

**Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

**"Διερεύνηση της συσχέτισης της επινεφριδικής ανεπάρκειας με την
κίρρωτική καρδιομυοπάθεια και τη νεφρική δυσλειτουργία σε
ασθενείς με κίρρωση ήπατος"**

Θεσσαλονίκη, Σεπτέμβριος 2012

ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ

Ελένη Θεοχαρίδου
Γαστρεντερολόγος
Επιστημονική συνεργάτης Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Θ.
Ιπποκράτειο
Τηλέφωνο (κινητό): 6972277660
e-mail: eltheocharidou@hotmail.com

Όλγα Γιουλεμέ
Επίκουρη Καθηγήτρια Γαστρεντερολογίας Α.Π.Θ.
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο
Τηλέφωνο εργασίας: 2310-892083
e-mail: olgagi@med.auth.gr

Θεμιστοκλής Βασιλειάδης
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Αικατερίνη Μαρκοπούλου
Επίκουρη Καθηγήτρια Φαρμακευτικής Α.Π.Θ.

Μαρίνα Κήτα
Ενδοκρινολόγος
Διευθύντρια Ενδοκρινολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

Ευστάθιος Παγκουρέλιας
Ειδικευόμενος Καρδιολογίας
Γ' Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

Βασίλειος Βασιλικός
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Α.Π.Θ.
Διευθυντής Γ' Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

Κωνσταντίνος Καρακατσάνης
Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής Α.Π.Θ.
Διευθυντής Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

Αστέριος Καραγιάννης
Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.
Διευθυντής Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επινεφριδική ανεπάρκεια στην κίρρωση ήπατος

Οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος εμφανίζουν με αυξημένη συχνότητα επινεφριδική ανεπάρκεια (EA), χωρίς πάντοτε να συνυπάρχουν καταστάσεις που προδιαθέτουν σε δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, όπως σήψη ή κριτική κατάσταση [1]. Η EA διαγιγνώσκεται συνήθως με βάση τη χαμηλή τιμή πρωινής κορτιζόλης ορού (βασική κορτιζόλη <165 nmol/L ή 6 µg/dL), σε συνδυασμό με μέγιστη τιμή κορτιζόλης <500 nmol/L (18 µg/dL) 30 ή 60 λεπτά μετά την ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση 250 µg φλοιοτρόπου ορμόνης (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) (συμβατικό short synacthen test) [2]. Στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, στους οποίους η απαντητικότητα των επινεφριδίων ενδέχεται να είναι φτωχή παρά τα φυσιολογικά επίπεδα βασικής κορτιζόλης (critical illness-related corticosteroid insufficiency - CIRCI), η διαφορά των τιμών μεταξύ βασικής και μετά από διέγερση με synacthen test κορτιζόλης <250 nmol/L (9 µg/dL) αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη για τη διάγνωση της EA [3]. Αντίθετα, σε ασθενείς χωρίς σήψη ή αιμοδυναμική αστάθεια η συμβατική δόση ACTH (250 µg) αποτελεί υπερβολικό –πολλαπλάσιο του φυσιολογικού- ερέθισμα για τον φλοιό των επινεφριδίων, με αποτέλεσμα να υποεκτιμάται η συχνότητα της EA. Για τον λόγο αυτό προτείνεται η χαμηλή δόση (1 µg) ACTH (low dose short synacthen test – LDSST) ως πιο ευαίσθητη εναλλακτική δοκιμασία σε αυτούς τους ασθενείς [3].

EA σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια έχει περιγραφεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος σε ποσοστό έως και 66% και σε ποσοστό 38% σε σταθερούς ασθενείς με κίρρωση [4]. Ωστόσο, η διάγνωση της EA στην κίρρωση είναι προβληματική λόγω της υπολευκωματιναιμίας που οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα συνδεδεμένης με αλβουμίνη κορτιζόλης. Επομένως, ο προσδιορισμός της ολικής κορτιζόλης, και όχι του ελεύθερου ενεργού κλάσματος, μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της συχνότητας της EA [1, 5]. Σε δύο μελέτες, στις οποίες μετρήθηκε η ελεύθερη κορτιζόλη πλάσματος και η σιαλική κορτιζόλη, η οποία συσχετίζεται

ισχυρά με την ελεύθερη κορτιζόλη, η συχνότητα της ΕΑ ήταν 9% [6] και 12% [7], αντίστοιχα, και ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με πιο προχωρημένη ηπατική νόσο.

Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί του "ηπατο-επινεφριδικού" συνδρόμου είναι οι εξής: καταστολή της σύνθεσης ACTH ή CRH λόγω της αυξημένης κυκλοφορίας προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως TNFα, στην κίρρωση, αιμοδυναμικές διαταραχές που προκαλούν μικρο-αιμορραγίες ή μικρο-έμφρακτα στα επινεφρίδια, και ελαττωμένη σύνθεση κορτιζόλης λόγω χαμηλών επιπέδων χοληστερόλης [8].

Επινεφριδική ανεπάρκεια και κίρρωτική καρδιομυοπάθεια

Πρόσφατα διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η κίρρωτική καρδιομυοπάθεια (ΚΚΜ) και η καρδιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με την ΕΑ έχουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά [9]. Η παθογένεια της ΚΚΜ δεν είναι γνωστή. Χαρακτηρίζεται από συστολική δυσλειτουργία ιδίως σε συνθήκες stress, διαστολική δυσλειτουργία και παράταση του διαστήματος QT [10]. Απαντάται συχνότερα σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση. Η ΚΚΜ παραμένει ασυμπτωματική λόγω της περιφερικής αγγειοδιαστολής και του ελαττωμένου μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, που εμποδίζουν την κλινική εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, συνθήκες stress, όπως η σήψη, η μεταμόσχευση ήπατος και η δημιουργία διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης (transjugular intrahepatic portosystemic shunt-TIPS), μπορεί να οδηγήσουν σε συμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία [11].

Καρδιακή δυσλειτουργία έχει περιγραφεί τόσο σε οξεία όσο και σε χρόνια ΕΑ. Ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ) αλλαγές παρατηρούνται σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς και περιλαμβάνουν: χαμηλά συμπλέγματα QRS, επίπεδα ή ανεστραμμένα κύματα T, παράταση των διαστημάτων PR και QT. Οι διαταραχές αυτές είναι ανεξάρτητες από τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που συνοδεύουν την ΕΑ και αναστρέφονται με τη θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοστεροειδή [12]. Η χρόνια ΕΑ χαρακτηρίζεται από μικρό μέγεθος καρδιάς ("καρδιακή ατροφία") και χαμηλή καρδιακή παροχή λόγω της υποβολαιμίας. Μια πειραματική μελέτη σε

γάτες έδειξε μείωση της καρδιακής λειτουργίας κατά 56% 8-10 ημέρες μετά από αδρεναλεκτομή. Καθώς η μέση αρτηριακή πίεση και η αιμάτωση του μυοκαρδίου ήταν φυσιολογικές μετεγχειρητικά, η καρδιακή δυσλειτουργία αποδόθηκε σε οξεία ανεπάρκεια κορτικοστεροειδών. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών απέτρεψε τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου [13]. Σε μία μελέτη με επτά ασθενείς με νόσο Addison, οι οποίοι είχαν χρόνια συμπτωματολογία, η τελοσυστολική και τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας ήταν ελαττωμένες σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, ενώ οι λειτουργικές παράμετροι ήταν φυσιολογικές [14]. Μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας ομαλοποιήθηκαν. Η υποβολαιμία δεν αποτέλεσε επαρκή ερμηνεία για αυτά τα ευρήματα, καθώς η αρτηριακή πίεση και οι σφύξεις ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Τόσο η ΚΚΜ όσο και η καρδιομυοπάθεια που σχετίζεται με την ΕΑ δεν προκαλούν συμπτώματα, ενδέχεται όμως να εκδηλωθούν κλινικά κάτω από συνθήκες stress. Σε τέτοιες συνθήκες και στις δύο καταστάσεις, η συστολική δυσλειτουργία, η οποία χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης ή από ανεπαρκή αύξηση της καρδιακής παροχής, μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά εμφανή καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς η καρδιακή εφεδρεία δεν μπορεί να ανταποκριθεί στις αυξημένες ανάγκες της συστηματικής κυκλοφορίας.

