

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**A tartós subclinicus hyperthyreosis és a rövid ideig
fennálló manifeszt hypothyreosis kedvezőtlen hatásai
a differenciált pajzsmirigycarcinoma miatt
gondozott betegekben**

Dr. Gazdag Annamária

Témavezető: Prof. Dr. Nagy V. Endre



DEBRECENI EGYETEM
Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2018

**A TARTÓS SUBCLINICUS HYPERTHYREOSIS ÉS A RÖVID IDEIG FENNÁLLÓ MANIFESZT
HYPOTHYREOSIS KEDVEZŐTLEN HATÁSAI A DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYCARCINOMA
MIATT GONDOZOTT BETEGEKBEN**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az Egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Gazdag Annamária okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája
(Anyagcsere és endokrin betegségek megelőzése és kontrollja programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Nagy V. Endre, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Bakó Gyula, az MTA doktora

Dr. Mohácsi Attila, PhD

A doktori szigorlat helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem NK, Megelőző Orvostani Intézet 2. emeleti tárgyalóterme

2018. május 24. (csütörtök) 11 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Igaz Péter, az MTA doktora

Dr. Fülöp Tibor, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Igaz Péter, az MTA doktora

Prof. Dr. Bakó Gyula, az MTA doktora

Dr. Fülöp Tibor, PhD

Dr. Mohácsi Attila, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme

2018. május 24. (csütörtök) 13 óra

1. ELŐZMÉNYEK

A pajzsmirigyhormonok számos hatást fejtenek ki a szív-és érrendszeren, befolyásolva a cardiovascularis morbiditást és mortalitást. A manifeszt hyperthyreosis és -hypothyreosis cardiovascularis hatásai régóta jól ismertek, azonban az elmúlt évtizedekben a subclinius pajzsmirigyhormon-eltérések szív-érrendszeri hatásairól is egyre több adat áll rendelkezésre, melyek azt bizonyítják, hogy ezek az állapotok is növelik a cardiovascularis rizikót. Pajzsmirigyhormon-ellátottság szempontjából speciális csoportot alkot a differenciált pajzsmirigy-carcinoma (DTC) miatt gondozott betegeknek az a csoportja, akikben a thyreoidectomiát követően folyamatos iatrogen subclinius hyperthyreosist tartunk fenn a daganat kiújulás megelőzésére. A subclinius hyperthyreosist évente egy alkalommal diagnosztikus célú iatrogén hypothyreosis szakítja meg a TSH-stimulált thyreoglobulin (Tg) meghatározás céljából az esetleges recidíva kimutatására. Mindezek a hormonszint változások a DTC kezelésének és követésének részei.

Subclinius hyperthyreosisban a szívfrekvencia emelkedését, a supraventricularis arrhythmia gyakoribb előfordulását, pitvarfibrillációra való hajlamot, a bal kamra tömegének növekedését, mérsékelt systolés és diastolés funkciózavart írtak le. A hypothyreosis a hypercholesterinaemia, hypertonia révén vezet az atherosclerosis felgyorsulásához és ezen keresztül a cardiovascularis kockázat növekedéséhez. Az utóbbi években megismert új, atherosclerosisra hajlamosító kockázati faktorok szerepe (hyperhomociszteinémia, emelkedett plazma C-reaktív protein szint, a véralvadási rendszer zavarai, endothel diszfunkció) hypothyreosisban is igazolódott. A szív ingerképző és ingerületvezető rendszerén keresztül a pajzsmirigyhormon-hiány bradycardiát, QT megnyúlást és atrioventricularis blokkot eredményez. A myocardium kontraktilitása csökken, systolés és diastolés funkciózavar, a bal kamra izomtömegének növekedése és súlyos esetben pericardialis folyadékgyülem alakul ki.

Az endothel diszfunkció az első lépés az atherosclerosis felé, így ennek kimutatása fontos a cardiovascularis betegségek megelőzésében. Az endothel funkció vizsgálatának egyik elterjedt, nem invazív módja az áramlásmediált vasodilatáció (flow-mediated vasodilatation=FMD) vizsgálata. Ennek alapja az arteria brachialisban létrehozott véráramlás fokozódása, amely nyíró erőt, „shear stress”-t eredményezve fokozott nitrogén-monoxid (NO) termelésre és felszabadulásra serkenti az endothel sejteket. Az NO értágítóként áramlásnövekedést eredményez, melynek nagysága mérhető nagy felbontású ultrahangkészülékkel. Az endothelfunkció nem invazív vizsgálómódszerének elterjedésével

számos vizsgálat kimutatta az FMD csökkenését hypothyreosisban és subclinius hypothyreosisban, mely thyroxin (T_4) kezelés hatására javul.

Az artériák elaszticitásának károsodását az érfali merevséggel vagy artériás “stiffness”-sel lehet jellemezni, mely a cardialis történések független rizikófaktora. Az aorta falának merevsége a szív megnövekedett utóterhelését, csökkent coronaria vérátáramlást eredményez, illetve az artériák falának microvasculáris károsodása az atherogén hatás révén fokozza a cardiovascularis rizikót. Az aorta elaszticitásának meghatározására a systole és diastole alatt mért átmérője használható, párhuzamosan detektált vérnyomásértékekkel vagy a pulzushullám terjedésének analízisével. A centrális artériás stiffness csökkenését igazolták kezeletlen hyperthyreosisban pulzushullám analízisa során. Ezzel szemben más munkacsoport szívultrahangos módszerrel meghatározva az artériás stiffnesst, annak emelkedését tapasztalta hyperthyreosisban, melyet a béta1-receptor gátló kezelés normalizált. A thyreostatikus kezelés is csökkentette az artériás stiffness-t az artéria carotisokban Graves-Basedow kóros betegekben. Manifeszt és subclinius hypothyreosisban emelkedett artériás stiffness mérhető, mely reverzibilis, T_4 kezeléssel csökkenthető.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink során arra kerestük a választ, hogy a DTC miatt gondozott betegekben jelenlevő tartós subclinius hyperthyreosis és az évente iatrogén módon kiváltott rövid hypothyreosis hogyan befolyásolja azokat a vascularis, metabolikus és hemosztázis paramétereket, amelyek kedvezőtlen alakulása hosszú távon a cardiovascularis rizikó fokozódásával járhat. A kérdésekre önkontrollos módszerrel, ugyanazon betegek különböző pajzsmirgyhormon-szintek melletti vizsgálatával kerestük a választ, illetve egészséges euthyreoid kontroll csoport értékeivel végeztünk összehasonlítást. Fő kérdéseink a következők voltak:

