

Hypocortisolaemia and glucocorticoid resistance in critically ill dogs

Literature review

Csőndes Judit^{1*}
Kiss Gergely²
Máthé Ákos²
Vajdovich Péter¹

J. Csőndes^{1*}
G. Kiss²
Á. Máthé²
P. Vajdovich¹

1. Állatorvostudományi Egyetem
Kórleletani és Onkológiai Tanszék
H-1078 Budapest, István utca 2.

* e-mail: juditcsonges@gmail.com

2. Állatorvostudományi Egyetem
Belgyógyászati Tanszék és Klinika

Hypocortisolaemia és glükokortikoid-rezisztencia kritikus állapotú kutyákban

Irodalmi összefoglaló

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányukban összefoglalják a kritikus állapotú betegek adrenális válaszreakciójával kapcsolatos humán és állatorvosi ismereteket, ill. bemutatják a kritikus állapotú kutyákban kialakuló átmeneti hypocortisolaemia szindrómát. A szerzők a kórképpel kapcsolatos jelenlegi ismereteket gyűjtötték össze, figyelembe véve a feltételezett oktant, a labordiagnosztikai és klinikai jellemzőket, valamint a jelenleg javasolható gyógykezelési irányelvet. A közlemény tárgyalja továbbá a kritikus állapotú kutyában kialakuló glükokortikoid rezisztencia lehetséges oktanát is.

SUMMARY

Background: Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal- (HPA-) axis and the sympathetic nervous system are essentially involved in the acute phase response in critically ill patients. Inadequate elevation of endogenous cortisol level and/or impaired glucocorticoid sensitivity of target cells could contribute to unfavourable disease outcome. The pathomechanism of abnormal stress response is complex. All levels of the HPA-axis could be affected, including the peripheral target tissues. Glucocorticoid resistance is a pivotal question in human medicine, but we have limited knowledge about glucocorticoid sensitivity in dogs with various inflammatory and neoplastic disorders. Identification and treatment of patients with altered stress response are serious challenges to clinicians, even in human medicine.

Objectives: Summarize the current knowledge about critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in dogs focusing on pathogenesis, clinical and laboratory features. Brief review of the molecular background of glucocorticoid resistance in human beings and in canine patients is also discussed.

Materials and Methods: Review articles, guidelines and case reports were studied from different scientific online databases and journals. Main keywords used for searches: dog, critical illness, hypocortisolaemia, cortisol resistance, glucocorticoid receptor.

Results and Discussion: Determining the adrenal reverse capacity is a valuable additional test beyond the basic physical and laboratory examinations in critically ill dogs, for better estimation of the disease outcome. Examination of the glucocorticoid receptor profile on target cells is necessary to understand the phenomenon of peripheral glucocorticoid resistance in critically ill canine patients.

KISÁLLAT

KRITIKUS ÁLLAPOT

A kritikus állapot kialakulásához leggyakrabban az ún. szisztémás gyulladással válaszreakció vezet

A kritikus állapotú beteg korai felismerése és megfelelő intenzív terápiás ellátásának megkezdése elengedhetetlenül fontos a páciens túlélése szempontjából. A kritikus állapot kialakulásához leggyakrabban szeptikus vagy nem szeptikus oktanú ún. szisztémás gyulladással válaszreakció (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) vezet (11, 54). A szeptikus állapot a kórokozók vagy azok toxinjainak a szisztémás vérkeringésbe való bejutása és a szervezet erre adott dinamikus és összetett válaszában következtében alakul ki (8, 47). A SIRS nem fertőző oktanú, de a gyulladást előidéző citokinek nagyarányú felszabadulásával járó állapotok (pl. sebészeti beavatkozás, trauma, szöveti elhalás, hasnyálmirigy-gyulladás, immunmediált kórképek) velejárója is lehet (1, 10, 47). A citokinek kis molekulatömegű fehérjék, amelyek részt vesznek az egyes immunfolyamatok aktiválásában és lejátszódásában. A gyulladást előidéző citokinek közé tartoznak a tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α), egyes interleukinek (IL-1, IL-6, IL-12) és az interferon gamma (IFN- γ). A legfontosabb gyulladáscsökkentő citokinek pedig az IL-10, a transforming growth factor béta (TGF- β) és az IL-4 (3, 10, 47). A SIRS ezen szabályozó folyamatok egyensúlyzavarának következménye (10, 11). A vértágulat és a kapillárisok átteresztőképességének fokozódása, a hemosztázis zavara (pl. disszeminált intravasculáris coagulopathia), a veleszületett és szerzett immunitás nem megfelelő működése, a neuroendokrin rendszer aktiválódása, valamint az intermedier anyagcsere megváltozott működése is hozzájárulnak a kritikus állapot kialakulásához (11, 47). A szepszis, ill. a SIRS szövődményei az ún. sokszervi működészavar szindróma (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), valamint szisztémás vérnyomásesés is lehetnek (1, 35). A szepszisben, ill. a SIRS-ben szenvedő betegek állapota kritikus, a halálozási arány még intenzív terápiás ellátás ellenére is jellemzően nagy (47, 53).