Ελαττωμένος αριθμός και μειωμένη διεγερσιμότητα των β αδρενεργικών υποδοχέων απαντάται και στις δύο κλινικές οντότητες και μπορεί να ευθύνεται για τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου [15, 16]. Η διέγερση των β αδρενεργικών υποδοχέων είναι απαραίτητη τόσο για τη συστολή των κοιλιών όσο και για τη διαστολική χάλασή τους. Τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν τον αριθμό και τη διεγερσιμότητα των αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνοντας την ενεργότητα της αδενυλικής κυκλάσης [17]. Συνεπώς, η ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών θα μπορούσε να ερμηνεύσει τις διαταραχές των β αδρενεργικών υποδοχέων στην κίρρωση οδηγώντας σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Τέλος, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η ελαττωμένη καρδιακή παροχή στα πλαίσια της ΚΚΜ συμβάλλει στην εμφάνιση ηπατονεφρικού συνδρόμου λόγω ελαττωμένης

νεφρικής αιμάτωσης (καρδιονεφρικό σύνδρομο) [18]. Η χαμηλή καρδιακή παροχή ήταν προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου σε μία μελέτη σε ασθενείς με ανθεκτικό ασκίτη [19], ενώ βρέθηκε και συσχέτιση μεταξύ του καρδιακού δείκτη και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate-GFR) σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση ήπατος [20]. Σε συνέχεια αυτής της υπόθεσης, είναι πιθανό η ΕΑ να συμβάλλει στην αιμοδυναμική διαταραχή που οδηγεί στην εμφάνιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου, είτε μέσω της καρδιακής δυσλειτουργίας, είτε της υποβολαιμίας που συνοδεύει την ΕΑ.

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης είναι: 1. Η διερεύνηση της πραγματικής συχνότητας της ΕΑ σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος με τη χρήση του gold standard για τη διάγνωση της ΕΑ, δηλαδή του προσδιορισμού της ελεύθερης κορτιζόλης πλάσματος. 2. Η διερεύνηση της συσχέτισης της ΕΑ με τους δείκτες καρδιακής δυσλειτουργίας. 3. Η διερεύνηση της συσχέτισης της ΕΑ και της ΚΚΜ με τη νεφρική δυσλειτουργία. 4. Η διερεύνηση της βελτίωσης των δεικτών καρδιακής δυσλειτουργίας και της νεφρικής λειτουργίας μετά από θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με βεβαιωμένη ΕΑ.

Αδημοσίευτα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μελέτης, η οποία πραγματοποιήθηκε στο Royal Free Hospital του Λονδίνου, έδειξαν συσχέτιση της ΕΑ με δείκτες της διαστολικής δυσλειτουργίας και με τον GFR σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Η παρούσα μελέτη θα είναι η πρώτη που θα διερευνήσει προοπτικά τις παραπάνω υποθέσεις.

Η επιβεβαίωση των παραπάνω υποθέσεων θα είχε σημαντικό αντίκτυπο στη διαχείριση των ασθενών με κίρρωση ήπατος, ιδίως αυτών με τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια. Η κλινική σημασία έγκειται στην αποτροπή καρδιακών επιπλοκών κάτω από συνθήκες stress, όπως μεταμόσχευση ήπατος και τοποθέτηση TIPS, στη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων σε κριτικές καταστάσεις, όπως σήψη ή αιμορραγία, στην πρόληψη των αιμοδυναμικών διαταραχών μετά από

παρακέντηση ασκитικού υγρού, και στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση τερλιπρεσσίνης.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Στη μελέτη θα συμπεριληφθούν ασθενείς ηλικίας 18-65 ετών με κίρρωση του ήπατος ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Η τεκμηρίωση της κίρρωσης θα βασίζεται σε κλινικά (σημεία ηπατικής ανεπάρκειας), εργαστηριακά (ευρήματα υπερσπληνισμού, διαταραχής συνθετικής λειτουργίας ήπατος), απεικονιστικά (κίρρωτική απεικόνιση ήπατος, παρουσία ασκίτη, σπληνομεγαλίας ή/και παράπλευρου δικτύου) και ιστολογικά ευρήματα, στις περιπτώσεις που έχει προηγηθεί βιοψία ήπατος. Οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση κατά την εκτίμηση της επινεφριδικής, νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας.