1. Változik-e az endothel funkció az arteria brachialis FMD módszerével vizsgálva?
2. Az endothel funkció változása NO mediált-e?
3. Hogyan alakul az aorta falmerevség (stiffness)?
4. Változik-e a bal kamra systolés és diastolés funkciója és a bal kamra izomtömege?
5. Hogyan alakulnak egyes, az atherosclerosis kialakulását befolyásoló lipid- és anyagcsere paraméterek ezekben az állapotokban?

6. Hogyan változnak az érfal állapota és a hemosztázis szempontjából fontos, a közelmúltban rizikófaktoroként azonosított humorális faktorok: homocisztein (Hcys), C-reaktív protein (CRP), fibrinogén, von Willebrand faktor Ag (vWF Ag)?

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Betegek

Huszonnégy, DTC miatt totál thyreoidectomián átesett beteget vontunk be a vizsgálatba (valamennyien nők, életkor 42.4 ± 8.07 év). A vizsgálatban nem vettek részt dohányzó vagy rendszeresen alkoholt fogyasztó betegek. Kizárási kritérium volt még az ischaemias szívbetegség, stroke, szívelégtelenség, hypertonia, diabetes mellitus, vese- vagy májelégtelenség, vagy a DTC-n kívül más daganatos betegség az anamnézisben. A 24 beteg közül huszonegyen a műtétet követő 6 hónapon belül ablatív radiojód (^{131}I) kezelést is kaptak, míg három beteg esetében a radiojód kezelést az 1 éven belül tervezett terhesség miatt későbbre halasztottuk. Az európai és amerikai ajánlások alapján valamennyi beteg a magas- és közepes rizikójú csoportba tartozott, emiatt tartósan szuppresszív T_4 kezelésben részesültek.

A követés részeként a radiojód kezelés után fél évvel (a három, radiojód kezelésben nem részesített beteg esetében a műtét után fél évvel), majd évente TSH-stimulált Tg, valamint egyidejű anti-thyreoglobulin (aTg) meghatározást, nyaki ultrahang-vizsgálatot és ha szükséges volt, egész test ^{131}I SPECT vizsgálatot (WBS) végeztünk. A TSH-stimulált Tg meghatározáshoz a T_4 szedését 4 hétre felfüggesztettük. A 24 betegből négynek volt mérhető (a megengedetthez képest magasabb) Tg értéke ($\text{Tg} > 2 \text{ ug/L}$), ezért esetükben WBS is történt. A négy esetből háromban a magasabb Tg okaként kis maradék pajzsmirigy ábrázolódott a nyakon, emiatt ismételt radiojód kezelést végeztünk. Egy esetben a Tg pozitivitás mellett a WBS során jódot dúsító eltérés nem látszott, és a rendszeres követés során a Tg szint fokozatosan csökkent, majd 2 ug/L alá került.

Kontrollként 22, nemben és korban illesztett egészséges önkéntes vett részt a vizsgálatban, miután esetükben a tünetmentes pajzsmirigybetegség fennállását is kizártuk. Az egyéb kizárási kritériumok a vizsgálati csoportéval megegyezők voltak. Valamennyi vizsgált beteg és kontroll írásos beleegyezését adta a vizsgálatához.

3.2 Módszerek

A betegeket két alkalommal vizsgáltuk: subclínicus hyperthyreosisban és hypothyreosisban. A subclínicus hyperthyreosist 30 ± 21 hét (átlag $\pm$ SD) folyamatos T_4 szedés előzte meg, illetve tartotta fenn; a vérvételre közvetlenül az T_4 megvonás előtt került sor. A négyhetes T_4 -mentes időszak végére kialakult hypothyreosisban újabb vizsgálat következett. Az egészséges kontrollokat egy alkalommal vizsgáltuk.

Laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk a következő paraméterekre: TSH, fT_4 , fT_3 , Tg, aTg, koleszterin, triglicerid, LDL-C, HDL-C, Hcys, CRP, fibrinogén, vWF Ag, NO.

Minden vizsgálat során mértük a vérnyomást, számítottuk a testtömeg-indexet (BMI) és szívtultrahang vizsgálatot végeztünk. Az áramlás-mediált (endothel-függő) és a nitroglycerinre adott (endothel-független) dilatáció meghatározása csak DTC-s betegekben történt, itt az FMD változását önkontrollos vizsgálatban hasonlítottuk össze, míg az aorta tágulékenység és stiffness értékeit egészséges kontroll csoport értékével is összevetettük. A műszeres és képalkotó vizsgálatokat legalább nyolc órás éhezést követően, legalább 10 perc nyugalom biztosítása után végeztük.

3.2.1 A pajzsmirigyműködés és a cardiovascularis rizikó paraméterei

A TSH, fT_4 , fT_3 , Tg, aTg, koleszterin, triglicerid és HDL-C, Hcys, CRP, fibrinogén, vWF Ag vizsgálatok a klinikai gyakorlatban alkalmazott, validált automatákkal történtek. Az LDL-C-t a Friedwald képlet alapján számítottuk.