A kritikus állapotú kutyák felismerését számos pontrendszer segíti elő

A kritikus állapotú kutyák felismerését számos pontrendszer segíti elő (1. táblázat). A SIRS-kritériumrendszer (11) alkalmazásával az alapbetegség oktanától függetlenül kialakuló szisztémás gyulladással válaszreakcióban szenvedő beteget lehet klinikai körülmények között egyszerűen és gyorsan beazonosítani. Az APPLE-pontrendszer (Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation) (19) rövidített változata az intenzív osztályon elhelyezett kutyák betegség súlyossági indexét határozza meg és a mortalitási kockázatot segíti megjósolni négy laboratóriumi paraméter (vérlemezkeszám, albuminszint, glükóz- és laktátkoncentráció) eltérését és a tudatállapot szintjének megváltozását alapul véve. A SOFA-érték (Sequential Organ Failure Assessment) a kritikus állapotú kutyák (több)szervi (légzés, primer hemosztázis, keringés, májműködés, vesefunkció, központi idegrendszer) működészavarának súlyosságát osztályozza, és a kapott érték alapján jelzi a betegség valószínű kimenetelét (42). Az SPI2-indexszám (Survival Predictor Index) (56) egy összetett algoritmus alapján tájékoztat a túlélés valószínűségéről. Ehhez a kritikus állapotú kutya artériás középnyomás értékét, légzésszámát, kreatinin- és albuminkoncentrációját, életkorát és betegségének típusát veszi figyelembe. Minél nagyobb az indexszám értéke, annál valószínűbb a betegség kedvező kimenetele.

HORMONÁLIS VÁLTOZÁSOK A KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEKBEN

A kritikus állapotú betegekben tapasztalt hormonális eltérések összetettek és csaknem minden endokrin szerv működését érintik (13, 43, 54). Általánosan ismert endokrin változás az ún. sick euthyroid szindróma (sick euthyroid syndrome, SES), amely heveny vagy idült szisztémás betegségben szenvedő

TÁBLÁZAT. A kritikus állapotú kutyák felismerését segítő klinikai pontrendszerek**TABLE.** Scoring systems for identification of critically ill dogs