Κριτήρια αποκλεισμού είναι:

- Ιστορικό στεφανιαίας νόσου (ιστορικό στηθάγχης, εμφράγματος μυοκαρδίου, παρουσία αθηρωματικής νόσου σε στεφανιογραφικό έλεγχο ή ισχαιμίας σε σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου).
- Ιστορικό άλλης μυοκαρδιοπάθειας.
- Μη φλεβοκομβικός ρυθμός.
- Ιστορικό νόσου του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.
- Θεραπεία με κορτικοστεροειδή κατά τους τελευταίους έξι μήνες.
- Μη καλά ελεγχόμενη θυρεοειδική νόσος.
- Λήψη φαρμάκων που μπορεί προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QT, όπως μακρολίδια, κετοκοναζόλη, SSRIs κ.α.
- Ενεργός λοίμωξη, αιμορραγία πεπτικού, αιμοδυναμική αστάθεια.

ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Το μέγεθος του δείγματος είναι δύσκολο να υπολογισθεί γιατί δεν υπάρχουν δεδομένα από προηγούμενες ανάλογες μελέτες. Με βάση τα δημοσιεύτα δεδομένα από την αναδρομική μελέτη στο Royal Free Hospital, μπορούμε να υποθέσουμε ότι 10% των ασθενών με φυσιολογική επινεφριδική λειτουργία έναντι 30% των ασθενών με ΕΑ θα έχουν παθολογικές παραμέτρους καρδιακής λειτουργίας. Το μέγεθος δείγματος για $\alpha=0.05$ και στατιστική ισχύ 0.9 υπολογίζεται σε 80 ασθενείς.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Στη μελέτη θα συμπεριληφθούν ασθενείς ηλικίας 18-65 ετών με κίρρωση του ήπατος, οι οποίοι παρακολουθούνται στο Ηπατολογικό Εξωτερικό Ιατρείο της Α' και της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, καθώς και ασθενείς με κίρρωση, οι οποίοι νοσηλεύονται για λόγους εκτός της λοίμωξης, αιμορραγίας πεπτικού και αιμοδυναμικής αστάθειας. Δεν θα συμπεριληφθούν ασθενείς βαρέως πάσχοντες ή αιμοδυναμικά ασταθείς, ώστε να αποφευχθούν οι περιπτώσεις ΕΑ οφειλόμενης σε κρίσιμη ασθένεια (CIRCI). Η διάρκεια της μελέτης θα είναι ένα έτος.

Θα καταγράφονται εκτός από την ηλικία, το ύψος και το βάρος του ασθενή, η παρουσία γνωστών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία) και η αιτιολογία της κίρρωσης. Κατά την κλινική εξέταση θα σημειώνονται η αρτηριακή πίεση, οι σφύξεις, η παρουσία ασκίτη και ο βαθμός του (ήπιος, μέτριος, σοβαρός) και η παρουσία ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και το στάδιό της (1-4). Θα καταγράφεται η φαρμακευτική αγωγή του ασθενή και ιδίως η λήψη β αδρενεργικών αποκλειστών, οι οποίοι έχει βρεθεί ότι προκαλούν βράχυνση του διαστήματος QT στην κίρρωση [21]. Θα γίνεται ο τυπικός εργαστηριακός έλεγχος (εξετάσεις αιματολογικές, βιοχημικές, πηκτικότητας). Η βαρύτητα της ηπατικής νόσου θα εκτιμάται με τον υπολογισμό του Child-Pugh και MELD score. Οι ασθενείς με αλκοολικής αιτιολογίας κίρρωση θα μελετηθούν ξεχωριστά κατά την ανάλυση των δεδομένων, ώστε να ληφθεί υπόψη και το ενδεχόμενο αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας.