Az NO szint mérését a széles körben elfogadott plazma metabolitok ($NO = NO_2 + NO_3$) meghatározásával végeztük. Ennek során a fehérjét 100 μ l 35%-os szulfoszalicilsavval precipitáltuk 0.5 ml plazmából és centrifugáltuk (10 perc, 10 000g). Ezután 0.4 ml fehérjementes plazmát réz-szulfáttal aktivált kadmiumgranulumokat tartalmazó kémcsőbe mértünk, ahol lejátszódott az NO_3 redukciója NO_2 -vé. Ebből az oldatból 0.3 ml-t kevertünk össze 0.3 ml Griess reagenssel (1 rész 0.1%-os naftil-etilén-diamid és 1 rész 1%-os szulfanilamid), és ezt 60 °C-os vízfürdőben inkubáltuk 20 percig. A minták abszorbanciáját spektrofotométerrel határoztuk meg. A módszer kalibrációját ismert koncentrációjú $NaNO_2$ oldatokkal végeztük, míg a redukció hatékonyságát a $NaNO_2$ oldatokkal megegyező koncentrációjú $NaNO_3$ oldatokkal ellenőriztük.

3.2.2 A flow-mediált dilatatio (FMD) és a nitrát-mediált dilatatio (NMD) meghatározása

Az endothel funkció vizsgálatára az arteria brachialis áramlásmediált dilatációjának non-invazív módszerét használtuk. Nagy felbontású ultrahangkészülékkel, 7.0 MHz lineáris transzducerrel (Philips Medical System, USA) mértük meg az arteria brachialis reaktív hyperaemiára (endothel-dependens dilatáció=FMD) és nitroglycerinre (endotheltől-független dilatáció=NMD) adott átmérő- és áramlásváltozását.

3.2.3 Aorta tágulékonyság (strain) és az aorta falmerevség (stiffness) mérése

Transthoracalis echocardiográfia során (2,5 MHz transzducer, Philips Medical System, Bothell, USA) M-mód vizsgálat során parasternalis hosszmetsetből végeztük az aorta ascendens systolés (Aos) és diastolés (Aod) átmérőjének meghatározását. Ezzel párhuzamosan a systolés és diastolés vérnyomást monitoroztuk és rögzítettük. Az aorta elasztikus paramétereit (aorta strain és stiffness) a következő egyenletek alapján határoztuk meg:

$$\text{Aorta Strain (\%)} = 100 \times (\text{Aos} - \text{Aod}) / \text{Aod}$$

$$\text{Aorta Stiffness Index [beta]} = \ln (\text{SBP/DBP}) / \text{Aorta Strain}$$

3.2.4 Bal kamra (LV) dimenzióinak meghatározása és a térfogatok számítása

Transthoracalis során a standard metszeteket, véráram- és szöveti Doppler görbéket rögzítettük. M-mód képből mértük a bal kamra végdiastolés (LVDD) és végsystolés (LVDS) átmérőjét, a hátsó fal (PW) végdiastolés vastagságát és az interventriculáris septum (IVS) vastagságát. A fenti adatokból kiszámítható a frakcionális rövidülés (fractional shortening = FS), a bal kamrai ejekciós frakció (EF) és a bal kamrai izomtömeg (LVM). A testfelszínre korrigált LVM értéke az LVM index (LVMI).

3.2.5 Diastolés funkció vizsgálata

Transmitrális Doppler echocardiographiával meghatároztuk a mitralis beáramlás korai (E) és késő diastolés (pitvari) komponens (A) csúcssebességét, ebből számítva az E/A hányadost. Szöveti Doppler (TDI) vizsgálat során a bal kamra több bazális szegmentumában és a mitralis anulus mediális és laterális részén is végeztünk szöveti Doppler méréseket, azonban

statisztikai feldolgozásra a leginkább elterjedt laterális mitralis anulus korai (e') és késői (a') diastolés myocardialis szöveti sebesség értékek kerültek. Meghatároztuk az e'/a' hányadost és a diastolés funkció vizsgálatára érzékenyebb E/e' arányt, mely a bal kamrai végdiastolés töltőnyomásra utal. A nemzetközi ajánlások alapján diastolés diszfunkcióra utal, ha a mitralis anulus laterális részén mért $E/e' > 13$. A fenti határérték alapján egyéni diastolés funkció meghatározására nem került sor, az eredményeket a statisztikai feldolgozás során csak folyamatos változóként értékeltük.

3.2.6 Statisztikai értékelés

A statisztikai értékelés során SAS for Windows 8.2 (Cary Inc, SAS Institute Inc, USA) programcsomagot használtunk. A vizsgált változók leírására az átlag±szórás (SD) értéket adtuk meg. A vizsgált változók normál eloszlásának megfelelően a csoportok közötti összehasonlításra párosított t-próbát használtunk, míg nem normál eloszlású értékek esetén Wilcoxon tesztet. A folytonos változók közötti összefüggés leírására Pearson vagy Spearman korrelációt használtunk. A kontroll, a subclinicus hyperthyreosis és a hypothyreosis csoport összehasonlítására varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk Tukey poszt-hoc teszttel. A triglicerid szintek esetében a normál eloszlás eléréshez log-transzformációt használtunk. Lineáris regressziós analízist alkalmaztunk az FMD változás, az aorta tágulékenység változása és más paraméterek közötti összefüggés leírására. A különböző faktorok független hatását az FMD és aorta stiffness változására többszörös lineáris regresszió-számítással állapítottuk meg. A többváltozós modellben az aorta stiffness változás, illetve az FMD változás szerepelt függő változóként, míg független változóként az ezekkel szignifikáns korrelációt mutató változók szerepeltek. $p < 0.05$ esetén tekintettük az eltéréseket statisztikailag szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1 A pajzsmirigyműködés és a cardiovascularis rizikó paraméterei

Subclinicus hyperthyreosisban alacsony TSH-t mértünk (0.24 ± 0.11 mU/L) normál tartományba eső fT_4 (18.39 ± 2.33 pmol/L) és fT_3 (4.79 ± 0.46 pmol/L) szintekkel. A T_4 4 hetes megvonását követően valamennyi betegnél sikerült elérni a hypothyreosisra jellemző

hormonszinteket: a TSH magas (89.82 ± 29.36 mU/L), az fT_4 (2.1 ± 1.24 pmol/L) és fT_3 (2.0 ± 0.82 pmol/L) alacsony volt.

