vizelet ozmolalításában. A hypothyreotikus fázisban csak 2 betegnél (5,1%) észleltünk hyponatraemiát enyhe formában, az euthyreoid betegek közül egynél sem.

Az apelin és a kopeptin, valamint a kiválasztott egyéb változók közötti kapcsolatokat a 1-3. ábrák és a 2-5. táblázat mutatják.

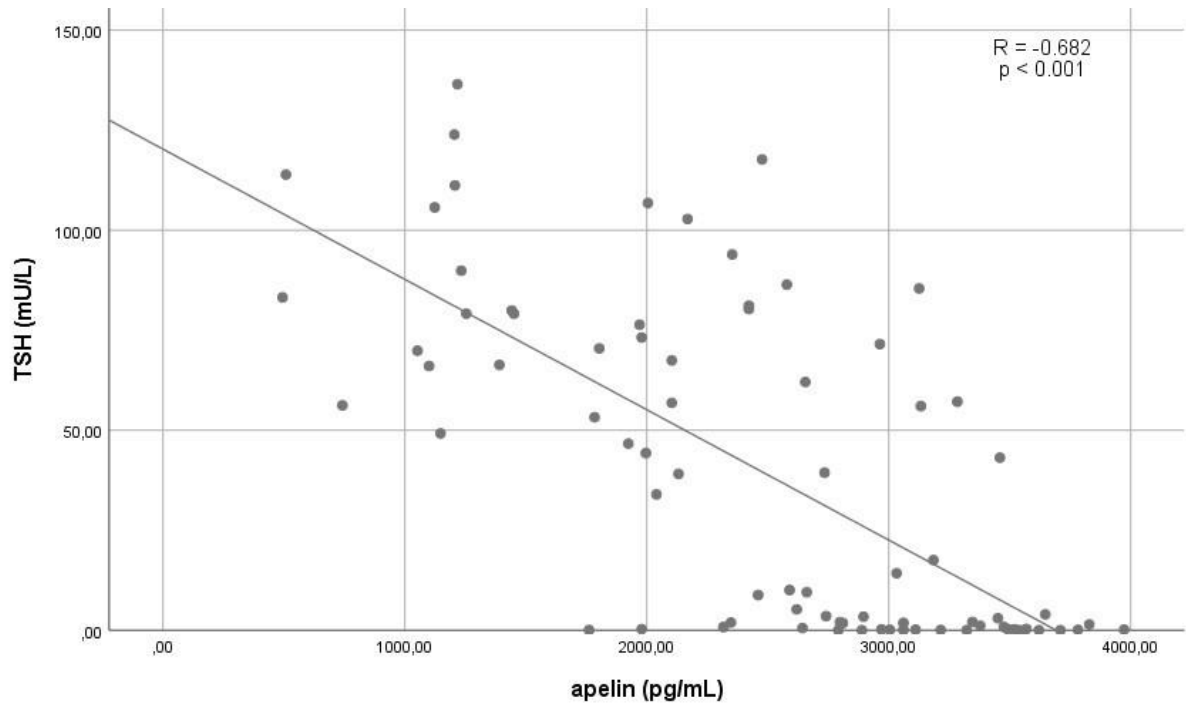
2. táblázat. Az apelin és a kopeptin kapcsolata a kiválasztott antropometriai és biokémiai paraméterekkel. A szignifikáns asszociációk félkövérrel vannak jelölve.

Paraméterek	R érték apelin	p-érték	R érték kopeptin	p-érték
Kor	0.077	0.504	0.075	0.512
Derékkörfogat	0.004	0.969	0.035	0.761
Testtömegindex	-0.039	0.737	0.043	0.706
Zsírtömeg (kg)	0.064	0.576	0.071	0.535
Teljes testvíztér (L)	-0.198	0.082	0.096	0.403
Extracelluláris víztér (L)	-0.103	0.369	0.199	0.080
Intracelluláris víztér (L)	-0.173	0.130	0.063	0.586
TSH (mU/L)	-0.682	<0.001	-0.066	0.568
fT4 (pmol/L)	0.692	<0.001	0.067	0.599
Na (mmol/L)	0.349	0.002	0.226	0.046
Cl (mmol/L)	0.451	<0.001	0.186	0.115
K (mmol/L)	0.271	0.017	0.176	0.122

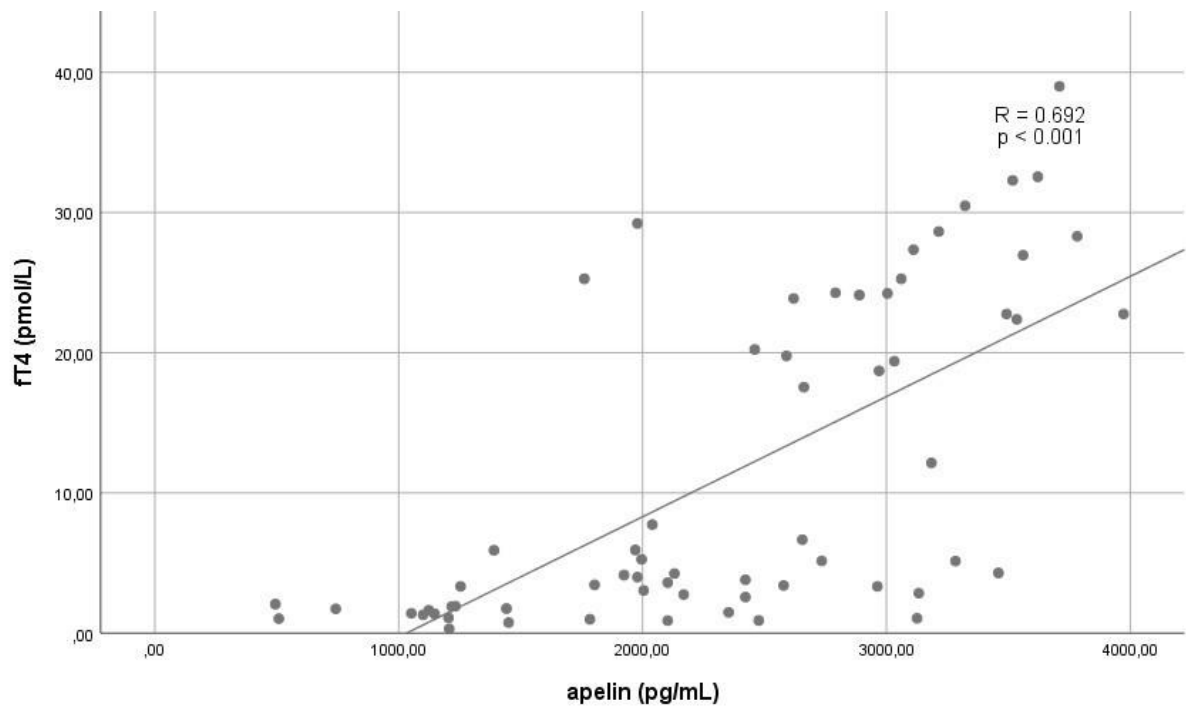
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.175	0.125	-0.131	0.251
Húgysav (umol/l)	-0.173	0.130	0.142	0.216
Szérum ozmolalitás (mOsmol/kg)	-0.031	0.789	0.155	0.177
Vizelet ozmolalitás (mOsmol/kg)	0.091	0.426	-0.008	0.945
Apelin (pg/mL)	1	1	0.331	0.003
NT-proBNP (pg/mL)	0.390	<0.001	0.012	0.914
Renin aktivitás (ng/mL/h)	0.088	0.446	0.006	0.956
Aldoszteron (pg/mL)	0.097	0.402	0.113	0.326
ACTH (pg/mL)	0.177	0.120	0.112	0.328
Kortizol (nmol/L)	0.037	0.744	0.045	0.692



1. ábra. A copeptin és az apelin közötti korreláció.



2. ábra. A TSH és az apelin közötti korreláció.



3. ábra. Az FT4 és az apelin közötti korreláció.

A vizsgált biokémiai paraméterek esetén a teljes adatbázist felhasználtuk az összefüggések felmérésére. Az apelin és a kopeptin korrelált egymással és a szérum nátrium koncentrációjával. A kopeptin más vizsgált paraméterrel nem korrelált, míg az apelin pozitívan korrelált a nátriummal, kloriddal, káliummal, NT-proBNP-vel és FT4-gyel, és negatívan korrelált a TSH-val. Sem az apelin, sem a kopeptin nem volt kapcsolatban az antropometriai változókkal, beleértve a BMI-t, a zsírtömeg- vagy a

testfolyadék értékeket, és nem különböztek a nemek között. Tíz betegnél az fT4 szintje a referencia tartomány fölé emelkedett a rutinszerűen szedett tiroxin pótlás miatt. A vizsgált paraméterek egyike sem különbözött ebben az alpopulációban a többi beteghez képest (a TSH és fT4 szinteken túl). A folyadék-ion homeosztázis szempontjából releváns humorális tényezők tekintetében a hypothyreosis változásait és ezek összefüggéseit a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat. A folyadék-ion homeosztázis szempontjából releváns humorális tényezők összefoglalása; a hypothyreosis változásai a pajzsmirigyhormonpótlás utáni szintekhez képest és ezek összefüggései. A szignifikáns értékek félkövérrel vannak jelölve (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$).

Humorális paraméter	Szérum szint hypothyreosisban	R érték			
		Apelin	Kopeptin	NT-proBNP	Aldoszteron
Apelin	-38%	1	0.331**	0.390***	0.097
Kopeptin	+7%	0.331**	1	0.012	0.113
NT-proBNP	-48%	0.390***	0.012	1	-0.087
Aldoszteron	-5%	0.097	0.113	-0.087	1
Kortizol	-9%	0.037	0.045	-0.023	0.331**

Lineáris regressziós teszteket végeztünk a szérum apelin vagy kopeptin koncentráció lehetséges független előrejelzőinek tesztelésére. A legrepresentatívabb eredményeket a 4. és 5. táblázat tartalmazza.

4. táblázat. Lineáris regressziós modell apelin függő változóval.

	Prediktív erő (%)	p-érték
(Konstans)		0.575
Kor	0	0.869
Nem	1.5	0.114
BMI	1.4	0.441
Na	0.8	0.306
Kopeptin	13	<0.001
TSH	48.7	0.007
fT4	1.3	0.184
NT-proBNP	0	0.890

5. táblázat. Lineáris regressziós modell kopeptin függő változóval.

	Prediktív erő (%)	p-érték
(Konstans)		0.582
Kor	0.5	0.530
Nem	0.1	0.835
BMI	2	0.146
Na	0	0.784
TSH	12.3	0.001
Apelin	13.1	<0.001

A kopeptin és a TSH szintek szignifikáns meghatározói voltak a szérumban az apelin szintjének. A TSH értéke magasabb volt, ami az apelin koncentrációk variációjának csaknem felét magyarázza. A kopeptinszintek tekintetében az apelin mellett a TSH is független prediktor volt, bár egyváltozós tesztben nem mutattunk ki korrelációt közöttük. A TSH azonban gyengébb meghatározója volt a kopeptin-koncentrációnak, mint az apelin (12,3%, szemben a 13,1%-kal).

A szérumban a nátriumszintje 5,47 mmol/l szórást mutatott, és - az apelin és a kopeptin mellett - a TSH ($r = -0,321$; $p = 0,004$), az ACTH ($r = 0,349$; $p = 0,002$) és a kortizol koncentrációjával függött össze ($r = 0,225$, $p = 0,047$). A többszörös regressziós analízisben azonban egyik sem volt a szérumban a nátriumszintjének független meghatározója (az adatokat nem mutatjuk be).

DISZKUSSZIÓ

Az irodalomban ellentmondó eredményeket közöltek a pajzsmirigy alulműködésben szenvedő betegek apelinszintjével kapcsolatban. Míg egyes szerzők nem találtak szignifikáns különbséget a szubklinikai vagy manifeszt hypothyreosisban szenvedő betegek között, mások alacsonyabb apelinszintet mutattak ki a levotiroxin-kiegészítéssel helyreállított szubklinikai hypothyreosisban. Ez utóbbi megfigyeléseket megerősíthetjük, mivel hypothyreotikus populációkban szignifikánsan csökkent apelinszintet találtunk. Legjobb tudomásunk szerint vizsgálatunk az első, amely az apelin és a folyadék-elektrolit homeosztázis egyéb humorális szabályozóihoz, valamint a pajzsmirigy diszfunkció összetevőihöz való viszonyát elemzi. A vizsgált paraméterek közül a kopeptin és a TSH szint a szérumban az apelin szint előrejelzőjének bizonyult, a TSH pedig sokkal erősebb meghatározó. Ezzel szemben a szabad tiroxinszintnek nem volt hatása.

Vizsgálatunkban a hyponatraemia nem volt gyakori a hypothyreosisban, csak a betegek 5%-át érintette. Az egyváltozós elemzésekben azonban a szérumban a nátriumkoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt a hypothyreotikus fázisban, ami korrelált az apelin és kopeptin szintekkel. Ennek ellenére sem az apelin, sem a kopeptin szint nem volt független előrejelzője a szérumban a nátriumszintjének, és fordítva, a szérumban a nátrium nem volt független előrejelzője sem az apelin, sem a kopeptin szintjének. Ez azzal

magyarázható, hogy szabad folyadékot fogyasztó betegeink szérumban nátriumszintjének viszonylag alacsony (5,47 mmol/L) volt a szórása a korábbi, hipertóniás sóinfúzió vagy vízterheléses teszt hatását vizsgáló tanulmányokhoz képest. Érdekes módon a fent említett eltérések hiányoztak a mért testfolyadék, szérumban és vizelet ozmolalitási értékeiben.