Όλος ο έλεγχος θα πρέπει να ολοκληρώνεται σε χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο των 3 ημερών.

Εκτίμηση της επινεφριδικής λειτουργίας

Για την εκτίμηση της επινεφριδικής λειτουργίας οι ασθενείς θα υποβάλλονται σε short synacthen test με χαμηλή δόση (1 µg) ACTH (LDSST), γιατί η δοκιμασία αυτή θεωρείται πιο ευαίσθητη για την ανίχνευση EA σε σταθερούς ασθενείς με σχέση με το συμβατικό short synacthen test (250 µg ACTH). Η δοκιμασία θα γίνεται μεταξύ 8 και 9 πμ. Θα προσδιορίζεται η βασική και η μέγιστη τιμή ολικής κορτιζόλης 20 ή 30 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ACTH. Η διαφορά των δύο τιμών θα αποτελεί κριτήριο για τη διάγνωση της EA (παθολογική <250 nmol/L). Αντίθετα, δεν θα χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση η βασική και η μέγιστη τιμή ολικής κορτιζόλης λόγω των περιορισμών που προκύπτουν από την υπολευκωματιναιμία. Η οριστική διάγνωση της EA θα γίνεται με τον προσδιορισμό της ελεύθερης κορτιζόλης πλάσματος (βασική και μέγιστη τιμή). Οι μετρήσεις της ολικής κορτιζόλης θα πραγματοποιηθούν στο εργαστήριο της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής. Η μέτρηση της ελεύθερης κορτιζόλης πλάσματος θα πραγματοποιηθεί με τη μέθοδο υγρής χρωματογραφίας-φασματομετρίας μάζας [6] στο τμήμα Φαρμακευτικής του Α.Π.Θ. (AM).

Κατά την ανάλυση των δεδομένων θα γίνει σύγκριση των ασθενών με φυσιολογική επινεφριδική λειτουργία και αυτών με EA ως προς τις παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας και τον GFR.

Εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας

Οι ασθενείς θα υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών και σε υπερηχογράφημα καρδιάς. Στο ΗΚΓ θα καταγράφονται ο καρδιακός ρυθμός, τα διαστήματα PR, QT και το εύρος του QRS (αυτόματα από τον καρδιογράφο). Το διάστημα QT θα διορθώνεται για την καρδιακή συχνότητα σύμφωνα με τον τύπο

του Bazett ή κάποιον από τους τύπους που έχουν προταθεί για τη διόρθωση του QT στους κίρρωτικούς ασθενείς [22].

Τα υπερηχογραφήματα καρδιάς θα πραγματοποιούνται από τον ίδιο καρδιολόγο (ΕΠ) στο εργαστήριο υπερήχων της Γ' Καρδιολογικής Κλινικής. Οι παράμετροι της καρδιακής λειτουργίας που θα προσδιορίζονται είναι οι εξής: κλάσμα εξώθησης, πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος και οπισθίου τοιχώματος στο τέλος της διαστολής (IVSd και PWD, αντίστοιχα), τελοσυστολικές και τελοδιαστολικές διαστάσεις αριστερής κοιλίας (LVlDd και LVlDs, αντίστοιχα), μέτρηση με παλμικό Doppler της ταχύτητας διαμυοειδικής ροής κατά την πρώιμη (E) και όψιμη (A) φάση διαστολικής πλήρωσης, χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E (DTE) και λόγος E/A, παλμικό ιστικό Doppler για τη μέτρηση της ταχύτητας του μυοειδικού δακτυλίου κατά την πρώιμη φάση διαστολικής πλήρωσης (E'), λόγος E/E', διαστάσεις αριστερού κόλπου, συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας (υπολογίζεται από τη μέγιστη ταχύτητα παλινδρόμησης στην τριγλώχινα και τις πιέσεις του δεξιού κόλπου), παράμετροι λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (TAPSE).