A vérnyomás nem különbözött szignifikánsan subclinius hyperthyreosisban és hypothyreosisban, és nem különbözött szignifikánsan az egészséges csoporttól sem. Hasonlóan a BMI-ben sem volt szignifikáns különbség összevetve a subclinius hyperthyreosis, hypothyreosis és egészséges kontroll csoport eredményeit.

A koleszterin (7.43 ± 1.23 vs 4.75 ± 1.14 mmol/L), triglicerid (7.43 ± 1.23 vs 4.75 ± 1.14 mmol/L), LDL-C (4.55 ± 1.1 vs 2.7 ± 0.89 mmol/L), Hcys (12.95 ± 4.49 vs 9.62 ± 2.29 umol/L) értékek szignifikánsan magasabbak voltak hypothyreosisban, mint subclinius hyperthyreosisban. A HDL-C szint nem változott számottevően.

A Hcys szint az egészséges csoportban volt a legalacsonyabb (8.67 ± 0.87 umol/L), hypothyreosisban a legmagasabb (12.95 ± 4.49 umol/L), míg subclinius hyperthyreosisban (9.62 ± 2.29 umol/L) a kettő közötti értéket találtunk, az eltérések szignifikánsak voltak. A CRP szintek átlaga mindkét állapotban 3.0 mg/L felett volt (nagy cardiovascularis rizikóról CRP > 3.0 mg/L, kis rizikóról CRP < 1.0 mg/L esetén beszélhetünk); az értékek subclinius hyperthyreosisban szignifikánsan magasabbak voltak (5.55 ± 5.15 vs 4.39 ± 5.16 mg/L). A fibrinogén (4.01 ± 0.84 vs 3.23 ± 0.50 g/L) és a vWF (130.63 ± 29.97 vs 90.09 ± 25.92 %) szint szignifikánsan magasabb volt subclinius hyperthyreosisban a hypothyreosisos állapothoz képest, bár a vWF átlagértékei mindkét állapotban a normál tartományon belül maradtak.

4.2 Az FMD, NMD és NO eredmények önkontrollos vizsgálatban

Hypothyreosisban az FMD szignifikánsan kisebb volt, mint subclinius hyperthyreosisban ($6.79 \pm 4.44\%$ vs $14.37 \pm 8.44\%$), míg a nitroglicerinnre adott válasz között nem volt különbség a két állapotban. Hypothyreosisban a kapott érték éppen meghaladta a kóros érték felső határát, míg subclinius hyperthyreosisban az FMD normál értéket mutatott. Az NMD mindkét állapotban a normál tartományban volt. Az FMD mediátoraként szereplő NO szignifikánsan magasabb volt subclinius hyperthyreosisban a hypothyreosishoz képest (32.34 ± 7.0 umol/L vs 24.56 ± 6.71 umol/L).

4.3 Az aorta strain és stiffness eredményei

Az aorta stiffness hypothyreosisban szignifikánsan magasabb volt az egészséges kontrollok eredményeihez képest (6.04 ± 2.55 vs 3.92 ± 1.84). A két hormonális állapot közül azonban a subclinius hyperthyreosisban mért értékek mutattak kedvezőtlenebb, magasabb

eredményt; az eltérés a hypothyreosishoz képest statisztikailag szignifikáns volt (9.27 ± 4.81 vs 6.04 ± 2.88).

4.4 A bal kamra átmérője és abból számított paraméterek

A M-módban mért értékek (LVDD, LVSD, IVS, PW és FS) és a kétdimenziós vizsgálatok eredményei (LVM, LVMI és LVEF) nem különböztek szignifikánsan a négyhetes thyroxin megvonás után kialakult hypothyreosisban és subclinicus hyperthyreosisban, ha egészséges kontroll csoporttal hasonlítottuk össze.

4.5 Diastolés funkció

E-, A-, és e'-értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak mind subclinicus hyperthyreosisban (60.30 ± 10.53 cm/s vs. 72.12 ± 7.23 cm/s; 43.75 ± 9.37 cm/s vs. 45.23 ± 4.67 cm/s; 5.52 ± 0.89 cm/s vs. 5.96 ± 1.23 cm/s), mind hypothyreosisban (62.98 ± 9.76 cm/s vs. 72.12 ± 7.23 cm/s; 42.71 ± 7.78 cm/s vs. 45.23 ± 4.67 cm/s; 5.78 ± 1.02 cm/s vs. 5.96 ± 1.23 cm/s) az egészséges kontroll csoporthoz képest. Az a'-érték szignifikánsan magasabb volt mindkét dyshormonális állapotban összevetve az egészséges csoporttal (5.48 ± 0.9 cm/s vs. 4.45 ± 1.34 cm/s; 5.08 ± 1.11 cm/s vs. 4.45 ± 1.34 cm/s). Az E/A (1.47 ± 3.67 cm/s vs. 1.59 ± 3.67 cm/s; 1.37 ± 4.16 cm/s vs. 1.59 ± 3.67 cm/s) és e'/a' (1.13 ± 0.98 cm/s vs. 1.34 ± 1.02 cm/s; 1.0 ± 0.14 cm/s vs. 1.34 ± 1.02 cm/s) hányados szignifikánsan kisebb volt hypothyreosisban és subclinicus hyperthyreosisban az egészséges csoporthoz képest; a legalacsonyabb értéket subclinicus hyperthyreosisban kaptuk. Az E/e' meghatározása során mindkét dyshormonális állapotban magasabb értékeket találtunk az egészséges kontroll csoporthoz képest (10.99 ± 1.7 vs 9.85 ± 2.28 ; 10.47 ± 1.0 vs 9.85 ± 2.28). A szívfrekvencia hypothyreosisban alacsonyabb, subclinicus hyperthyreosisban magasabb volt (70.6 ± 6.78 ütés/perc vs. 78.35 ± 7.23 ütés/perc).