A hyponatremia ritka volt, és rövid távú súlyos hypothyreosisban szenvedő betegpopulációnk ADH/AVP szekréciónak nem észleltünk változást (amit a kopeptinszint tükröz). Feltételezhető azonban, hogy a pajzsmirigy alulműködéssel összefüggő apelinszint-csökkenés hozzájárulhat a hyponatraemia kialakulásához egyes fogékony hypothyreosisos betegeknél. Ugyanis, ha egyidejű ADH/AVP túlzott szekréció is kialakul, például a gyógyszeres kezelés mellékhatásaként a magas külső hőmérséklet, vagy a fokozott folyadékbevitel miatt, akkor a hyponatraemia manifesztálódhat. Az alacsonyabb apelinszint hozzájárulhat a pajzsmirigy alulműködés egyéb társbetegségeihez is, például a felgyorsult atherosclerosiséhoz.

Az irodalomban ellentmondó adatok állnak rendelkezésre a hypothyreosisos betegek ADH/AVP szintjének változásáról. Ez a betegpopulációk heterogenitásának következménye lehet. Egyes szerzők csak fiatal nőket vizsgáltak, akiknek hosszan tartó pajzsmirigy-alulműködése volt, társbetegségek nélkül. Krónikus hypothyreosisban a szívfibrózis és diszfunkció által okozott nem ozmotikus ADH/AVP szekréció stimulálása magyarázatot adhat a megemelkedett szérumban ADH/AVP szintre. Ezek az elváltozások hiányozhatnak a hypothyreosis rövid távú formáiban, mint a mi modellünkben. A különböző betegpopulációk mellett az eltérő eredményeket az ADH/AVP szintek mérésének technikai nehézségei is okozhatják. Ugyanakkor a kopeptin az ADH/AVP megbízható helyettesítő markere. Legjobb tudomásunk szerint vizsgálatunk volt az első, amely a pajzsmirigy alulműködésben előforduló kopeptinszintet vizsgálta.

Betegeinknél a kopeptin és az apelin pozitív korrelációt mutatott egymással és a szérumban nátriumszinttel, ami ellentmond a kopeptin és az apelin plazmakoncentrációjának várható kölcsönös változásának. Ezenkívül a kopeptin és az apelin szintek szignifikáns független meghatározói voltak egymás szérumban koncentrációjának többszörös regressziós elemzések során. Mindemellett a TSH mind a kopeptin, mind az apelin szint előrejelzője volt, amelyek közül az apelinnel való kapcsolat különösen erős volt, ami a varianciájának csaknem felét magyarázza. Eközben az FT4 nem volt szignifikáns változó ezekben a modellekben. Ezek az eredmények azt sugallhatják, hogy ebben a klinikai környezetben ezen hipotalamusz hormonok lehetséges változásai alapvetően nem az ozmotikus vagy volémiás állapot rendellenességeihez kapcsolódnak, hanem a pajzsmirigy alulműködése szabályozza őket. A hipotalamusz szabályozásának zavarai magyarázhatják ezeket az eredményeket, például a hypothyreosisban jelenlévő fokozott TRH-szekréció felelős lehet az alacsony apelinszintért ebben az állapotban.

Az apelin vagy a kopeptin szintje nem mutatott összefüggést a mellékvesekéreg hormonjaival, és csak az előbbi volt korrelációban az NT-proBNP koncentrációkkal. Hypothyreosisban a pitvari natriuretikus hormon szintjének csökkenéséről szóló korábbi megfigyeléseknek megfelelően szignifikánsan alacsonyabb NT-proBNP-koncentrációt találtunk. Populációnkban azonban nem csökkent az aldosteron koncentráció, ellentétben a hypothyreosisban szenvedő betegeknél vagy a hipertóniás oldattal kiváltott egészséges férfiaknál tapasztalt korábbi eredményekkel. Ugyanakkor a renin aktivitása szignifikánsan megemelkedett a hypothyreosis normalizálódása során, csakúgy, mint a korábbi vizsgálatokban. A hypothyreosis korrekcióját követően mért NT-proBNP-szint 89%-os emelkedése részben magyarázhatja az aldosteron-koncentráció szignifikáns változásának hiányát. A megnövekedett reninaktivitás és káliumkoncentráció aldosteron szekréciót serkentő hatását ellensúlyozhatja a hypothyreosis korrekciója során az ANH szint (NT-proBNP-ként mérve) egyidejű emelkedése. Ezenkívül a hypothyreosis korrekcióját követő apelinszint emelkedés hemodinamikai hatásai miatt hozzájárulhat az NT-proBNP emelkedéséhez.

Az apelin szekréció szabályozásának megértése kulcsfontosságú, hiszen kulcsszerepet játszik az elhízás, a cukorbetegség, a rák, a szívelégtelenség, a perctérfogat növelésében, valamint az oxidatív stresszt csökkentő hipoxiával összefüggő betegségekben. Ezenkívül ez a peptid a szív- és érrendszeri betegségek biomarkereként és az apoptózis elleni védőfaktoroként is kezelhető.

ÖSSZEFOGLALÓ

Vizsgálatunk legnagyobb előnye, hogy több, egymással potenciálisan összefüggő humorális faktort értékeltünk homogén betegpopulációban, olyan társbetegségek nélkül, amelyek torzíthatnák a kapott eredményeket. Különböző statisztikai módszerek alkalmazásával igyekeztünk megérteni alapvető megfigyeléseink lehetséges patomechanizmusait. Ennek a megközelítésnek azonban vannak korlátai, ezért több megállapítást nem lehet megbízhatóan megmagyarázni. Vizsgálatunk másik hiányossága az egészséges kontrollpopuláció. A szokásos antropometriai paramétereken túlmenően azonban nehéz lett volna a kontrollok összehangolása több paraméterben, és vizsgálatunk önkontroll-mintája lehetővé tette számunkra, hogy többé-kevésbé standardizált kísérleti feltételeket érjünk el. Továbbá vizsgálati populációnk viszonylag kevés résztvevőből állt. Számos eredeti megfigyelésünk és összefüggésünk azonban statisztikailag igen szignifikánsnak bizonyult.

AZ APELIN-13 MINT POTENCIÁLIS BIOMARKER KRITIKUS BETEGSÉGEKBE

BEVEZETÉS

A neurohormonális reakciók, beleértve a megnövekedett kortizolszintet, nagymértékben befolyásolják a stresszfolyamatokat. A hypothalamus-hipofízis-mellékvesekéreg tengely (HPA) korai aktiválódása és a károsodott kortizol-anyagszere miatt a szabad kortizol szintje gyakran magas a kritikus állapotú

betegben. Az intenzív osztályra (ICU) felvett, kritikus állapotú betegek sokféle csoportjában korábban kimutattuk, hogy a szabad kortizol független előrejelzője a 30 napos mortalitásnak. A szabad kortizolról azt is megállapították, hogy megbízható indikátora a szeptikus sokk gyulladásos válaszának.

Az agyalapi mirigy hátsó része arginin vazopresszint, más néven antidiuretikus hormont bocsát ki, válaszul különböző stresszorokra, beleértve a hipovolémiát, hipoxiát, acidózist és súlyos fertőzéseket. Egészséges és súlyosan beteg egyéneknél a kopeptin szint az AVP hatás markere. Az intenzív osztályra felvett betegek kopeptinszintje magas, például szeptikus betegek esetén. A kopeptin prognosztikai indikátorként is működik; felvétel során a kopeptin szérumszintje magasabb a nem túlélőkben, és ez szorosan összefügg a súlyossági pontszámokkal (SAPS II és APACHE II). A túlélési arányt a kopeptin egymástól függetlenül előrejelzi szeptikus sokkban és akut szívelégtelenségben.

Az AVP aktivitását a vese disztális csatornáiban és gyűjtőtubulusaiban az apelin nevű, 36 aminosavból álló peptid hormon blokkolja. Az apelin az AVP-vel együtt lokalizálódik a magnocelluláris neuronokban, és különösen nagy mennyiségben van jelen a supraoptikus és paraventricularis magokban. Receptorát az agyalapi mirigyben, az agykéregben, a hipotalamuszban és a hippocampusban találták meg. Ezenkívül a perifériás szövetek rendelkeznek az apelinerg rendszerrel: a szívben, a gyomor-bélrendszerben, a vázizomzatban, a májban, a petefészekben, a vesében, a zsírszövetben, a tüdőben és az endothelsejtekben.

Az apelinnek a HPA funkcióra gyakorolt hatásait állatmodellekben a kortikotropin-felszabadító hormon (CRH) és az AVP-függő útvonalak közvetítik. Ezenkívül az apelin szabályozza a szív- és érrendszeri homeosztázist, ami kulcsfontosságú a vérnyomás szabályozásában, a perctérfogat növelésében és az oxidatív stresszel szembeni szívvédelemben. Ezenkívül az apelin egy renin-angiotenzin rendszer által közvetített endothelium-dependens vasodilatator (RAS). Amellett, hogy döntő szerepet játszik a kardiovaszkuláris homeosztázis fenntartásában, az apelin szerepet játszik a glükóz anyagcserében, a folyadékháztartásban és más fontos élettani folyamatokban is.

Az emberi plazmában az apelin egyik fontos izoformáját apelin-13-ként azonosították.

A hormonális stresszválasz kulcsfontosságú szabályozójaként a CRH elősegíti mind az ACTH, mind az AVP felszabadulását. Ezenkívül az AVP-t, amely az ACTH és a CRH második "felszabadító faktoraként" működik, a parvocelluláris CRH neuronok expresszálják. Mivel nem korrelál jól a hypothalamus-hypophysialis portális plazmában látható értékekkel, a CRH-t ritkábban vizsgálják perifériás vérmintákban, mint az ACTH-t. A CRH expresszióját fokozza a lipopoliszacharid (LPS) a bélben, az immunológiai sejtekben és az agyban. Legjobb tudomásunk szerint nem áll rendelkezésre információ a kritikus állapotú betegek szérum CRH szintjéről a felvételnél.

CÉLKITŰZÉSEK

Jelen tanulmányunk célja a hipotalamusz és a mellékvesekéreg rendszer komplexebb kölcsönhatásának vizsgálata volt kritikus betegségben szenvedő betegek vegyes populációjában, valamint potenciális prognosztikai értékeik elemzése.

ANYAG ÉS MÓDSZER

VIZSGÁLATI TERV

Prospektív kohorsz-kutatást végeztünk olyan kritikus állapotú betegeken, akik a PTE Klinikai Központ Központi Intenzív Osztályán, Sürgősségi Osztályán vagy Belgyógyászati Intenzív Osztályán voltak kezelve. A toborzás 2019 májusa és 2020 júniusa, illetve 2012 júniusa és októbere között zajlott. A klinikai állapotot, a standard laboratóriumi értékeket és az életjeleket mind megfigyeltük. A glükokortikoid kezelésen átesett betegek vérmintáit nem vettük bele a későbbi elemzésbe. A betegség súlyosságát SAPS II és APACHE II pontozási rendszerekkel értékeltük.

BETEGANYAG

Beteganyagunkból a COVID-19-betegeket, sebészeti vagy traumás betegeket kizártuk; a vizsgálati anyagunk sürgősségi betegek vegyes populációja volt. Tizennyolc betegnél újraélesztésre volt szükség, nyolc beteget defibrilláltak a felvétel előtt. Nem vettük számításba azokat, akik a felvételt követő hat órán belül elhunytak, vagy olyan helyzetekben, amikor a belegegyezés nem volt lehetséges. Etomidátot, ketokonazol vagy bármely más, a szteroid metabolizmust befolyásoló gyógyszert nem adtak be egyik betegnek sem.

A Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatási Etikai Tanácsától engedélyt kaptunk arra, hogy vizsgálatunkat a Helsinki Deklaráció 2003-as etikai alapelvei szerint végezzük. A résztvevők vagy a résztvevők szülei, törvényes gyámja vagy közeli hozzátartozói írásos beleegyezést adtak.

RUTIN LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK ÉS NEUROHORMONÁLIS MEDIÁTOROK MEGHATÁROZÁSA

A Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézet (akkreditációs szám: NAH-1-1553/2016) szabványos laboratóriumi diagnosztikai készletei és automatizált berendezései felhasználásával a kémiai panel és a teljesen automatizált vérképvizsgálatok kerültek meghatározásra a felvételkor.

Vérmintákat vettünk a szabad kortizol, apelin-13, kopeptin, CRH és aldoszteron szintjének felmérésére a felvételkor. Szérum vérvételi csőben (Becton Dickinson, Hungary Kft., Környe, Magyarország) gyűjtöttük a mintákat, amelyek nem tartalmaztak véralvadásgátló szereket. A szérumot Eppendorf-csővekben összegyűjtött vérmintákat 2200 x g-vel 10 percig centrifugáltuk, majd a felülúszót alikvot részekre osztottuk, és -80 °C-on tároltuk. A szabad kortizol elemzéshez szükséges méréseket nagyfelbontású ESI-TOF tömegspektrometriával kombinált nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával, Montsko és munkatársai által megadott validált módszer szerint végeztük.