Κατά την ανάλυση των δεδομένων θα γίνει πολυπαραγοντική ανάλυση για τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με παράταση του QT διαστήματος και συστολική ή/και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας

Οι ασθενείς θα υποβάλλονται σε μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) με ραδιοϊσοτοπική μέθοδο ($^{51}\text{Cr-EDTA}$, δειγματοληψίες 2, 4 και 6 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του ραδιοϊσοτόπου), η οποία θα πραγματοποιείται στο εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης. Η μέτρηση της κρεατινίνης ορού δεν αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Η ελαττωμένη σύνθεση κρεατίνης από το ήπαρ, από την οποία προέρχεται η κρεατινίνη, η ελαττωμένη μυϊκή μάζα και η κακή θρέψη, οδηγούν σε χαμηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού, με αποτέλεσμα να υπερεκτιμάται η νεφρική λειτουργία [23]. Οι τύποι Cockcroft-

Gault και Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) εμπεριέχουν την τιμή κρεατινίνης ορού και δεν είναι αρκετά αξιόπιστοι στην κίρρωση [24]. Αντίθετα, οι ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι παρέχουν την πιο ακριβή εκτίμηση του GFR [25].

Κατά την ανάλυση των δεδομένων θα γίνει πολυπαραγοντική ανάλυση για τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με χαμηλό GFR.

Θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοστεροειδή

Οι ασθενείς με βεβαιωμένη ΕΑ σύμφωνα με τα κριτήρια της ελεύθερης κορτιζόλης (μέγιστη τιμή ελεύθερης κορτιζόλης πλάσματος <33 nmol/L) θα λάβουν θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοστεροειδή σε δόση και για χρονικό διάστημα που θα καθορισθεί από τον υπεύθυνο Ενδοκρινολόγο (ΜΚ). Λόγω του αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων, τα κορτικοστεροειδή θα χορηγούνται στη μικρότερη δυνατή δόση και – αρχικά- για βραχύ χρονικό διάστημα. Μετά από κατάλληλο χρονικό διάστημα θα επαναλαμβάνεται ο κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος, και ο έλεγχος της καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί βελτίωση των παραπάνω παραμέτρων μετά τη θεραπεία υποκατάστασης, θα τεκμηριωθεί η συσχέτιση της ΕΑ με την ΚΚΜ και τη νεφρική δυσλειτουργία στην κίρρωση.

Κορτικοστεροειδή έχουν χορηγηθεί σε μικρό αριθμό κίρρωτικών ασθενών με σηπτική καταπληξία και αιμοδυναμική αστάθεια, οι οποίοι είχαν βεβαιωμένη ΕΑ. Η ενδοφλέβια χορήγηση υδροκορτιζόνης οδήγησε στον απογαλακτισμό από τις αγγειοδραστικές ουσίες και στην αποκατάσταση της αιμοδυναμικής σταθερότητας σε αρκετές περιπτώσεις. Μόνο μία μελέτη όμως έδειξε βελτίωση της επιβίωσης, ενώ αναφέρθηκε και αυξημένη συχνότητα επιπλοκών σε κάποιες περιπτώσεις, όπως λοιμώξεις και αιμορραγία πεπτικού [1].

Η θεραπεία υποκατάστασης δεν έχει δοκιμασθεί σε σταθερούς ασθενείς με κίρρωση μέχρι σήμερα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συγκρίσεις θα γίνουν με chi-square test για τις κατηγορικές μεταβλητές, Student's t test και Mann-Whitney test για τις συνεχείς μεταβλητές, με ή χωρίς κανονική κατανομή, αντίστοιχα. Για τις συσχετίσεις μεταξύ μεταβλητών θα χρησιμοποιηθούν τα Pearson's (r) και Spearman's (rho) correlation coefficient. Η πολυπαραγοντική ανάλυση θα γίνει με multiple logistic regression και linear regression. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θα ορισθεί σε $p \leq 0.05$. Η στατιστική ανάλυση θα γίνει με το πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS, IL, Chicago).

ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

Το πρωτόκολλο της μελέτης είναι σε συμφωνία με τη διακήρυξη του Ελσίνκι για την ιατρική έρευνα. Θα ζητηθεί έγκριση του πρωτοκόλλου της μελέτης από την επιτροπή Βιοηθικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Θα γίνεται προφορική και γραπτή ενημέρωση των ασθενών για τη σκοπιμότητα και μεθοδολογία της μελέτης, και οι συμμετέχοντες θα δίνουν έγγραφη συγκατάθεση.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΣ ΠΡΟΫΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ

Το κόστος για τη μέτρηση της ελεύθερης κορτιζόλης πλάσματος με τη μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας-φασματομετρίας μάζας εκτιμάται στα 5000 € για το σύνολο των ασθενών.