4.6 A mért humorális és érfa paraméterek összefüggései

Lineáris regressziós analízist alkalmazva pozitív korrelációt mutattunk ki az FMD változása és az NO ($r=0.67$, $p=0.0006$), a vWF ($r=0.54$, $p=0.005$) és a fibrinogén ($r=0.45$, $p=0.01$) szintek változása között. Nem találtunk kapcsolatot az LDL-C és FMD változása között.

Az fT_4 , fT_3 és TSH változások nem korreláltak az FMD változással (FMD vs. fT_3 $r=-0.14$, $p=0.56$, FMD vs fT_4 $r=-0.18$, $p=0.48$, FMD vs TSH $r=-0.17$, $p=0.52$), a vWF változással

(vWF vs. fT_3 $r=-0.21$, $p=0.55$, vWF vs. fT_4 $r=-0.24$, $p=0.21$, vWF vs. TSH $r=-0.03$, $p=0.78$), és az NO változással (NO vs. fT_3 $r=-0.11$, $p=0.67$, NO vs fT_4 $r=-0.13$, $p=0.45$, NO vs TSH $r=-0.21$, $p=0.21$).

Többszörös lineáris regressziós analízis során az NO, a vWF, a fibrinogén, az fT_4 és az LDL-C szintek, mint független változók kapcsolatának mértéket az FMD változásával határoztuk meg. Az FMD változása a szérum NO és fibrinogén szintjével mutatott független összefüggést.

Lineáris regressziós analízist alkalmazva pozitív korrelációt mutattunk ki az aorta stiffness index változása és a vWF faktor változása ($r=0.61$, $p=0.013$), az fT_4 változása ($r=0.65$, $p=0.01$) és a fibrinogén változása ($r=0.51$, $p=0.01$) között, míg negatív korrelációt mutattunk ki az aorta stiffness és LDL-C változása között ($r= -0.49$, $p=0.01$).

Többszörös lineáris regressziós analízis során a vWF, fibrinogén, fT_4 és LDL-C szintek, mint független változók kapcsolatának mértéket az aorta stiffness változásával határoztuk meg. Az aorta stiffness változása a vWF és fT_4 szintjével mutatott független összefüggést.

5. MEGBESZÉLÉS

A DTC a leggyakoribb endokrin daganat, mely megfelelő kezeléssel gyógyítható. Az ebben szenvedő legtöbb beteg halálát nem az alapbetegsége okozza. A total thyreoidectomiát követően a kezdeti rizikó-besorolástól, majd a radiojód kezelésre adott választól függően szükséges a tartósan, akár élethosszig a thyroxin iatrogen túladagolása. A DTC miatt gondozott betegek egy csoportjában a tumorrecidíva kimutatására évente TSH stimulált Tg szint ellenőrzést kell végezni. Ennek egyik módja, hogy az addig szupressziós dózisban adott T_4 kezelést felfüggesztjük, manifest hypothyreosist hozva létre. Munkám célja a tartós subclinius hyperthyreosis és az átmeneti, de jelentős hormoneltéréssel járó hypothyreosis cardiovascularis hatásának tanulmányozása volt. Ezek az állapotok a DTC miatt gondozott betegekben folyamatosan vagy rendszeresen előfordulnak; a veszélyesebbnek gondolt alapbetegségük tartós remisszióban tartása céljából tudatosan idézzük elő őket.

A DTC miatt gondozott betegekben rövid idejű iatrogen hypothyreosisban és exogén subclinius hyperthyreosisban meghatároztuk az endothel funkciót FMD módszerrel, ezzel összefüggésben mértük az NO szintet, valamint a véralvadási rendszer működésére utaló fibrinogént és vWF-t; utóbbi az endothel funkció és -sérülés markere is. A metabolikus paraméterek, az aorta stiffness, és a szív systolés- és diastolés funkciójának meghatározásával további releváns paraméterek összehasonlítására nyílt lehetőségünk. A potenciálisan zavaró

betegségben és állapotokban szenvedőket a vizsgálatba nem vontuk be. A paramétereket ugyanazon betegnél, két különböző időpontban, két különböző funkcionális pajzsmirigy állapotban hasonlítottuk össze önkontrollos vizsgálatban; így a subclínicus hyperthyreosistról és a hypothyreosistról jobban összehasonlítható adatokat nyertünk. A szívultrahang vizsgálattal nyert paramétereket egészséges kontrollok értékeivel is összevetettük.

Az FMD vizsgálati módszer alkalmas az atherosclerosis korai stádiumának, az endothel diszfunkciónak a kimutatására. Az irodalmi adatokkal összhangban vizsgálatunkban a rövid ideig tartó, iatrogen hypothyreosisban szignifikánsan rosszabb FMD értéket mértünk, mint subclínicus hyperthyreosisban. Korábbi vizsgálatok egybehangzóan kóros FMD-t mutattak ki hypothyreosisban és subclínicus hypothyreosisban, de hyperthyreosisban és subclínicus hyperthyreosisban megoszlanak a vélemények az FMD alakulásáról. Manifeszt hyperthyreosisban egyértelműen nő az FMD, de subclínicus hyperthyreosisban, ezen belül T_4 kezelés mellett kialakuló iatrogén eltérésben kóros értékeket mutattak ki néhány vizsgálatban. A különböző hormonális állapotokban a FMD-vel megegyező irányban változtak az NO szintek, mely központi szerepet játszik az FMD mechanizmusában. Lineáris regressziós vizsgálatban az FMD változása az NO szinttel mutatott független összefüggést. Az FMD, NO és a pajzsmirigyhormonok változása között nem találtunk szignifikáns összefüggést.