A szérumban apelin-13, kopeptin és CRH szinteket ELISA módszerrel mértük Human Apelin-13 ELISA kit (katalógusszám: abx252028, Abbexa Ltd., UK; intra-assay: CV<10%, inter-assay: CV<10%), Human Copeptin (CT-proAVP) ELISA kit (katalógusszám: abx252269, Abbexa Ltd., Egyesült Királyság; intra-assay: CV<10%, inter-assay: CV<10%) és Humán Corticotropin Releasing Hormone (CRH) ELISA Kit (katalógusszám: MBS264947, MyBioSource; intra-assay: CV≤8%, inter-assay: CV≤12%) segítségével, a gyártó utasításai szerint BioTek Synergy HT lemezolvasón 450 nm-en. A szérumban aldosteront radioimmunoassay módszerrel (Ref: IM1664, RIA-mat 280, Stratec) mértük.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A statisztikai elemzés az SPSS 22.0 segítségével történt. Az adatok a normál eloszlású paraméterek esetén átlag és SD-ként jelennek meg, míg a nem normál eloszlásnál medián és interkvartilisként. A Shapiro-Wilk tesztet használtuk a normál eloszlás ellenőrzésére. A paraméterek közötti kapcsolat megállapítására Spearman-korrelációt használtunk. Az alcsoportok összehasonlítására Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. Bináris logisztikus regressziós elemzéseket végeztünk Backward szelekcióval, és a 0,1-es p-értéket tekintettük szignifikánsnak. Az ismételt logisztikus regressziós elemzések kivételével a 0,05-ös p-értéket tekintettük szignifikánsnak; ha Backward szelekciós lineáris módszereket alkalmaztunk, a 0,1 p-értéket tekintettük szignifikánsnak. Az asszociáció iránya és erőssége a béta értékben tükröződik. A túlélési idő leírására Cox regressziós analízist alkalmaztunk Backward szelekcióval; p-érték <0,1-t tekintettük szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

A vizsgálatba összesen 124 résztvevőt vontunk be. A betegpopuláció legfontosabb paramétereit a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat. A betegek fő jellemzői.

Kor (év, medián, interkvartilisek)	70.0 (59.3-78.0)
Nem (férfi/nő)	64/60
30 napos mortalitási ráta	43/124 34.7%
Mechanikus ventiláció	46.0%
Katekolamin terápia	58.1%
Akut hemodialízis	26.6%
APACHE II score (medián, interkvartilisek)	22.0 (17.0-28.8)
SAPS II score (medián, interkvartilisek)	40.0 (32.0-59.8)
Diagnózis	
Szepszis	30
Szívelégtelenség	21
Tüdőembólia	8

Akut myocardialis infarktus	8
Légzési elégtelenség	20
Kritikus arrhythmia	10
Egyéb	27

A 30 napos túlélés szerinti SAPS II pontszám és hormonális paraméterek a 7. táblázatban láthatók.

7. táblázat. SAPS II pontszám és hormonális paraméterek mediánként (Q1-Q3), a teljes populáció 30 napos túlélése szerint.

	<i>Teljes populáció</i>	<i>Normál tartomány</i>	<i>Túlélők (n=81; 65.3%)</i>	<i>Elhunytak (n=43; 34.7%)</i>
SAPS II pontszám***	40.0 (32.0-59.8)	Nem elérhető	36.0 (23.5-46.0)	60.0 (42.0-70.0)
Szabad kortizol (nmol/L)**	35.4 (9.5-126.3)	1.0-8.0	25.2 (5.3-89.3)	65.3 (29-199.1)
Kopeptin (pg/mL)*	696.7 (459.0-1106.3)	4.0-52.0	642.2 (416.4-1174.6)	765.4 (568.2-1055.1)
Apelin-13 (pg/mL)	2023.5 (704.1-3320.4)	Nem elérhető	2477.44 (800.4-3531.1)	1160.7 (616.6-2966.8)
CRH (pg/mL)	176.3 (80.1-355.6)	3.5-11.4	204.8 (85.2-356.8)	105.2 (75.2-322.1)
Aldoszteon (pg/mL)	162.2 (79.3-354.4)	67.0-335.0	155.8 (75.6-296.4)	212.4 (92.5-419.3)

* p-érték: 0.05 és 0.01 között, ** p-érték: 0.01 és 0.001 között, *** p-érték: 0.001 alatt

A normál tartományhoz képest a szabad kortizol, a CRH és a kopeptin szintje magasan emelkedett mind a túlélő, mind a nem túlélő, kritikus betegségben szenvedő betegeknél. (Az apelin-13 normál tartományáról nincs információ.) A nátrium, kálium, kreatinin és karbamid medián értékei a normál határon belül voltak.

A 8. táblázatban a vizsgált hormonmarkerek medián és interkvartilis értékeit mutatjuk be az elsődleges felvételi diagnózishoz kapcsolódóan.

8. táblázat. A hormonális paraméterek medián koncentrációját (Q1-Q3) a felvétel háttérében álló okok különböztetik meg.

	Szabad kortizol (nmol/L)	Apelin-13 (pg/mL)	CRH (pg/mL)	Aldoszteron (pg/mL)	Kopeptin (pg/mL)
Szeepszis (n=30)	116.75 (25.75-222.12)	2869.43 (1155.03-3766.26)	376.28 (106.98-801.45)	127.46 (69.71-395.10)	1565.66 (693.33-3379.01)
Szívelégtelenség (n=21)	31.70 (5.11-150.10)	3107.15 (1253.58-5180.45)	235.16 (84.65-287.13)	197.49 (112.87-412.84)	880.40 (486.90-1478.55)
Tüdőembólia (n=8)	4.43 (3.09-8.35)	3036.67 (2503.16-3504.87)	336.18 (208.55-818.56)	117.09 (61.39-230.91)	404.96 (297.36-442.83)
Akut myocardialis infarktus (n=8)	64.16 (4.20-116.68)	3434.01 (2824.88-5815.75)	318.31 (183.64-805.57)	173.15 (104.99-801.86)	663.94 (273.32-1632.11)
Légzési elégtelenség (n=20)	30.71 (12.15-71.65)	648.26 (489.48-2517.09)	89.07 (57.63-230.50)	227.01 (107.13-349.62)	651.76 (508.78-732.72)
Kritikus arrythmiák (n=10)	25.55 (4.21-93.48)	2269.33 (823.07-3677.17)	158.31 (121.19-299.00)	113.94 (64.57-204.24)	830.66 (439.90-1384.53)
Egyéb (n=27)	35.90 (20.80-67.30)	732.04 (511.79-1741.64)	83.47 (70.45-203.94)	211.94 (66.56-385.67)	513.14 (449.10-745.46)

A 9. táblázat bemutatja a hormonális paraméterek összefüggését az életkorral, a hormonszintekkel, a 30 napos mortalitással, a súlyossági pontszámmal és a klinikai paraméterekkel.

Felvételkor 55 betegnél (kb. 44%) volt hipotenzió megfigyelhető. A hipotenzió szignifikánsan korrelált a szabad kortizollal ($r = 0,328$, $p = 0,001$), a kopeptinnel ($r = 0,226$, $p = 0,012$), az aldoszteronnal ($r = 0,221$, $p = 0,014$), a CRH-val ($r = 0,274$, $p = 0,0$). és SAPS II értékkel ($r = 0,291$, $p = 0,001$), de nem korrelált az apelin-13 szinttel vagy 30 napos mortalitással.

9. táblázat. A hormonális és súlyossági paraméterek összefüggései.

	Szabad kortizol	Kopeptin	Apelin- 13	Aldoszteron	CRH	SAPS II	30 napos mortalitás
Szabad kortizol		0.217*	-0.105	0.359***	0.098	0.480***	0.280**
Kopeptin	0.217*		0.214*	0.060	0.251**	0.106	0.178*
Apelin-13	-0.105	0.214*		0.006	0.685***	-0.231**	-0.173
Aldoszteron	0.359***	0.060	0.006		0.028	0.197*	0.101
CRH	0.098	0.251**	0.685***	0.028		-0.079	-0.124
SAPS II	0.480***	0.106	-0.231**	0.197*	-0.079		0.510***
30 napos mortalitás	0.280**	0.178*	-0.173	0.101	-0.124	0.510***	

* p-érték: 0.05 és 0.01 között, ** p-érték: 0.01 és 0.001 között, *** p-érték: 0.001 alatt

A szérumban apelin-13 szint meghatározó tényezőit többszörös logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk két különböző modellben, mely eredményeként a CRH, a SAPS II, a szérumban nátrium, kálium és a vesekárosodás jelenléte független prediktor volt (10/A és 10/B táblázat).

10/A táblázat. A szérumban apelin-13 szint meghatározói többszörös logisztikus regressziós analízissel.

<i>Dependent variable: Apelin-13</i>	
Investigated parameters	Beta-value
CRH***	0.405
SAPS II*	-0.197
Na*	-0.152
K*	-0.196
Kor*	0.160
Szabad kortizol	-0.025
Kopeptin	0.122
Aldoszteron	-0.050
Kreatinin	0.092
Karbamid	0.190
Nem	0.016
Szepszis	-0.122
R-squared	0.334
Adjusted	0.262

R-squared

* p-érték: 0.05 és 0.01 között, ** p-érték: 0.01 és 0.001 között, *** p-érték: 0.001 alatt

10/B táblázat A szérumban apelin-13 szint meghatározói többszörös logisztikus regressziós analízissel.

<i>Dependent variable: Apelin-13</i>	
Investigated parameters	Beta-value
CRH***	0.330
SAPS II*	-0.281
Na*	-0.142
Kor*	0.211
Veseelégtelenség*	0.263
K	-0.157
Szabad kortizol	-0.060
Kopeptin	0.064
Aldoszteron	-0.021
Kreatinin	0.048
Karbamid	0.034
Nem	0.028
R-squared	0.361
Adjusted R-squared	0.292

* p-érték: 0.05 és 0.01 között, ** p-érték: 0.01 és 0.001 között, *** p-érték: 0.001 alatt

Az apelin-13 szintje szignifikánsan emelkedett a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (vesekárosodás nélkül: 1438,96 (648,26-3249,84) vs. vesekárosodás jelenlétében: 2966,79 (1756,83-3835,65), $p=0,005$). Ugyanezt a modellt alkalmazva a szérumban CRH szint független prediktora az apelin-13 szint és a vesekárosodás volt (10/C táblázat).

10/C táblázat. A szérumban CRH szint meghatározói többszörös logisztikus regressziós analízissel.

<i>Dependent variable: CRH</i>	
Investigated parameters	Beta-value
Apelin-13***	0.374
Veseelégtelenség*	0.209
SAPS II	-0.033
Na	0.086
K	0.032
Kor	0.018
Szabad kortizol	0.127
Kopeptin	0.111
Aldoszteron	0.028
Kreatinin	-0.187
Karbamid	0.011
Nem	-0.094
R-squared	0.277
Adjusted R-squared	0.199

* p-érték: 0.05 és 0.01 között, ** p-érték: 0.01 és 0.001 között, *** p-érték: 0.001 alatt

A SAPS II pontszám mediánja alatti és feletti hormonszinteket a 11. táblázat mutatja.

11. táblázat. A SAPS II pontszám mediánja alatti és feletti hormonszintek mediánjainak (Q1-Q3) összehasonlítása.

	A SAPS II érték mediánja alatt (n=62)	A SAPS II érték mediánja felett (n=62)
Szabad kortizol (nmol/L)***	12.67 (3.24-59.73)	73.40 (30.50-202.08)
Kopeptin (pg/mL)	662.69 (434.38-1028.10)	714.09 (502.95-1739.63)
Apelin-13 (pg/mL)*	2877.53 (854.18-3488.88)	1261.17 (618.04-3152.83)
CRH (pg/mL)	204.36 (86.72-316.51)	127.44 (75.49-379.54)
Aldoszteron (pg/mL)	131.32 (69.27-282.75)	215.04 (109.69-403.77)

* p-érték: 0.05 és 0.01 között, ** p-érték: 0.01 és 0.001 között, *** p-érték: 0.001 alatt

A szeptikus állapot szerinti hormonszinteket a 12. táblázat mutatja.

12. táblázat. A SAPS II pontszám mediánjai (Q1-Q3) és a hormonszintek összehasonlítása a szeptikus és nem szeptikus csoportok között.

	Nem szeptikus csoport (n=94)	Szeptikus csoport (n=30)
SAPS II pontszám*	39.00 (26.00-58.25)	49.00 (36.75-64.50)
Szabad kortizol (nmol/L)**	30.50 (5.96-92.75)	171.53 (38.30-276.80)
Kopeptin (pg/mL)***	649.62 (438.87-908.51)	1636.60 (694.24-2934.39)
Apelin-13 (pg/mL)	1479.02 (645.14-3249.84)	3230.44 (2228.96-4012.91)
CRH (pg/mL)**	132.19 (74.90-278.58)	573.09 (322.09-877.30)
Aldoszteron (pg/mL)	172.64 (81.76-340.91)	128.45 (67.00-543.76)

* p-érték: 0.05 és 0.01 között, ** p-érték: 0.01 és 0.001 között, *** p-érték: 0.001 alatt

A szabad kortizol mutatta a legélesebb különbséget a vizsgált hormonok között: a szeptikus betegek közel hatszoros emelkedést mutattak a nem szeptikus populációhoz képest. A CRH és a kopeptin szintén erősen megemelkedett. Az apelin-13 mediánja magasabb a szeptikus csoportban, mint a nem szeptikus csoportban, de statisztikailag nem volt szignifikáns a nagy interindividuális variabilitás és a szeptikus betegek alacsony száma miatt. A veseműködést a szepszis befolyásolta, mind a karbamid (p=0,001), mind a kreatinin (p=0,005) értéke szignifikánsan emelkedett.

A SAPS II pontszám és a hormonális paraméterek a 30 napos túlélés szerint a nem szeptikus alcsoportban (N = 94 beteg; a teljes populáció 75,8%-a) a 13. táblázatban láthatók.

13. táblázat. SAPS II pontszám és hormonális paraméterek mediánként (Q1-Q3), a 30 napos túlélés szerint a nem szeptikus alcsoportban.