Pontrendszer	Paraméter	Érték
SIRS-kritériumok 4-ből 2-nek kell teljesülnie (DE LAFORCADE, 2009)		
	testhőmérséklet	< 38 °C vagy > 39 °C
	érverésszám	> 120/perc
	légzésszám	> 20/perc
	fehérvérsejtszám, ill. neutrophil stab alakok aránya	< 6 G/l vagy > 16 G/l > 3%
APPLE_{fast} pontrendszer 1-50 pont, pontszám fordítottan arányos a túlélés esélyével (HAYES et al., 2010)		
	vérglükóz-koncentráció	< 4,6 mmol/l → 7 pont 4,6–5,6 mmol/l → 8 pont 5,7–9 mmol/l → 9 pont 9,1–15,0 mmol/l → 10 pont > 15,0 mmol/l → 0 pont
	albuminszint	26 g/l → 8 pont 26–30 g/l → 7 pont 31–32 g/l → 6 pont 33–35 g/l → 0 pont > 35 g/l → 2 pont
	laktátkoncentráció	< 2 mmol/l → 0 pont 2–8 mmol/l → 4 pont 8–10 mmol/l → 8 pont > 10 mmol/l → 12 pont
	vérlemezkeszám	< 151 G/l → 5 pont 151–200 G/l → 6 pont 201–260 G/l → 3 pont 261–420 G/l → 0 pont > 420 G/l → 1 pont
	tudatállapot	fiziológiás → 0 pont lábon van, bágyadt/tompult → 4 pont csak segítséggel állítható lábra, bágyadt/tompult → 6 pont nem állítható lábra, de külső ingerekre reagál → 7 pont nem állítható lábra, és külső ingerekre sem reagál → 14 pont
SPI2-indexszám 0,00–1,00 (1,00 = 100% túlélési valószínűség) (WHITTEMORE et al., 2011)		
	SPI2-indexszám $= \frac{e^{\text{logitP}}}{(1 + e^{\text{logitP}})}$	logitP = 0,3273 + (0,0108 × artériás középnyomás) – (0,0102 × légzésszám) – (0,2183 × kreatinin) + (0,0164 × Ht) + (0,3553 × albumin) – (0,1184 × életév) – [0,8069 × belgyógyászati (1) vagy sebészeti (0) kórkép]

**Akutfázis-reakció
során megemelkedik
a vérplazma
kortizolszintje**

euthyreoid páciens pajzsmirigy-hormonszintjeiben, ill. a pajzsmirigy működését vizsgáló funkcionális tesztekre adott válaszában okoz eltéréseket (13, 46, 54). A csökkent ösztiroxin-koncentráció prognosztikai mutatóként használható a kritikus állapotú kutyák túlélési esélyének meghatározására (44, 45).

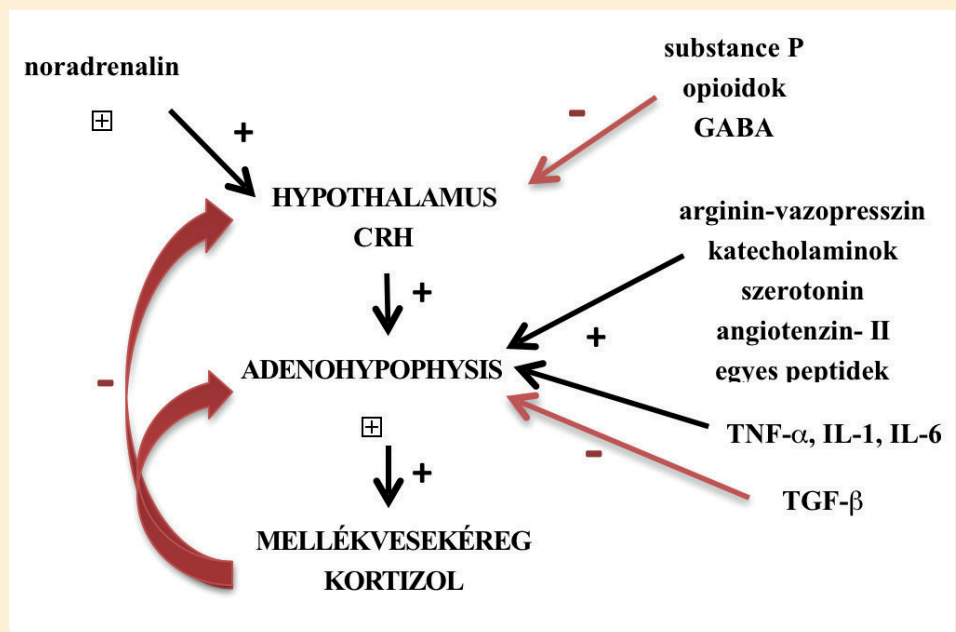
A kortizol az akutfázis-reakció alapvető endokrin mediátora (40). A fokozott ACTH-termelés és -elválasztás következtében megemelkedik a vérplazma kortizolszintje, valamint csökken a kortizolszállító fehérjék koncentrációja, így a keringésben a kortizol biológiailag aktív, ún. szabad frakciójának aránya megemelkedik (12, 27). A kortizol közvetlenül befolyásolja a catecholamin-termelést és az adrenerg receptor funkciót, így kortizol(hatás) hiányában szisztémás vérnyomásesés alakul ki (8, 13). A hypercortisolaemia és a célsejtek fokozott kortizolérzékenységének célja a vérkeringés stabilitásának megőrzése és a gyulladásos folyamatok mérséklése (1, 13, 54). A megfelelő stressz-válaszreakció lényegi eleme a kritikus állapotú betegek túlélésének (5, 12).