Míg FMD-vel az endothel funkció, addig az aorta stiffness-szel az egész érfal viselkedése vizsgálható, mely szintén szoros összefüggést mutat a cardiovascularis rizikóval. Vizsgálatunkban az aorta echocardiographiával mért systolés és diastolés átmérőiből meghatározott érfali stiffness subclínicus hyperthyreosisban volt a legmagasabb, tehát legkedvezőtlenebb, összevetve hypothyreosisal és az egészséges kontroll csoport eredményével.

Hyperthyreosisban az artériás stiffness alakulásáról a rendelkezésre álló irodalmi adatok ellentmondásosak. Exogén subclínicus hyperthyreosisban Shargorodsky és munkatársai csökkent elaszticitást mutattak ki a kis és nagy artériákban, mellyel saját vizsgálatunk eredménye is összecseng. Normál esetben a bal kamrai ejekció eredményeként az aorta ascendensben kialakuló primer pulzusnyomás-hullám végigfut az aortán, majd visszaverődik az aorta bifurkáció magasságából, és még a systole ideje alatt visszatér az aorta gyökbe, ahol reflektált hullám formájában ráakódik a primer hullámra. Ebből meghatározható egy augmentációs index, mely minél nagyobb, annál nagyobb az érfal merevség. Palmieri és munkatársai azzal magyarázták az artériás stiffness emelkedését hyperthyreosisban, hogy a magasabb szívfrekvencia következtében a rezisztenciaereken előrehaladó pulzushullám hamarabb verődik vissza a systole alatt és így egy magasabb primer hullámra rakódik rá. A

bisoprolol kezelés (β 1-adrenerg bloká) feltehetőleg a szívfrekvencia csökkentésével csökkentette az artériás stiffnesst. Hypothyreosisban mások eredményeihez hasonlóan emelkedett stiffnesst találtunk az egészséges csoporthoz képest, de ez nem volt olyan nagy mértékű, mint subclinius hyperthyreosisban.

A pajzsmirigyhormonoknak számos direkt és indirekt hatása van az érfalra, ezen belül külön az endothelre és külön az erek simaizomzatára is. A pajzsmirigyhormonok mindkét helyen non-genomikus úton is aktiválják a NO-szintáz, vasodilatációt eredményezve. Míg a pajzsmirigyhormonok a vascularis rezisztenciát csökkentik, addig ezek hiánya éppen ellenkező hatást vált ki, növelve az artériás stiffnesst. Súlyos hypothyreosisban az érfal myxoedemája is szerepet játszhat a stiffness emelkedésében. Adataink alapján mind a hypothyreosis, mind a iatrogén subclinius hyperthyreosis megnövekedett stiffnesst eredményez, egybehangzóan az irodalmi adatokkal. Más vizsgálathoz hasonlóan eredményeink is azt mutatják, hogy a hormonszint változás pozitív korrelációt mutatott az aorta tágulékonyságának változásával, és annak független meghatározójának bizonyult. Subclinius hyperthyreosisban az aorta tágulékonyság csökkenését mértük, míg az FMD jobb értéket mutatott hypothyreosishoz képest. Míg az aorta tágulékonyság változását egy krónikusan fennálló hatás hozza létre, mely az egész érfalat érinti, addig az FMD egy akut hatást mér, melynek alapja az endothelium működése. Így előfordulhat, hogy az érfali stiffness már emelkedik, de az endothel működése megfelelő.

Hasonlóan az aortafal tágulékonyságához, a diastolés funkció mind subclinius hyperthyreosisban, mind hypothyreosisban alacsonyabb volt, mint az egészséges kontroll csoportban; a legrosszabb diastolés funkciót subclinius hyperthyreosisban észleltük. Korábbi vizsgálatok már kimutatták DTC miatti szupressziós dózisú T_4 adagolás mellett a diastolés funkció romlását egészségesekhez képest; a vizsgálatok egy részében a bal kamra izomtömegének növekedését hozták összefüggésbe ezzel a változással. Egy korábbi vizsgálathoz hasonlóan azonban mi sem találtunk nagyobb bal kamrai izomtömeget subclinius hyperthyreosisban, és nem mértünk szignifikáns eltérést a két dyshormonális állapotban. Utóbbinak elsősorban az lehet a magyarázata, hogy a bal kamra tömeg számításánál alkalmazott 2D vezérelt M-mód ilyen rövid távon nem tud érdemi változást kimutatni.

A stiffness és a diastolés funkció meghatározásakor kapott eredmények alapján feltételezzük, hogy a négy hetes T_4 megvonás nem elegendő, hogy szöveti szinten a súlyos hypothyreosisra jellemző eltérések teljes mértékben kialakuljanak; ez magyarázhatja a relatíve kedvezőbb eredményeket hypothyreosisban. A subclinius hyperthyreosis kedvezőtlen hatásai

azonban tartósan, hónapokig fennállnak, ezért a DTC-s betegek szempontjából ezek az eltérések fontosabbak.