	Túlélők (n=64)	Elhunytak (n=30)
SAPS II score***	34.5 (23.0-43.25)	60.5 (41.25-68.5)
Szabad kortizol (nmol/L)*	23.90 (4.43-71.65)	35.92 (20.78-137.75)
Kopeptin (pg/mL)*	542.43 (414.22-879.73)	749.41 (511.79-889.78)
Apelin-13 (pg/mL)*	2286.17 (789.73-3330.20)	817.64 (574.01-2731.69)
CRH (pg/mL)*	201.44 (83.77-316.51)	89.08 (73.56-233.23)
Aldoszteron (pg/mL)	158.12 (77.97-297.01)	223.55 (108.41-415.26)

* p-érték: 0.05 és 0.01 között, ** p-érték: 0.01 és 0.001 között, *** p-érték: 0.001 alatt

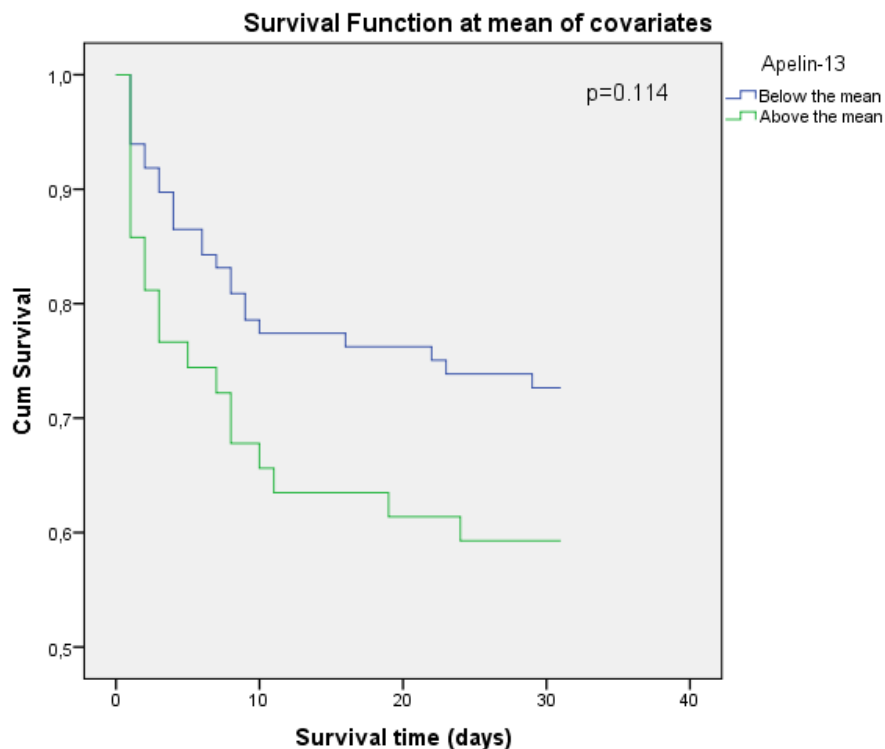
A szabad kortizol és az apelin-13 szignifikáns független prediktora volt a mortalitásának. A szabad kortizol volt a legerősebb prediktor a teljes populációban, míg a nem szeptikus alcsoportban az apelin-13 a szabad kortizolnál erősebb prediktor lett (14. táblázat).

14. táblázat. A teljes túlélés többváltozós Cox-regressziós analízise hormonális paraméterek vizsgálatával.

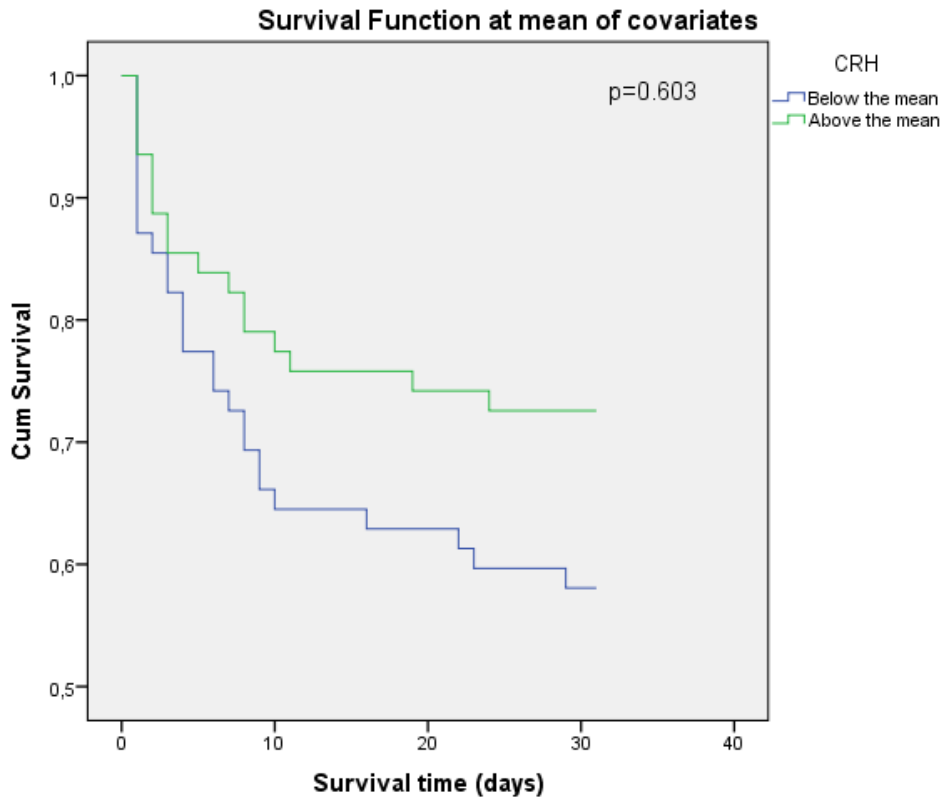
Investigated parameters	Chi-Square a teljes populációban	Chi-Square a nem-szeptikus alcsoportban
Szabad kortizol	4.69*	4.08
Apelin-13	3.33*	3.20*
Kopeptin	0.01	0.70
CRH	0.09	0.02
Aldoszteron	0.79	1.23
Number of observations	124	94

* p-érték: 0.05 és 0.01 között, ** p-érték: 0.01 és 0.001 között, *** p-érték: 0.001 alatt

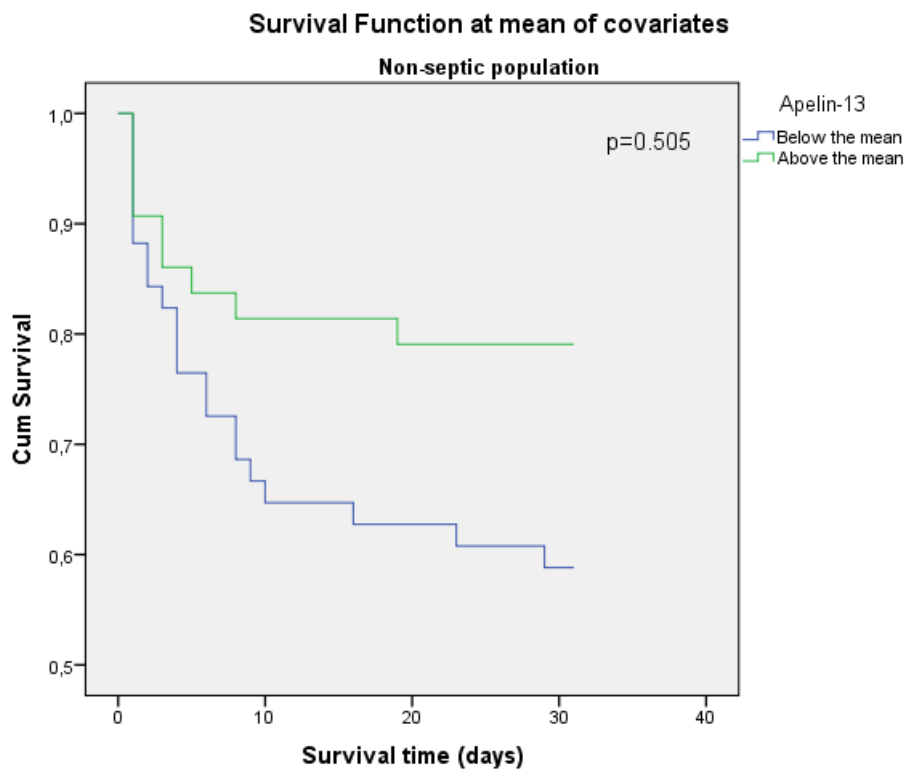
A 4/A-4/F. ábra mutatja be a túlélési funkciót az apelin-13 és a CRH átlagánál a teljes populációban és a szepszis jelenléte szerint. Nem találtunk különbséget azon betegek túlélésében, akiknek apelin-13 és CRH szintje az átlag alatt volt, kivéve a szeptikus betegcsoportot, ahol az apelin-13 szint szignifikánsan magasabb volt a nem túlélőkben. Érdekes módon ellentétes tendenciát találtunk a nem szeptikus betegekénél.



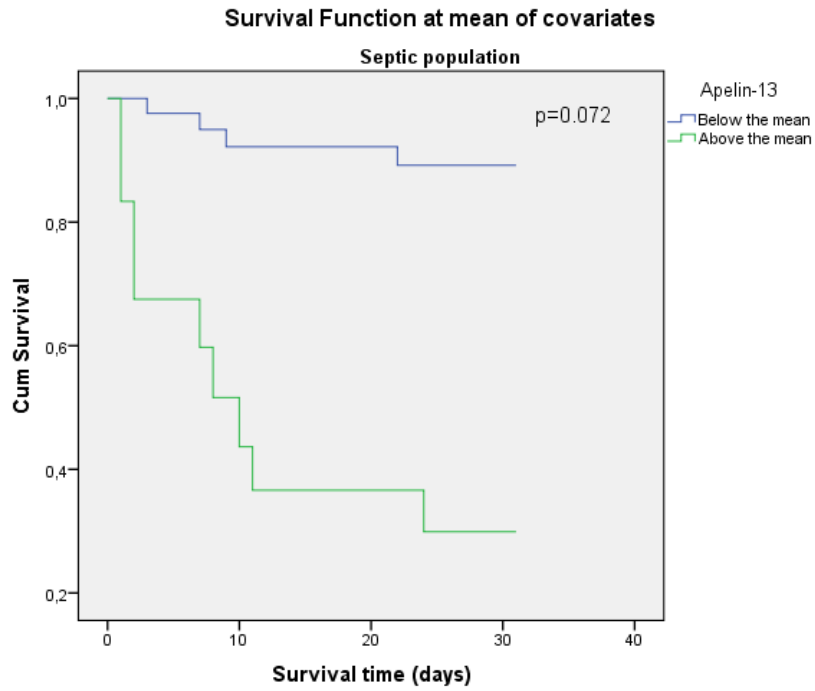
4/A ábra. Túlélési függvény az apelin-13 átlagánál a teljes populációban.



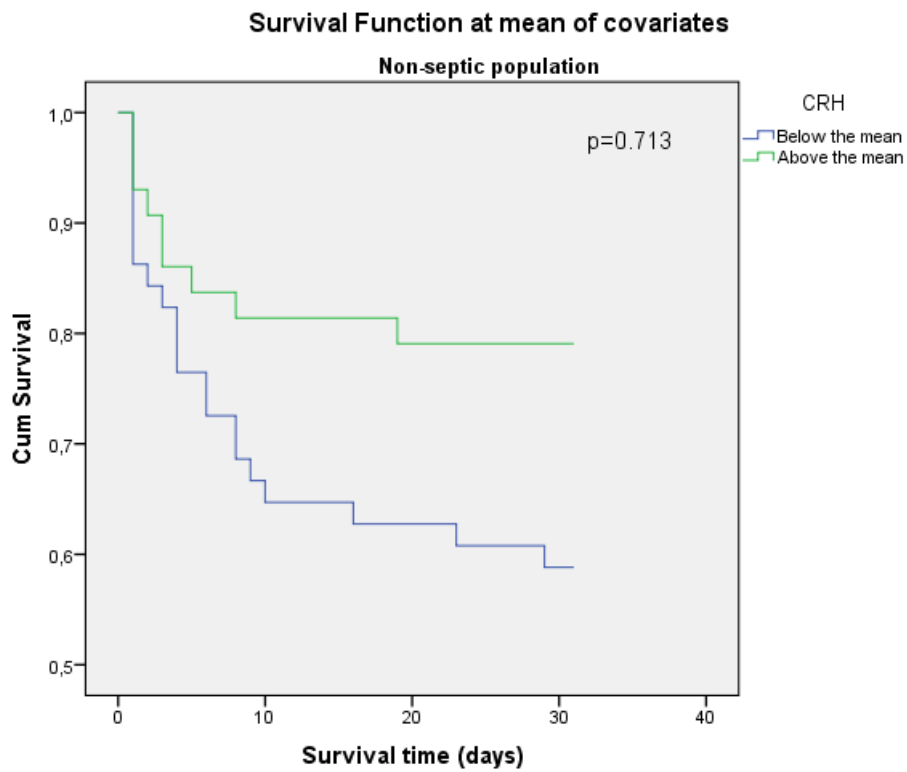
4/B ábra. Túlélési funkció a CRH átlagánál a teljes populációban.