Το κόστος των υπολοίπων εξετάσεων για κάθε ασθενή είναι:

- Υπερηχογράφημα καρδιάς και ΗΚΓ: 78 €.
- GFR με $^{51}\text{Cr-EDTA}$: 58 € (το κόστος δεν καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία).
- Λοιπός εργαστηριακός έλεγχος (συμπεριλαμβάνει και τη μέτρηση ολικής κορτιζόλης πλάσματος): 160 €.

Το συνολικό κόστος για 80 ασθενείς υπερβαίνει τις 15000 €, ωστόσο εκτιμάται ότι μέρος αυτού θα καλυφθεί από τα ασφαλιστικά ταμεία.

Reference List

- [1] Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Germani G, Tsochatzis E, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. *Hepatology* 2012;55:1282-1291.
- [2] Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-1893.
- [3] Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-1949.
- [4] Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Piro S, Rabuazzo AM, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2011;54:243-250.
- [5] Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, Sapin R, Penfornis A, Di M, V, et al. Assessing adrenal function in cirrhotic patients: is there a reliable test? *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:584-588.
- [6] Tan T, Chang L, Woodward A, McWhinney B, Galligan J, Macdonald GA, et al. Characterising adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. *J Hepatol* 2010;53:841-848.
- [7] Galbois A, Rudler M, Massard J, Fulla Y, Bennani A, Bonnefont-Rousselot D, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol* 2010;52:839-845.
- [8] O'Beirne J, Holmes M, Agarwal B, Bouloux P, Shaw S, Patch D, et al. Adrenal insufficiency in liver disease - what is the evidence? *J Hepatol* 2007;47:418-423.
- [9] Theocharidou E, Krag A, Bendtsen F, Moller S, Burroughs AK. Cardiac dysfunction in cirrhosis – does adrenal function play a role? A hypothesis. *Liver Int* 2012.
- [10] Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis* 2008;28:59-69.
- [11] Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9-15.
- [12] DeGroot WJ. Cardiomyopathy associated with endocrine disorders. *Cardiovasc Clin* 1972;4:305-331.
- [13] Lefer AM, Verrier RL, Carson WW. Cardiac performance in experimental adrenal insufficiency in cats. *Circ Res* 1968;22:817-827.
- [14] Fallo F, Betterle C, Budano S, Lupia M, Boscaro M, Sonino N. Regression of cardiac abnormalities after replacement therapy in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 1999;140:425-428.

- [15] Krag A, Moller S, Burroughs AK, Bendtsen F. Betablockers induce cardiac chronotropic incompetence. *J Hepatol* 2012;56:298-299.
- [16] Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996;110:1191-1198.
- [17] Collins S, Caron MG, Lefkowitz RJ. Beta-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem* 1988;263:9067-9070.
- [18] Krag A, Bendtsen F, Burroughs AK, Moller S. The cardiorenal link in advanced cirrhosis. *Med Hypotheses* 2012;79:53-55.
- [19] Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59:105-110.
- [20] Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447.
- [21] Zambruni A, Trevisani F, Di Micoli A, Savelli F, Berzigotti A, Bracci E, et al. Effect of chronic beta-blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:415-421.
- [22] Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT interval correction in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:77-82.
- [23] Davenport A, Cholongitas E, Xirouchakis E, Burroughs AK. Pitfalls in assessing renal function in patients with cirrhosis--potential inequity for access to treatment of hepatorenal failure and liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2735-2742.
- [24] Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, Nair D, Thomas M, Patch D, et al. Review article: renal function assessment in cirrhosis - difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:969-978.
- [25] Sterner G, Frennby B, Mansson S, Nyman U, Van Westen D, Almen T. Determining 'true' glomerular filtration rate in healthy adults using infusion of inulin and comparing it with values obtained using other clearance techniques or prediction equations. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:278-285.