A cardiovascularis morbiditást és mortalitást meghatározó atherothrombosis kialakulásában a véralvadási rendszer prothromboticus eltérései fontos szerepet játszanak. A vWF és a fibrinogén, mint a cardiovascularis rizikóval összefüggő véralvadási faktorok vizsgálata során a hypothyreosishoz képest szignifikánsan emelkedett ezen véralvadási paraméterek szintje T_4 kezelés mellett. Az általunk vizsgált hemosztázis paraméterek változásai pozitív összefüggést mutattak az FMD- és aorta stiffness változásával. Ez ellentmond annak az ismert irodalmi adatnak, hogy az NO, mint az FMD mediátora a vWF felszabadulására gátló hatást fejt ki, így az FMD és vWF szintje között inverz összefüggést kellett volna kapnunk. Ugyanakkor a pajzsmirigyhormonok prothrombotikus hatása részben a vWF szint emelkedésében nyilvánul meg. Vizsgálatunkban, mások eredményéhez hasonlóan azonban a vWF nem korrelált a fT_4 -gyel. Ez utóbbi arra utal, hogy az fT_4 önmagában nem játszik szerepet a vWF szintjének meghatározásában, tehát nem befolyásolja annak szintézisét és metabolizmusát az endothelben. Így a vWF szintjét két ellentétes hatás eredője határozhatja meg. T_4 hatására az endothelfunkció jelentős javulása mutatható ki FMD vizsgálattal, és ezzel párhuzamosan nő az NO koncentráció és rendeződik a kóros lipidprofil; mindezek a cardiovascularis kockázat csökkenése irányában hatnak, és nagy valószínűséggel kompenzálják a magasabb fibrinogén szint és vWF szint kedvezőtlen vascularis hatását. Míg a vWF az aorta stiffnessnek, addig a fibrinogén az FMD-nek volt a független meghatározója regressziós analízis során.

Egyéb ismert cardiovascularis rizikófaktorok közül a vártak megfelelően atherogén lipidprofilt és magasabb homocisztein-szintet találtunk hypothyreosisban. Subclínicus hyperthyreosisban és hypothyreosisban is „low-grade” gyulladást detektáltunk más vizsgálatokhoz hasonlóan. Az érfali gyulladás a kollagén és elasztin degradációját eredményezi, megváltozik a proteoglycánok összetétele és az érfal hidratációja, mely az erek mediájának kalcifikációjához, ezen keresztül a stiffness növekedéséhez vezet.

Vizsgálataink további adatot szolgáltatnak a subclínicus hyperthyreosis cardiovascularis kockázatot növelő hatásához. Eredményeink bizonyítják, hogy a DTC miatt gondozott betegek mind a tartós thyroxin szuppresszió, mind a rövid ideig tartó hypothyreosis során ki vannak téve a fokozott cardiovascularis kockázatot kialakító eltéréseknek. Ez különösen a hosszú ideig fenntartott subclínicus hyperthyreosis esetén lehet fontos, mivel társbetegségek esetén fokozódhat a cardiovascularis morbiditás és mortalitás. Ezért fontos, hogy a DTC miatt kezelt betegek megfelelő rizikóbesorolása időben megtörténjen, és a reklassifikációt

követően határozzuk meg a szükséges thyroxin szupresszió mértékét és idejét, figyelembe véve a tumorrecidíva kockázatát és a beteg társuló betegségeit is.

6. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Meghatároztuk az FMD-t subclinicus hyperthyreosisban és manifest hypothyreosisban. Eredményeink alapján a négy hetes T₄ elhagyás után, manifest hypothyreosisban rosszabb FMD értéket mértünk, mint subclinicus hyperthyreosisban.

Az FMD-vel pozitív korrelációt mutatott az NO értéke mindkét hormonális állapotban és az NO változása független meghatározója volt az FMD változásának.

Az aorta falmerevség (stiffness) meghatározása során mind subclinicus hyperthyreosisban, mind rövid ideig tartó, manifest hypothyreosisban rosszabb stiffness eredményt találtunk az egészséges kontrollokhoz képest. A fT₄ változás pozitív korrelációt mutatott a stiffness változásával. A két hormonális állapot közül a subclinicus hyperthyreosis mutatott kedvezőtlenebb eredményt. Feltételezzük, hogy a négy hetes T₄ megvonás nem elegendő, hogy szöveti szinten a súlyos hypothyreosisra jellemző eltérések teljes mértékben kialakuljanak, mely esetleg magyarázza a relatíve kedvezőbb eredményeket hypothyreosisban.

A bal kamra dimenzióinak meghatározása során a bal kamra izomtömegében és a systolés funkcióban nem találtunk különbséget a két csoportban és ez nem különbözött az egészséges kontroll csoport eredményeitől. A diastolés funkció csökkenése mind hypothyreosisban, mind subclinicus hyperthyreosisban kimutatható volt. Hasonlóan a stiffness-hez, subclinicus hyperthyreosisban kaptunk kedvezőtlenebb eredményt.

A metabolikus paraméterek közül a vártak megfelelően atherogén lipidprofilot találtunk manifest hypothyreosisban. Az LDL-C azonban nem mutatott összefüggést az FMD-vel. Ez arra utal, hogy nem a kóros lipidprofil útján romlik az FMD hypothyreosisban. Az LDL-C negatívan korrelált a stiffness-szel.

A cardiovascularis rizikót fokozó „újabb” rizikófaktorok meghatározása során mindkét vizsgált hormonális állapotban a magas rizikót jelentő 3 mg/L fölötti CRP szintet észleltünk. A low-grade gyulladás szerepet játszhat az aorta stiffness kedvezőtlen alakulásában. A homocisztein-szint hypothyreosisban volt a legmagasabb.

A fibrinogén és vWF szint subclinicus hyperthyreosisban magasabb volt a hypothyreosishoz és egészséges kontrollokhoz képest, de mindkét hormonális állapotban a

normál tartományban maradt. A fibrinogén az FMD, míg a vWF a stiffness független meghatározója volt.

Subclinicus hyperthyreosisban igazoltuk a prothrombotikus hatást, az endothelsérülést jelző wWF-szint emelkedését, ugyanakkor ebben az állapotban az endothelfunkció jelentős javulása mutatható ki FMD vizsgálattal. Így két ellentétesen ható mechanizmus egymást kompenzálja az endothelen.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálával tartozom témavezetőmnek, Nagy Endre professzor úrnak, hogy orvostanhallgató korom óta kitartóan támogatja és irányítja tudományos munkámat. Köszönöm, hogy tanítványaként endokrinológus vált belőlem.

Köszönöm Jenei Zoltán tanár úrnak, hogy bevezetett a kardiológiai diagnosztikába, hálás vagyok az ultrahang vizsgálatok tervezésében és elvégzésében, az adatok elemzésében és a cikkek megírásban nyújtott segítségéért.