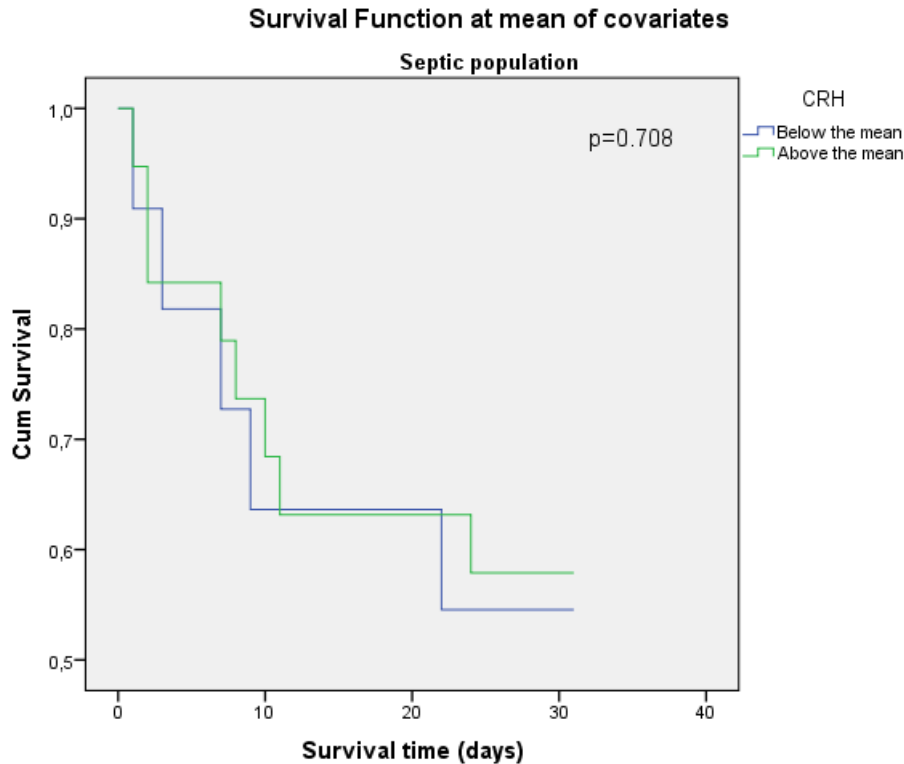
4/C ábra. Túlélési funkció az apelin-13 átlagánál a nem szeptikus populációban.



4/D ábra. Túlélési funkció az apelin-13 átlagánál a szeptikus populációban.



4/E ábra. Túlélési funkció a CRH átlagánál a nem szeptikus populációban.



4/F ábra. Túlélési funkció a CRH átlagánál a septicus populációban.

DISZKUSSZIÓ

Jelenlegi vizsgálatunk különböző hipotalamusz és mellékvese hormonokat vizsgált kritikus állapotú betegekben. Korábbi vizsgálatok szerint a szabad kortizol és kopeptin szérumszintje szignifikánsan magasabb volt a nem túlélők körében. Az apelin-13 ellenétes változást mutatott, a súlyosabb esetekben szignifikánsan csökkent a szintje. Az apelin-13 szérumszintje szignifikánsan alacsonyabb volt a magasabb SAPS II súlyossági pontszámú és a nem septicus, elhunytak alcsoportjaiban. Ezenkívül az apelin-13 koncentrációja szignifikánsan negatívan korrelált a SAPS II súlyossági pontszámmal az egy- és többváltozós elemzések során. Cox regressziós analízist alkalmaztunk a túlélés független előrejelzőinek megtalálására. Számos modellt alkalmaztunk, amelyek a rutinszerűen vizsgált laboratóriumi paramétereket tartalmazták. Az eltávolítás sorrendje alapján ezek a modellek alkalmasak az egyes tényezők fontosságának meghatározására. A vizsgált humorális paraméterek közül az apelin-13 a szabad kortizol mellett a túlélés független meghatározója volt. Ugyanakkor a kopeptin, a CRH és az aldosteron kiesett. Fontos azonban megemlíteni, hogy az apelin-13 átlaga szerinti túlélési görbék ellentétes tendenciát mutattak septicus és nem septicus betegekben. A septicus alcsoportban a magasán emelkedett apelin-13 a gyengébb túléléssel függött össze. A nem septicus csoportban a Cox regressziós elemzés gyengébb túlélési tendenciát talált az alacsonyabb apelin-13 szinttel rendelkezőknél. Tehát az apelin-13 szabályozása septicus és nem septicus kritikus állapotokban eltérő lehet, és további vizsgálatok szükségesek ezek tisztázására.

Az apelin a szívelégtelenség alapvető biomarkerének találták. Ezen túlmenően a plazma apelin koncentrációja a szívinfarktus után korán lecsökkent, de nem korrelált a bal kamrai funkció paramétereivel. Az ST-elevációval rendelkező szívinfarktusban szenvedő betegeknél a jelentősebb szív- és érrendszeri nemkívánatos események szignifikánsan gyakoribbak voltak az alacsony apelin csoportban, mint a magas apelin csoportban. Legjobb tudomásunk szerint azonban a miénk az első olyan vizsgálat, amely negatív összefüggést igazol a szérumban apelin-13 koncentrációja és a kritikus betegség súlyossága között. Eredményeinkkel ellentétben Lesur et al. nem találtak bizonyítékot a korrelációra az apelin-12, egy másik apelin izoforma és sem a súlyosság, sem a kimenetel között szisztémás gyulladásos válasz szindrómát mutató, kritikus állapotú betegeknél. Ezek az eltérő eredmények a különböző betegpopulációknak (széptikus vagy nem széptikus, például miokardiális infarktus után) és/vagy a különböző vizsgált apelin izoformáknak tudhatók be. Lesur és munkatársai tanulmányában még a kopeptin sem volt szignifikánsan magasabb a kritikus állapotú betegeknél, mint a normál önkénteseknél, annak ellenére, hogy korábban számos egybehangzó, jól bizonyított eredmény a kopeptin jelentős emelkedését mutatta ezeknél a betegeknél.

Az apelin-rendszer biológiai hatékonysága bizonyos környezeti nyomás hatására sérül. Például humán szépszisben az endogén apelinerg szintek korán megemelkednek, és a specifikus enzimatis lebontható tevékenységek potenciálisan veszélyeztetik az endogén apelinrendszer reaktivitását, és negatívan befolyásolják az eredményt. Ezenkívül, a rövid távú exogén apelin-13 infúzió állatokban segít stabilizálni a szívműködést széptikus sokkban; azonban ezt a képességet károsíthatják az emberi szépszis korai lefolyása során kiváltott specifikus enzimrendszerek..

Legjobb tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, amely a szérumban CRH-koncentrációit vizsgálja kritikus állapotú populációban. A referencia tartományhoz képest a szérumban CRH erősen megemelkedett ezekben a betegeknél, különösen a széptikus betegeknél, és pozitív korrelációt mutatott az apelin-13-mal és a kopeptinnel, de érdekes módon a szabad kortizollal nem. Ezenkívül a szérumban CRH erősen meghatározta az apelin-13 szintjét ezeknél a betegeknél. Ezenkívül az apelin-13-hoz hasonlóan a szérumban CRH szignifikánsan magasabb volt a túlélő nem széptikus betegeknél, mint a 30 napon belül elhunytaknál. Korábbi humán adatok nem állnak rendelkezésre a CRH és az apelin-13 közötti erős korrelációról, így a magyarázat csak hipotetikus; szélsőséges stresszreakció felelős lehet mindkét hormonszint emelkedéséért. A CRH és az apelin-13 lebomlásával kapcsolatos ismereteinket ki kell egészíteni. Köztudott, hogy a kritikus betegek kortizolszintjének emelkedése részben a lecsökkent degradációs folyamatnak köszönhető. Ez magyarázhatja a CRH és a szabad kortizol közötti korreláció hiányát. Az apelin-13 szintekkel ellentétben a CRH nem volt szignifikáns paraméter a túlélés Cox regressziós elemzésében.

Bár mind az apelin-13, mind a CRH alapvetően a hipotalamuszban expresszálódik, szérumban koncentrációjukat más források határozzák meg. Gyenge kapcsolatban állnak a központi

idegrendszerre gyakorolt helyi hatásaikkal. Ezekben a hormonrendszerekben bonyolultabb szabályozás és stimuláló tényezők feltételezhetők.

Kimutatták, hogy a korai intenzív osztályra felvett betegek stresszreakciója különbözik a septicus és a nem septicus állapotokban. Betegeink septicus alcsoportja magasabb SAPS II pontszámmal rendelkezett. Ezen túlmenően a vizsgált hormonok szintje az aldosteron kivételével magasabb volt közöttük, mint a nem septicus betegeknél, bár az apelin-13 esetében a különbség nem érte el a szignifikanciát..

A szérum aldosteron korrelált a szabad kortizollal és a SAPS II súlyossági pontszámmal; egyébként az aldosteron nem mutatott jelentős összefüggést a többi paraméterrel.

Számos kísérlet történt a kritikus betegségek túlélésének javítására és pontosabb prognosztikai pontszám létrehozására. A többszervi elégtelenségben hiányzik a meggyőző betegségmódosító terápia. Az apelin-13 szerepének vizsgálata három előnnyel járhat: a patofiziológiai folyamat és e hormonrendszer komplex szabályozásának jobb megértése, a jelenleg használt prognosztikai pontszámoknál (amely tizenhét paramétert tartalmaz) egyszerűbb prognosztikai markert találni és azonosítani egy lehetséges terápiás célpontot.

Az apelin rendszer kritikus betegségekben komplex szabályozás alatt áll, és ez a szabályozás különbözni látszik septicus és nem septicus állapotokban. Szepszisben az apelin-13 kiemelkedően magas; az átlagos apelin-13 szint alatti betegek túlélése jobb. Ebben a betegpopulációban az apelin-13 emelkedése a súlyosság markere lehet, és az apelin-13 további növekedése exogén apelin-13 adagolásával kérdéses. A nem septicus betegpopulációban csak az apelin-13 maradt a túlélés szignifikáns meghatározója a többváltozós Cox-regressziós analízisben. Nem septicus, keringési elégtelenségben szenvedő és alacsony apelin-13-szintű betegeknél az exogén apelin-13 beadása javíthatja a prognózist.

ÖSSZEFOGLALÓ

A szérum apelin-13 a kritikus betegségben szenvedő vegyes populáció súlyosabb eseteiben csökkent szintet mutatott. Úgy tűnik, hogy az apelin-13 szint tekintetében szignifikáns különbség van a septicus és nem septicus populációk között. Az apelin-13 és a CRH koncentrációja erős pozitív korrelációt mutatott, és mindkét hormonszint szignifikánsan magasabb volt a túlélő nem septicus betegekben. A vizsgált hormonális paraméterek többváltozós Cox-regressziós analízisében az apelin-13 és a szabad kortizol független túlélési tényező volt, míg a kopeptin, a CRH vagy az aldosteron nem.

HUMORÁLIS ÉS TESTÖSSZETÉTEL VIZSGÁLATOK HIPONATRÉMIÁVAL JÁRÓ ZAVAROKBAN

BEVEZETŐ

Az elektrolit-egyensúlyzavar legelterjedtebb formája az úgynevezett hyponatraemia, amelyet az alacsony szérum nátriumkoncentráció határoz meg, és általában 135 mmol/l alatti értéket takar.

Becslések szerint a kórházi betegek 15-20%-a szenved ebben a betegségben. Az agysejtek megnagyobbodása, amelyet a folyadékoknak az extracellulárisból az intracellulárisba való eltolódása okoz, drámaibb klinikai tüneteket okoz, mint a szérum nátriumszintjének gyors csökkenése. Az intracranialis nyomás megemelkedik ezen változások következtében. A tünetek mértéke széles skálán mozog, a tünetek teljes hiányától a kisebb tünetekig, mint a fejfájás, étvágytalanság, hányinger, egyensúlyhiány és esések, egészen a súlyos tünetekig, mint a kognitív képességek károsodása, izomgörcsök, törések, csonttrikulás, görcsrohamok, epilepszia, és kóma. Ezenkívül kimutatták, hogy az enyhe hyponatraemia külön kockázatot jelent a mortalitás szempontjából ambuláns környezetben.

Bár a hyponatraemia kiváltó okai eltérőek, két elsődleges mechanizmus – a vízvisszatartás és a sóvesztés – alacsony szérum nátriumszinthez vezet. A hyponatraemia mögöttes etiológiájától függően a keringési térfogat csökkent, normál vagy emelkedett is lehet, ami hypovolaemiás, euvolemiás vagy hypervolaemiás hyponatraemiához vezethet. Az euvolemiás és hipervolemiás formák általában nem jelentenek diagnosztikai nehézséget. Az alacsony plazmaozmolaritású állapotok okának tisztázása még nagyobb probléma. A hypovolaemiás hyponatraemia kiváltó okai két csoportra oszthatók: extrarenális és renális okokra. Az előbbieket közé tartozik a hányás, hasmenés, sipolyok, hashajtók, bélelzáródás, hasnyálmirigy-gyulladás, hashártyagyulladás, ascites, fokozott izzadás, trauma és égési sérülések. Az utóbbiak közé tartoznak vizelethajtó kezelések, a tubuláris betegségek, az akut tubularis nekrozis lábadozó fázisa, a különféle tubuláris toxinok (acetaminofen), az obstruktív uropathia megszűnése utáni állapot, a krónikus vesebetegségek (polycisztás vese), a mineralokortikoid-hiány és az agyi sóvesztési szindróma. Az euvolemiás hyponatraemiát SIADH (nem megfelelő ADH szekréción szindróma), glükokortikoidhiány, pajzsmirigy alulműködés és vizelethajtó kezelés okozhatja. Hypervolaemiás hyponatraemia nem megfelelő parenterális folyadékterápia vagy ödémás állapotok (szívelégtelenség, májcirrhosis, nephrosis szindróma, veseelégtelenség) esetén alakul ki.