Köszönöm Paragh György professzor úrnak és Kakuk György professzor úrnak, hogy lehetővé tették számomra, hogy munkámat klinikájukon végezhessem.

Köszönöm a segítséget társszerzőimnek, valamint az Endokrin Tanszék és a Belgyógyászati Intézet A Épület Kutatólaboratórium azon munkatársainak, akik segítettek munkámat. Külön köszönöm Erdei Annamária baráti támogatását, Katkó Mónika biztatását.

Köszönöm férjem megértését és gyermekeim türelmét.

8. FÜGGELÉK

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Készült a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 "A magyar gazdaság versenyképességének növelése a lakosság egészségi állapotát javító népegészségügyi intervenciók célcsoportjainak és tartalmának azonosítása révén" című projekt támogatásával.

9. A KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁR ÁLTAL HITELESÍTETT PUBLIKÁCIÓS LISTA



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/14/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Gazdag Annamária
Neptun kód: CHWYXS
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10034316

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

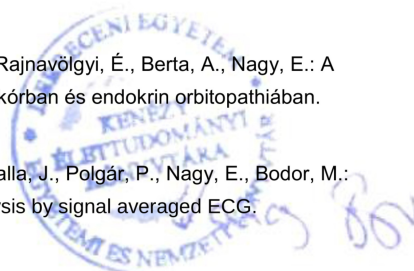
1. Gazdag, A., Nagy, E., Erdei, A., Bodor, M., Berta, E., Szabó, Z., Jenei, Z.: Aortic stiffness and left ventricular function in patients with differentiated thyroid cancer.
J. Endocrinol. Invest. 38 (2), 133-142, 2015.
IF: 1.994
2. Gazdag, A., Nagy, E., Burman, K. D., Paragh, G., Jenei, Z.: Improved endothelial function and lipid profile compensate for impaired hemostatic and inflammatory status in iatrogenic chronic subclinical hyperthyroidism of thyroid cancer patients on L-t4 therapy.
Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 118 (6), 381-387, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1224156>
IF: 1.826





További közlemények

3. Erdei, A., Steiber, Z., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Szász, R., Szántó, A., Ujhelyi, B., Barna, S., Berényi, E., Nagy, E.: Az endokrin orbitopathia differenciáldiagnosztikája.
Orvosi Hetilap. 157 (8), 310-315, 2016.
IF: 0.349
4. Erdei, A., Gazdag, A., Katkó, M., Bodor, M., Sira, L., Boda, J., Juhász, M., Leövey, A., Nagy, E.:
Az endokrin orbitopathia patogenezise - amit tudunk és amit feltételezünk.
Magyar Belorv. Arch. 69, 93-97, 2016.
5. Galgóczi, E., Jeney, F., Gazdag, A., Erdei, A., Katkó, M., M. Nagy, D., Ujhelyi, B., Steiber, Z.,
Győry, F., Berta, E., Nagy, E.: Cell density dependent stimulation of PAI-1 and hyaluronan
synthesis by TGF- β in orbital fibroblasts.
J. Endocrinol. 229 (2), 187-196, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-15-0524>
IF: 4.706
6. Erdei, A., Paragh, G., Kovács, P., Karányi, Z., Berényi, E., Galuska, L., Lenkey, Á., Szabados, L.,
Győry, F., Ujhelyi, B., Berta, A., Boda, J., Berta, E., Bodor, M., Gazdag, A., Nagy, E.: Rapid
response to and long-term effectiveness of anti-CD20 antibody in conventional therapy
resistant Graves' orbitopathy: a five-year follow-up study.
Autoimmunity. 47 (8), 548-555, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2014.939266>
IF: 2.714
7. Erdei, A., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Katkó, M., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Győry, F.,
Urbancsek, H., Barna, S., Galuska, L., Nagy, E.: Új lehetőségek az endokrin orbitopathia
kezelésében.
Orvosi Hetilap. 155 (33), 1295-1300, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29963>
8. Erdei, A., Paragh, G., Gazdag, A., Bodor, M., Boda, J., Nagy, E.: Gyógyszer-indukált
hyperthyreosisok.
Metabolizmus. 11 (5), 340-342, 2013.
9. Ujhelyi, B., Gogolák, P., Gazdag, A., Erdei, A., Balázs, E., Rajnavölgyi, É., Berta, A., Nagy, E.: A
könny citokintartalmának változása Graves-Basedow kórban és endokrin orbitopathiában.
Magyar Belorv. Arch. 65, 298-303, 2012.
10. Berta, E., Erdei, A., Cseke, B., Gazdag, A., Paragh, G., Balla, J., Polgár, P., Nagy, E., Bodor, M.:
Evaluation of the metabolic changes during hemodialysis by signal averaged ECG.
Pharmazie. 67 (5), 380-383, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1691/ph.2012.1692>
IF: 0.962





11. Gazdag, A., Nagy, E., Jenei, Z.: Az endothelfunkció változása hypothyreosisban és szubklinikus hyperthyreosisban.
Magy. Belorv. Arch. 62 (5), 377-383, 2009.
12. Molnár, Z., Szabó, Z., Gazdag, A., Jenei, K., Jakab, A., Mezősi, E., Lenkey, Á., Boda, J., Varga, E., Karányi, Z., Major, T., Nagy, E.: Pajzsmirigy és graviditás: a laboratóriumi paraméterek változása egészséges nőkben.
Magyar Belorv. Arch. 59 (2), 114-119, 2006.
13. Győry, F., Mezősi, E., Szakáll, S., Bajnok, L., Varga, E., Borbély, A., Gazdag, A., Juhász, I., Lukács, G., Nagy, E.: Establishment of the hu-PBL-SCID mouse model for the investigation of thyroid cancer.
Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 113 (7), 359-364, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-865740>
IF: 1.367

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 13,918

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
3,82

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.01.15.