Az ödémás rendellenességeket jellemzően tiazid- és kacsdiuretikumokkal kezelik, amelyek a gyógyszer okozta hyponatraemia leggyakoribb okai. Bár mindkét típusú diuretikum nátriurézist okoz, eltérések lehetnek a vízháztartás hatásában. A tiazidok blokkolják a Na-Cl kotranszportert a nefron kortikális részében, a distalis tubulusban. A tiazidok ezért a vese vízvisszatartását és a vizelet hígításának károsodását okozhatják. Liamis és munkatársai szerint a tiazidok által kiváltott hyponatraemiában szenvedő betegek SIADH tüneteit mutatják, például alacsony húgysavkoncentrációt a vérben és megnövekedett részleges húgysavkiválasztást. Azonban ellentmondó eredmények születtek a plazma AVP mérésével kapcsolatban tiazidok által kiváltott hyponatraemiában szenvedő betegeknél. Egyes tanulmányok emelkedett AVP-koncentrációról számoltak be, míg mások nem.

Más gyógyszerek hyponatraemiát okozhatnak a három lehetséges mechanizmus egyikén keresztül: (I) az ADH-szekréción központi növekedése; (II) az endogén ADH hatásainak fokozása; vagy (III) az ADH szekréción küszöbének csökkentése. A legtöbb pszichiátriai gyógyszer, amelyről úgy gondolják, hogy hyponatraemiát okoz, igazából SIADH-t okoz. Számos antidepresszáns gyógyszer (ADD, köztük SSRI-

k, MAOI-k és triciklikus antidepresszánsok (TCA)), antipszichotikus szerek (APD-k) és antiepileptikumok (AED-k) összefüggésbe hozható a hyponatraemia kockázatával.

Hatalmas előrelépés lenne e betegségek diagnosztizálásában, ha megbízható laboratóriumi paraméterekkel rendelkeznék az ADH szekrécióra. A jövőben erre lehetőséget teremthet a kopeptin-meghatározás rutinszerű elérhetősége. Az orvosi közösségben jól ismert, hogy például a kissejtes tüdőrák gyakran termel ADH-t. A gyógyszer okozta hyponatraemia azonban gyakran nem kerül felismerésre, még a legsúlyosabb esetekben sem. A gyakran hyponatraemiát okozó gyógyszereket és a hyponatraemia mechanizmusát a 15. táblázat foglalja össze. Számos más gyógyszert is leírtak alacsony nátriumszintet okozó gyógyszerként, és ezeket a ritka okokat sorolja fel a 16. táblázat.

15. táblázat. Gyakran hyponatraemiát okozó gyógyszerek és a hyponatraemia patomechanizmusa.

A só- és vízháztartásra ható szerek	A hypothalamikus ADH elválasztás serkentői	ADH hatásra érzékenyítő szerek	Az ADH szekréció küszöbértékének csökkentői
<u>Diuretikumok</u> thiazidok indapamid amilorid kacs- diuretikumok	<u>Antiepilepticumok</u> carbamazepin oxcarbazepine valproát	<u>Antiepilepticumok</u> carbamazepine lamotrigin	<u>Antiepilepticumok</u> carbamazepine
	<u>Antidepresszánsok</u> triciklikus antidepresszánsok szelektív szerotonin visszavétel gátlók monoamin-oxidáz gátlók	<u>non-steroid fájdalomcsillapítók</u>	<u>Antidepresszánsok</u> venlafaxin
	<u>Kemoterápiás szerek</u> vinca alkaloidok platina származékok alkiláló ágensek egyéb metotrexát interferon	<u>Kemoterápiás szerek</u> alkiláló ágensek cyclophosphamid	
	<u>Antipszichotikumok</u> phenothiazinok butyrophenonok		
	<u>Opiátok</u>		

16. táblázat. A gyógyszer okozta hyponatraemia ritka okai.

<u>Antitenzív szerek</u> ACE-gátlók amlodipin
<u>Proton pumpa gátlók</u>
<u>Antibiotikumok</u> ciprofloxacín trimetoprim-sulfametoxazol
<u>Antiaritmiás szerek</u> amiodaron propafenon
<u>Immunoglobulinok</u>
<u>Theophyllin</u>
<u>Bromocriptin</u>
<u>Egyéb antidepresszánsok</u> bupropion duloxetin

CÉLKITŰZÉSEK

Jelen tanulmány célja a Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszékén 2018 februárja és 2019 januárja között hyponatraemia diagnózissal kezelt betegek elemzése és összehasonlítása.

ANYAG ÉS MÓDSZEREK

VIZSGÁLATI TERV

Prospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk hyponatraemiás betegeken a Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszékén. A toborzási és kontrollmérések 2018 februárja és 2019 márciusa között zajlottak le. Felmértük a klinikai állapotot, a laboratóriumi paramétereket és a vitális paramétereket. A 136 mmol/l alatti szérumszinttel rendelkező betegek kerültek be a vizsgálatunkba.

BETEGANYAG

A Sürgősségi Osztályon az észlelést követő 32 órán belül tizenkilenc hyponatraemiás beteget, 4 férfit és 15 nőt vizsgáltunk meg, átlagos életkoruk 79 (64-83) év volt. A hathetes kontrollvizsgálat során 11 betegnél mértük a testösszetételt és a só-víz egyensúlyt szabályozó humorális paramétereket is.

A Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatási Etikai Bizottságától engedélyt kaptunk arra, hogy vizsgálatunkat a Helsinki Deklaráció 2003-as etikai alapelvei szerint végezzük. A résztvevők vagy a résztvevők szülei, törvényes gyámja vagy közeli hozzátartozói írásos beleegyezést adtak.

A TESTÖSSZETÉTEL MEGHATÁROZÁSA, RUTIN LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK ÉS NEUROHORMONÁLIS KÖZVETÍTŐK

Kiegészítő biokémiai vizsgálatához közvetlenül a felvétel után vénás vérmintát vettünk. Ezt követően a testsúlyt kilogramm pontossággal, a magasságot pedig centiméter pontossággal megmértük. Ezután megmértük a derékbősséget a vízszintes síkban, félúton a legalsó borda és a csípőtaraj között, valamint a csípőkörfogatot a fenék legkiemelkedőbb részén. Az egyének közötti eltérések kiküszöbölésére ugyanaz a kutató végezte el az összes antropometriai mérést.

A testösszetételt bioelektromos impedanciaanalizátorral (BIA) mértük (Bodystat Quadscan 4000, Bodystat Ltd., P.O. Box 50, IM99 1DQ Douglas, Man-sziget, Egyesült Királyság). A mérés előtt a betegeket legalább 5 percig hanyatt fektettük. Minden résztvevőnek könnyű ruházata volt, és levették a fülbevalót, gyűrűt, karkötőt és minden olyan fémot, amely befolyásolhatja a mérési eredményeket. Minden mérés körülbelül 30 másodpercet vett igénybe.

Csak azokat a betegeket válogattuk be, akik megfeleltek a BIA protokollnak, amely 48 órás alkoholmentességet, 12 órás megerőltető tevékenységtől való tartózkodást és legalább négy órás koplalást ír elő a vizsgálat előtt. Azokat a betegeket, akik elektronikus eszközöket, például szívritmus-szabályozót ültettek be, kizártuk.

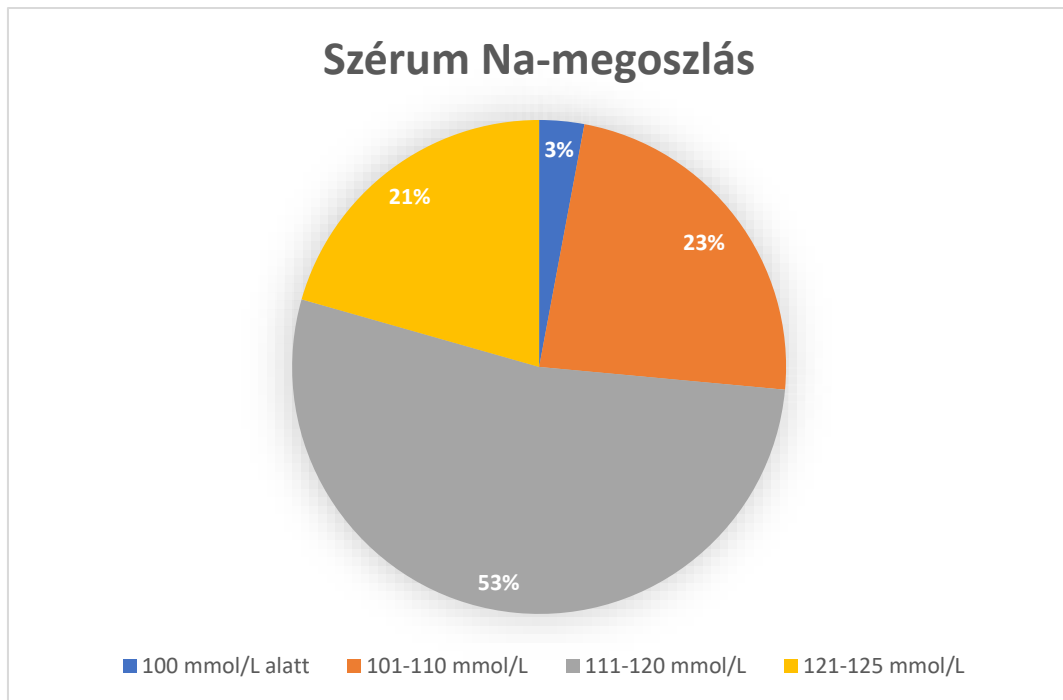
A Laboratóriumi Medicina Intézet szabványos laboratóriumi diagnosztikai készletei és automatizált berendezései (akkreditációs szám: NAH-1-1553/2016) felhasználásával a kémiai panel, a hormonális paraméterek, valamint a teljesen automatizált vérképvizsgálatok kerültek meghatározásra a felvételkor. A szérum aldosteront radioimmunoassay módszerrel (Ref: IM1664, RIA-mat 280, Stratec) mértük.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A statisztikai elemzés az SPSS 22.0 segítségével történt. Az adatok a normál eloszlású paraméterek esetén átlag és SD-ként jelennek meg, míg a nem normál eloszlásnál medián és interkvartilisként. A Shapiro-Wilk tesztet használtuk a normál eloszlás ellenőrzésére. Spearman korrelációt használtunk a paraméterek közötti kapcsolat megállapítására a teljes populációban. Páros mintás t-próbát és Wilcoxon tesztet használtunk a betegek paramétereinek összehasonlítására a két állapot között normál és nem normál eloszlás esetén.

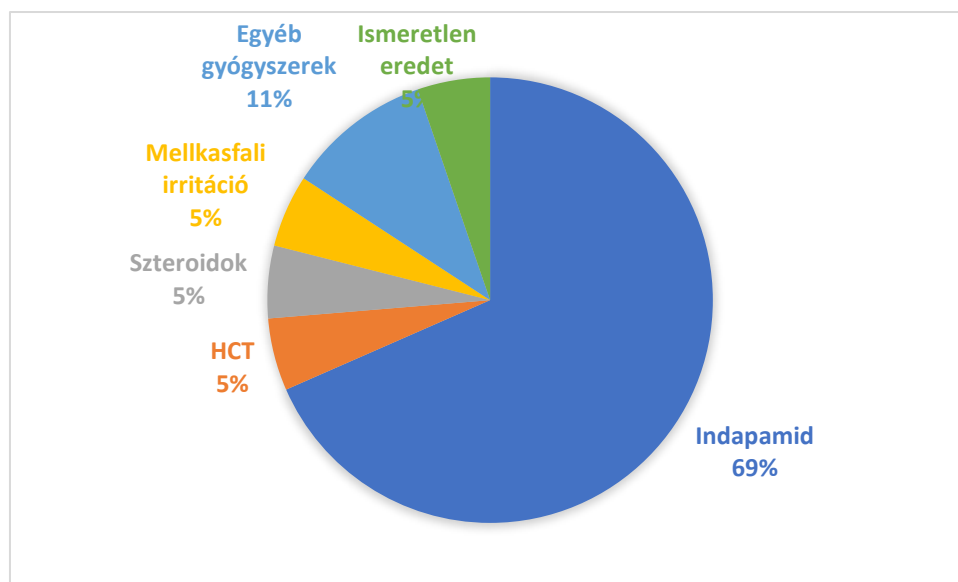
EREDMÉNYEK

Az átlagos felvételi nátriumszint $113,4 \pm 1,6$ mmol/L, a legalacsonyabb 99 mmol/L volt. Betegeink a Sürgősségi Osztályon történt észlelést követően súlyos hyponatraemiával (szérum nátriumszint 125 mmol/l alatt) kerültek az osztályra (5. ábra).



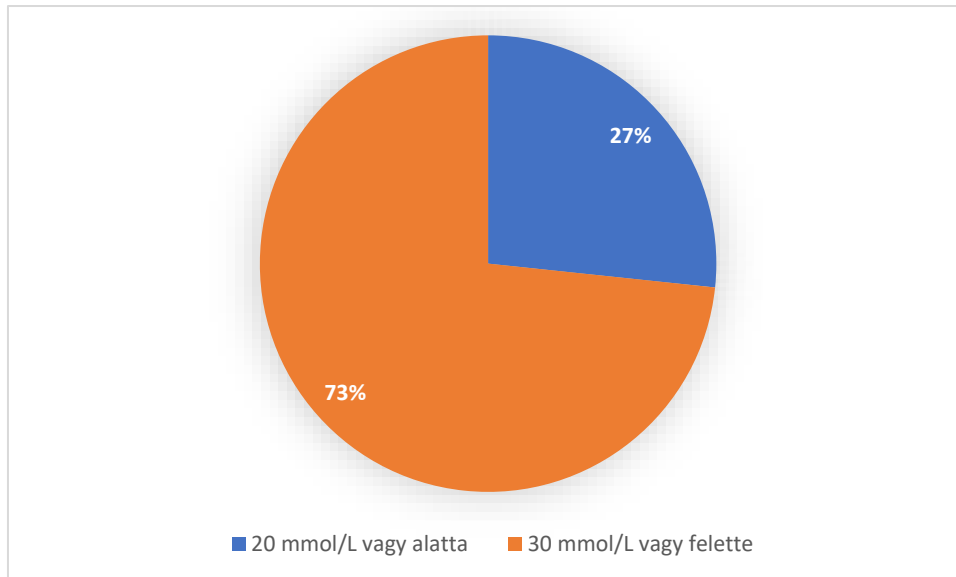
5. ábra A szérum nátrium-szint megoszlása felvételtkor.

Betegeink között 17/19 esetben gyógyszer indukálta hyponatraemia, melyből tiazid vagy tiazid-szerű diuretikumok mellékhatásaként 14 eset valószínűsíthető (6. ábra).



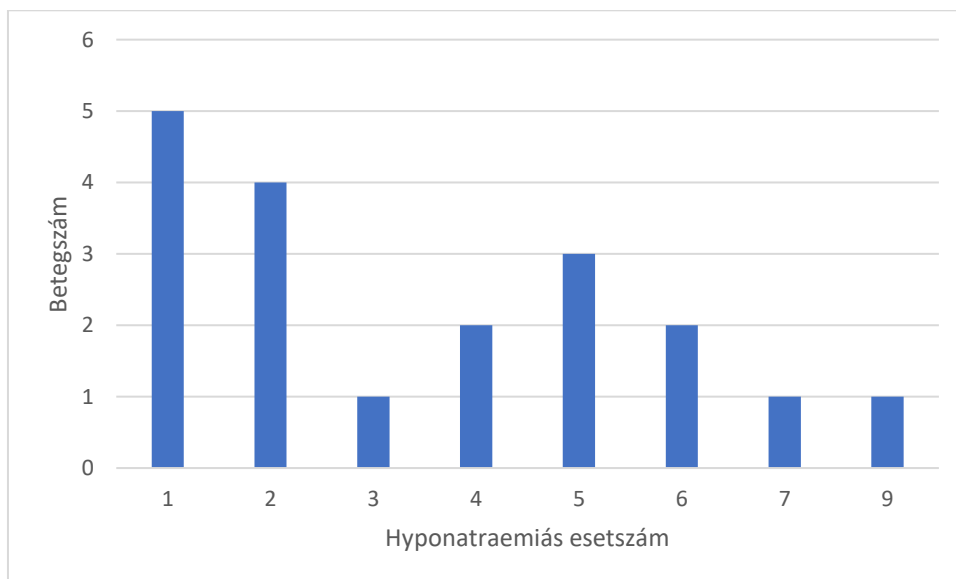
6. ábra A hyponatraemia feltételezett okai populációnkban (N=19).

Négy esetben a vizelet Na szintje alacsony (<20 mmol/L), a többiben magas volt (legalább 30 mmol/L) (7. ábra).



7. ábra A vizelet nátrium eloszlása.

Túlkorrekciónak (szérum Na-növekedés >10 mmol/l/24 h) a betegek több mint egynegyedénél (5/19) fordult elő. A betegek 73,7%-ánál (14 beteg) a hyponatraemiás epizód nem csak egyszer fordult elő, hanem megismétlődött (medián: 4,5, max. 9) (8. ábra).



8. ábra A hyponatraemiás epizódok gyakorisága

A kontrollvizsgálat során a betegek teljes testvíz-, intracelluláris víz-, szérum-kálium-, szérum-klorid-, szérumozmolaritás- és karbamidszintje szignifikánsan emelkedett, és csak egy betegnél volt hyponatraemia. Az általános állapot (relatív) javulása ellenére az eGFR szignifikánsan csökkent. A kontroll alatt az intracelluláris víztér szignifikánsan nagyobb volt, a szérum kortizol szintje pedig szignifikánsan csökkent (17. táblázat).

17. táblázat: A vizek változásainak és a só-víz egyensúlyt jellemző főbb laboratóriumi paraméterek vizsgálata hyponatraemiában és hat héttel a kezelés után. A szignifikáns értékek félkövérrel vannak jelölve.

Paraméterek	Hyponatremiás fázis	Kontrol fázis	p-érték
TBW (L)	36.2 (31.5-41.3)	38.0 (33.4-43.8)	0.03
ECW (L)	15.9 ± 3.2	16.1 ± 3.1	0.50
ICW (L)	21.0 (17.3-26.6)	21.3 (19.0-26.8)	0.045
Szérum nátrium (mmol/L)	116.0 (109.8-120.0)	139.0 (138.0-141.8)	0.001>
Szérum kálium (mmol/L)	3.9 ± 0.9	4.7 ± 0.4	0.004
Szérum klorid (mmol/L)	83.2 ± 8.0	100.5 ± 3.6	0.001>
Szérum ozmolaritás (mOsmol/kg)	249.0 (236.0-268.0)	283.0 (276.0-292.0)	0.001
Karbamid (mmol/L)	4.6 (3.1-6.6)	4.9 (3.8-7.0)	0.833
Kreatinin (μmol/L)	67.5 (51.8-84.3)	74.5 (67.0-82.8)	0.095
eGFR (mL/min/1.73m ²)	73.7 ± 16.9	67.0 ± 14.1	0.046
Húgysav (μmol/L)	180.0 (125.5-266.0)	278.5 (205.8-327.3)	0.024
ACTH (pg/mL)	16.0 (10.0-21.2)	14.6 (10.8-22.8)	0.758
Kortizol (nmol/L)	544.0 (419.7-683.6)	369.0 (266.1-464.2)	0.001
Aldoszteron (pg/mL)	138.4 (101.2-181.9)	152.6 (85.0-209.0)	0.601
Renin (ng/mL/h)	1.2 (0.3-4.2)	0.7 (0.3-1.6)	0.411
Vizelet nátrium (mmol/L)	45.0 (18.8-61.0)	50.0 (36.5-105.0)	0.462

A teljes populációt bevontuk a laboratóriumi paraméterek közötti kapcsolat meghatározására.

A 18. táblázatban szignifikáns összefüggések láthatók a nátrium és kálium, klorid, ozmolaritás, kreatinin, eGFR és húgysav között; valamint a szérum kálium és a szérum klorid, ozmolaritás, karbamid, kreatinin, eGFR és húgysav között.

18. táblázat: A nátrium és a kálium összefüggése a legfontosabb laboratóriumi paraméterekkel és a vizek arányával. A szignifikáns értékek félkövérrel vannak jelölve.

	Szérum Na	p-érték	Szérum K	p-érték
Szérum nátrium (mmol/L)	R: 1		R: 0.481	0.001>
Szérum kálium (mmol/L)	R: 0.481	0.001>	R: 1	
Szérum klorid (mmol/L)	R: 0.917	0.001>	R: 0.451	0.003
Szérum ozmolaritás (mOsmol/kg)	R: 0.889	0.001>	R: 0.410	0.008
Karbamid (mmol/L)	R: 0.292	0.061	R: 0.434	0.004
Kreatinin (μ mol/L)	R: 0.348	0.010	R: 0.382	0.004
eGFR (mL/min/1.73m ²)	R: -0.335	0.015	R: -0.420	0.002
Húgysav (μ mol/L)	R: 0.545	0.001>	R: 0.351	0.010
ICW/ECW hányados	R: -0.049	0.736	R: 0.063	0.662

A hormonokat részletesebben vizsgálva szignifikáns összefüggést találtunk a renin és az aldoszteron, a vizelet nátrium között; emellett az aldoszteron és húgysav, vizelet nátrium; az ACTH és kreatinin, eGFR; a kortizol és szérum nátrium, kálium, klorid, ozmolaritás között (19. táblázat).

19. táblázat. A renin, az aldoszteron, az ACTH és a kortizol összefüggései a só-víz egyensúlyt jellemző fontos paraméterekkel. A szignifikáns értékek félkövérrel vannak jelölve.

Paraméterek	Renin	Aldoszteron	ACTH	Kortizol
Renin (ng/mL/h)	R: 1	R: 0.357 (p=0.008)	R: 0.053 (p=0.702)	R: 0.082 (p=0.558)
Aldoszteron (pg/mL)	R: 0.357 (p=0.008)	R: 1	R: -0.050 (p=0.718)	R: 0.241 (p=0.079)
ACTH (pg/mL)	R: 0.053 (p=0.702)	R: -0.050 (p=0.718)	R: 1	R 0.002 (p=0.991)

Kortisol (nmol/L)	R: 0.082 (p=0.558)	R: 0.241 (p=0.079)	R 0.002 (p=0.991)	R: 1
Szérum Na (mmol/L)	R: -0.159 (p=0.250)	R: 0.055 (p=0.695)	R: 0.019 (p=0.892)	R: -0.428 (p=0.001)
Szérum K (mmol/L)	R: -0.078 (p=0.575)	R: -0.092 (p=0.509)	R: 0.255 (p=0.062)	R: -0.313 (p=0.021)
Szérum Cl (mmol/L)	R: -0.090 (p=0.581)	R: 0.095 (p=0.559)	R: 0.089 (p=0.586)	R: -0.529 (p<0.001)
Szérum ozmolaritás (mOsmol/kg)	R: -0.120 (p=0.455)	R: -0.007 (p=0.964)	R: 0.121 (p=0.449)	R: -0.619 (p<0.001)
Karbamid (mmol/L)	R: 0.098 (p=0.538)	R: 0.233 (p=0.137)	R: 0.207 (p=0.188)	R: -0.266 (p=0.089)
Kreatinin (μ mol/L)	R: 0.013 (p=0.928)	R: 0.193 (p=0.162)	R: 0.332 (p=0.014)	R: -0.104 (p=0.454)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	R: 0.073 (p=0.609)	R: -0.195 (p=0.165)	R: -0.352 (p=0.011)	R: 0.219 (p=0.119)
Húgysav (μ mol/L)	R: 0.006 (p=0.965)	R: 0.296 (p=0.032)	R: 0.139 (p=0.322)	R: -0.263 (p=0.057)
ICW/ECW hányados	R: -0.106 (p=0.463)	R: -0.179 (p=0.213)	R: 0.195 (p=0.174)	R: -0.177 (p=0.218)
Vizelet Na (mmol/L)	R: -0.475 (p=0.008)	R: -0.520 (p=0.003)	R: 0.039 (p=0.839)	R: 0.094 (p=0.620)

DISZKUSSZIÓ

A gyógyszeres, elsősorban diuretikumok okozta hyponatraemia miatt kórházba került két éves beteganyag feldolgozása után több következtetést is levonhatunk.

Valamennyi vizsgált beteg súlyos fokú hyponatraemiával (<125 mmol/L) került felvételre, hasonlóan a kutatócsoportunk által korábban ismertetett eredményekhez, ahol ez az érték 88% volt. A hyponatraemia jelensége sokkal gyakoribbnak tekinthető; az eseteket csak néha ismerik fel, és csak a legsúlyosabb helyzetekben kerülnek kórházba.

A betegek több mint 70%-ánál többször fordult elő hyponatraemiás esemény az elmúlt tíz évében. Korábbi vizsgálatainkban ez a szám 77% volt.

A tavaszi-nyári szezonális szintén jellemző volt vizsgált populációnkra, de kevésbé markánsan, mint korábban. Egy 10 éves svédországi prospektív vizsgálatban 1282 hyponatraemia miatt felvett beteget

vizsgáltak meg. Szignifikáns összefüggést találtak a külső hőmérséklet és a gyógyszer okozta súlyos hyponatraemia kialakulása között.

Sajnos a hyponatraemia túllkorrekciója nagyon gyakori volt, ami az esetek 35%-át jelenti. Ez egy esetben centrális pontin myelinolízist eredményezett, tartós nyelési képtelenséggel, ami PEG beültetést igényelt. Súlyos hyponatraemia (szérum Na^+ : 102 mmol/L), hypokalaemia (szérum K^+ : 3,15 mmol/L), és ennek alapján beszédzavar és lelassult pszichomotoros tevékenységek miatt került az osztályra, ami feltehetően a vizelethajtó kezelés (indapamid) hatása volt. A felvételt követően az indapamidot abbahagytuk, ionkorrekciót indítottunk, folyadékmegszorítást alkalmaztunk, melynek eredményeként a beteg általános állapota javult, ionegyensúlya rendeződött. Az elbocsátás utáni ötödik napon a beteg beszédzavar és járási nehézség miatt jelentkezett a sürgősségi osztályon. Az agyi MRI centrális pontin myelinolízist igazolt, melynek hátterében valószínűleg az egyénre jellemző elhúzódó ionkorrekciós reflexválasz áll. Az a tény, hogy a klórszint az első bejuttatáskor is csökkent, azzal magyarázható, hogy a klór szállításáért a tiazidokra érzékeny $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -kotranszporter felelős.

A társbetegségek közül a várakozásoknak megfelelően a magas vérnyomás volt a leggyakoribb (31 eset), melynek kezelésében gyakran szerepel a hyponatraemiát okozó indapamid. Ezenkívül az olyan egészségügyi állapotok, mint a CAD (8 eset) és a szívelégtelenség (5 eset), hozzájárulhatnak a fokozott vizelethajtó érzékenységhez, csakúgy, mint bizonyos más szedett gyógyszerek. Nadal és munkatársai a leggyakoribb társbetegségeket elemezve megállapították, hogy a betegek anamnézisében leggyakrabban szív- és érrendszeri betegségek és diabetes mellitus szerepelnek.

A hyponatraemiás epizód kialakulását nagyban elősegíti a kiváltó tényezők együttes jelenléte, mint például a szokásos gyógyszeres kezelés mellett a nyári túlzott folyadékfogyasztás vagy a hyponatraemiát okozó gyógyszerek együttes hatása. Irodalmi adatok alapján más, hyponatraemiára hajlamosító gyógyszerek alkalmazása is növeli a betegség kockázatát (ARB-k, ACE-gátlók, nem tiazid diuretikumok, NSAID-ok, antidepresszánsok).

A vízterek változását vizsgálva a TBW a kezelést követően megemelkedett, valószínűleg a diuretikum megvonása miatt. A kezelés során az ICW is növekedett, de az ECW nem változott jelentősen. Eltérő eredményeket értek el Filippone és munkatársai, akik 150, tiazidok által kiváltott hyponatraemiával felvett beteget vizsgáltak meg. A betegek többsége klinikailag euvolémiás volt, megnövekedett ECW térfogattal.

A kezelés hatására a releváns ionszintek és ennek következtében az ozmolaritás az irodalmi adatok szerint jelentősen megnőtt.

Feltűnő volt, hogy a hyponatraemia mellett gyakran előfordult hypokalaemia is. A tiazidok és a tiazid típusú diuretikumok káliumvesztő hatása a vese proximális és disztális kanyarulat csatornáiban a nátrium-visszaszívás gátlásával fejt ki, így a gyűjtőcsatornában megnövekedett nátrium-visszaszívás

elősegíti a kálium (és a hidrogénionok) tubuláris szekrécióját. Más kutatók hasonló eredményeket írtak le; súlyos hyponatraemia mellett hypokalaemia (átlagos szérum K^+ : 3,3 mmol/L) és csökkent ozmolaritás (átlagos szérumozmolaritás: 242 mOsm/kg) volt megfigyelhető.

Az eGFR szignifikánsan csökkent, és a húgysavszint jelentősen megemelkedett a kezelés után.

A stressz csökkenése magyarázhatja a kezelést követő kortizolszint jelentős csökkenését. Egy 2017-es tanulmányban Burst et al. tiaziddal összefüggő hyponatraemia miatt felvett betegeket vizsgáltak, és 125 betegnél emelkedett kortizolszintet is regisztráltak a szerzők.

A többi laboratóriumi paraméterben nem találtunk jelentős változást.

Korrelációs tesztjeink során a nátriumszint pozitív korrelációt mutatott a kálium-, klorid-, kreatinin-, húgysav-szinttel és ozmolaritással, negatívan pedig az eGFR-rel.

A káliumszint pozitív korrelációt mutatott a nátrium-, klorid-, karbamid-, kreatinin-, húgysavszinttel és az ozmolaritással, negatívan pedig az eGFR-rel.

A hormonszinteket vizsgálva a renin pozitív kapcsolatban áll az aldoszteronnal és negatív kapcsolatban a vizelet nátriummal. Az aldoszteron pozitív korrelációt mutatott a reninrel és a húgysavval, és negatív korrelációt a vizelet nátriummal. Az ACTH pozitívan korrelált a kreatininnel és negatívan az eGFR-rel. Ezenkívül a kortizol negatívan korrelált a nátriummal, káliummal, kloriddal és ozmolaritással.

ÖSSZEFOGLALÓ

Eddigi eredményeink alapján a vizelet nátrium nem segített jelentősen meghatározni a hyponatraemia etiológiáját. Ezt általában minden nehézség nélkül sikerült elérni, és leggyakrabban tiazid típusú vízhajtó volt, amit az orvosi közvélemény nem hangsúlyoz kellőképpen, megmagyarázva a potenciálisan végzetes epizódok megismétlődését.

Enyhébb esetekben mérsékelt folyadékkorlátozás és szoros utánkövetés, súlyosabb esetben a tiazid típusú diuretikumok tartós kerülése indokolt. Ehelyett a furoszemidet és a spironolaktont javasolják, amelyek ritkábban okoznak hyponatraemiát. Ez különösen fontos a magas kockázatú csoportok számára (idősebb nők, alacsonyabb testsúly, magas folyadékbevitel, alacsony normál nátrium- és káliumszint). Mivel a betegség általában 1-2 héten belül jelentkezik, a kezelés után 2 héttel laboratóriumi vizsgálat elvégzése indokolt. Ha a nátriumszint megközelíti a normál tartomány alját, a diuretikum alkalmazását fel kell függeszteni. A rá fogékony egyéneknél azonban akár néhány nap alatt is kialakulhat, a laborvizsgálatot a kezelés után 1-2 nappal kell elvégezni.

Érdeemes átbeszélni a folyadékbevitelt azoknál, akiknél hiponatrémias epizódok előfordulnak. Fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy esetükben a túlzott bevitel káros lehet; csak annyit igyanak, amennyi a szomjukat oltja.

A szérumban a kortizolszint csökkenése összefüggésbe hozható a stressz állapot rendeződésével.

Az intracelluláris víztér paradox csökkenése hyponatraemiában további elemzést igénylő irodalmi újdonság, csakúgy, mint a só-víz egyensúly egyéb paramétereit.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Először is szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Bajnok Lászlónak és programvezetőmnek, Mezősi Emesének, amiért lehetőséget biztosítottak e tanulmányok elindítására és lebonyolítására, valamint hogy folyamatosan támogattak és irányítottak a doktori fokozat megszerzésében, folyamatosan motiváltak és segítettek a legreménytelenebb helyzetekben és a legnehezebb életszakaszokban.

Szeretném megköszönni az Endokrinológiai és Anyagcsere Osztály munkatársainak támogatását és együttműködését a hypothyreotikus és hyponatremia betegek mintavételei során.

Ezúton is szeretném megköszönni a mintagyűjtéssel kapcsolatos együttműködést és segítséget Kanizsai Péternek és munkatársainak a Sürgősségi Osztályról, akik nélkül elképzelhetetlen lett volna a kritikus állapotú betegek vizsgálata.

Őszinte köszönetemet fejezem ki Kőszegi Tamásnak, Horváth-Szalai Zoltánnak, Montskó Gergelynek, Kurdi Csillának és Györgyi Erzsébetnek a Laboratóriumi Medicina Tanszékről, akik szakmai tanácsokat és segítséget nyújtottak a laboratóriumi mérések során.

Hihetetlenül hálás vagyok Tapasztóné Fazekas Kornéliának (I. sz. Belgyógyászati Klinika, Haemorheológiai Laboratórium), Borbásné Farkas Kornéliának (Bioanalitikai Intézet), Márton Zsoltnak (I. sz. Belgyógyászati Klinika), Bódis Beátának (I. sz. Belgyógyászati Klinika) és Nemes Orsolyának (I. sz. Belgyógyászati Klinika) folyamatos támogatásukért. Szeretném megemlíteni és köszönetet mondani alapképzésben részt vevő kutató hallgatóink, Péter Orsolya, Bartalis Eszter, Herman Adél, Simonits Dóra, Cselók Timea, Tóth Olivér munkájáért, akik aktívan részt vettek kutatásunkban.

Továbbá szeretném kifejezni elismerésemet és tiszteletemet minden páciensnek, amiért részt vettek a kutatásainkban.

És végül, de nem utolsósorban köszönöm családomnak, barátaimnak és kollégáimnak a folyamatos támogatást, amit kaptam. Nélkülük a Ph.D. dolgozat soha nem készült volna el.

FINANSZÍROZÁS

Vizsgálataink költségeit a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara és a Romhányi György Szakkollégium állta. Ezen túlmenően ezek a projektek az Emberi Erőforrások Minisztériuma Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Programjának támogatásával valósultak meg, a Pécsi Tudományegyetem 2. tematikus programja keretében.

TUDOMÁNYOS MÉRŐSZÁMOK

Tudományos cikkek:

- Összesen: 7
- Angol nyelvű publikációk: 7

Impakt faktor (MTMT2 alapján, frissítve: 2023. augusztus 7.):

- Első szerzős: 9.100
- Kumulatív: 26.090

Idézettség (MTMT2 alapján, frissítve: 2023. augusztus 7.):

- Független: 19
- Kumulatív: 33

Publikációs lista:

Az értekezés alapjául szolgáló első szerzős publikációk:

1. Gergics M, Pham-Dobor G, Horváth-Szalai Z, Kőszegi T, Mezősi E, Bajnok L. Secondary hormonal alterations in short-term severe hypothyroidism; in the focus: Apelin and copeptin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 14;13:981891. doi: 10.3389/fendo.2022.981891. PMID: 36187132; PMCID: PMC9519179. Q1; IF: 6.055 (2021)
2. Gergics M, Pham-Dobor G, Kurdi C, Montskó G, Mihályi K, Bánfai G, Kanizsai P, Kőszegi T, Mezősi E, Bajnok L. Apelin-13 as a Potential Biomarker in Critical Illness. *J Clin Med*. 2023 Jul 20;12(14):4801. doi: 10.3390/jcm12144801. PMID: 37510916; PMCID: PMC10381233. Q1; IF: 4.964 (2021)

További publikációk:

1. Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, Márta K, Párniczky A, Gergics M, Sarlós P, Eröss B, Mezősi E. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II

and III. *J Endocrinol Invest.* 2020 Sep;43(9):1-9. doi: 10.1007/s40618-020-01229-1. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32227311; PMCID: PMC7431444.

2. Csenkey A, Hargitai E, Pakai E, Kajtar B, Vida L, Lorincz A, Gergics M, Vajda P, Jozsa G, Garami A. Effectiveness of four topical treatment methods in a rat model of superficial partial-thickness burn injury: the advantages of combining zinc-hyaluronan gel with silver foam dressing. *Injury.* 2022 Dec;53(12):3912-3919. doi: 10.1016/j.injury.2022.09.062. Epub 2022 Oct 2. PMID: 36216616.
3. Ezer P, Gergics M, Szokodi I, Kónyi A. Impact of remote monitoring in heart failure patients with cardiac implantable electronic devices during COVID-19 pandemic: a single center experience. *J Cardiothorac Surg.* 2022 Aug 28;17(1):213. doi: 10.1186/s13019-022-01963-y. PMID: 36031607; PMCID: PMC9420183.
4. Bartalis E, Gergics M, Tinusz B, Földi M, Kiss S, Németh D, Solymár M, Szakács Z, Hegyi P, Mezősi E, Bajnok L. Prevalence and Prognostic Significance of Hyponatremia in Patients With Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Dec 7;8:671951. doi: 10.3389/fmed.2021.671951. PMID: 34950676; PMCID: PMC8688712.
5. Vizvari Z, Gyorfi N, Odry A, Sari Z, Klincsik M, Gergics M, Kovacs L, Kovacs A, Pal J, Karadi Z, Odry P, Toth A. Physical Validation of a Residual Impedance Rejection Method during Ultra-Low Frequency Bio-Impedance Spectral Measurements. *Sensors (Basel).* 2020 Aug 19;20(17):4686. doi: 10.3390/s20174686. PMID: 32825145; PMCID: PMC7506680.

First author conference abstracts related to the topic of the thesis:

1. Gergics Marin, Pham-Dobor Gréta, Tarjányi Zita, Nemes Orsolya, Bódis Beáta, Horváth-Szalai Zoltán, Mezősi Emese, Bajnok László. Humorális változások vizsgálata intenzív terápiás betegekben. Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XXVIII. Kongresszusa. 26-28/AUG/2021, Budapest, Hungary.
2. Gergics Marin, Pham-Dobor Gréta, Nemes Orsolya, Bódis Beáta, Horváth-Szalai Zoltán, Mezősi Emese, Bajnok László. Humorális változások vizsgálata súlyos, rövid távú hypothyreosis esetén. Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XXVIII. Kongresszusa. 26-28/AUG/2021, Budapest, Hungary.
3. Marin Gergics, Gréta Pham-Dobor, Zoltán Horváth-Szalai, Tamás Kőszegi, Emese Mezősi, László Bajnok. Humoral changes during resolution of short term severe hypothyroidism. 22nd European Congress of Endocrinology - e-ECE 2020. 5-9/SEP/2020, Virtual/United Kingdom.
4. Gergics Marin, Pham-Dobor Gréta, Nemes Orsolya, Bódis Beáta, Rucz Károly, Mezősi Emese, Bajnok László. Changes in body composition during resolution of short term severe hypothyroidism. 42nd Annual Meeting of the European Thyroid Association. 7-10/SEP/2019, Budapest, Hungary.

5. Gergics Marin, Pham-Dobor Gréta, Nemes Orsolya, Bódis Beáta, Rucz Károly, Mezősi Emese, Bajnok László. Humorális és testösszetétel-vizsgálatok hyponatraemiával járó kórképekben. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia. 24-25/MAY/2019, Pécs, Hungary.
6. Marin Gergics, Gréta Pham-Dobor, Zita Tarjányi, Gergely Montskó, Tamás Kőszegi, Emese Mezősi, László Bajnok. The role of copeptin and cortisol in critically ill patients. 21st European Congress of Endocrinology. 18-21/MAY/2019, Lyon, France.
7. Marin Gergics, Gréta Pham-Dobor, Zita Tarjányi, Gergely Montskó, Tamás Kőszegi, Emese Mezősi, László Bajnok. Humorális és testösszetétel-vizsgálatok hyponatraemiával járó kórképekben. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekció Vándorgyűlés. 28-30/MAR/2019, Szekszárd, Hungary.
8. Gergics Marin, Pham-Dobor Gréta, Tarjányi Zita, Mezősi Emese, Bajnok László. A kopeptin és a kortizol szerepe intenzív terápiás betegekben. XVI. Szentágothai Interdiszciplináris Konferencia. 14-15/FEB/2019, Pécs, Hungary.
9. Gergics Marin, Pham-Dobor Gréta. A kopeptin és a kortizol szerepe intenzív terápiás betegekben. III. Idegtudományi Centrum PhD/TKD konferencia. 22-23/NOV/2018, Pécs, Hungary.