A hypothalamus-hypophysis-mellékvese- (HHM-) tengely aktiválódása összetett hatások eredménye (1. ábra). A noradrenalin és a szerotonin serkenti, míg a substance P, az opioidok és a GABA blokkolják a CRH (corticotrop releasing hormone) elválasztódását a hypothalamusban. Egyes proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1, IL-6) is befolyásolják a CRH-elválasztást. Az ACTH-elválasztást a CRH és az AVP (arginin-vazopresszin) serkenti, ill. a catecholaminok, az angiotenzin-II, a szerotonin és egyéb peptidok (pl. vasoactive intestinal polypeptid) is fokozzák. Fiziológias körülmények között a TNF- α , IL-1, IL-6 serkenti, a TGF- β pedig gátolja az ACTH termelődését és elválasztódását. A glükokortikoidok (GLK) maguk is gátló hatásúak a visszacsatolási folyamatok révén mind az ACTH-, mind a CRH-termelésre és elválasztásra (12, 27, 34, 38).

A kritikus állapotban tapasztalható hypercortisolaemia referenciatartománya még nem határozták meg (27, 39, 40). Humán vizsgálatok alapján, amennyiben a súlyos állapotban lévő beteg alap kortizolszintje > 938 nmol/l, az megfelelő mellékvese-működésre utal, míg < 414 nmol/l kortizolérték esetén az mellékvese-elégtelenség fennállása nagyon valószínű. A 414–938 nmol/l között mért alap kortizolszint esetén az adrenalis válaszkészség megítélésére további tesztek elvégzése javasolt (13).

1. ÁBRA. A hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely működését befolyásoló hatások

FIGURE 1. Effect of stimulating and suppressive factors on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis



SWEENEY és mtsai (2010) az intenzív terápiás beavatkozások (fentanil-midazolam-medetomidin kombinációval fenntartott szedáció, légcsőtubuson keresztül végzett gépi lélegeztetés) hatását vizsgálták egészséges kutyák mellékvese-működésére (49). Az első 24 órában mind az alap, mind a stimulált kortizolkoncentrációk emelkedettek voltak a kontrollcsoport értékeihez képest, de 24 óra után már nem volt szignifikáns különbség a két csoport kortizolértékei között. Az ACTH-stimulációs tesztet 5 µg/kg, valamint 1 µg/állat ACTH iv. beadásával is elvégezték, és nem tapasztaltak szignifikáns különbséget a kétféle dózis hatása között. A 24 órán túli különbség eltűnése a kezelt és a kezeletlen egészséges kutyák kortizolszintjei között magyarázható egyrészt azzal, hogy a kezdeti stresszhatás elmúltával és a megfelelő analgesia-szedáció fenntartása mellett gyulladásos folyamat hiányában nem volt újabb HHM-tengelyt érő stimulus. Másrészt lehetséges, hogy az alkalmazott altató-nyugtatók és fájdalomcsillapítók negatívan befolyásolták a HHM-tengely működését. Egy másik tanulmány egészséges beagle kutyákban a kortizolszint növekedését mutatta ki hipertóniás sóoldat (10% NaCl 5 ml/kg) bolusban történő intravénás beadását követően, ugyanakkor 0,9% NaCl infúziós oldat és HAES-kolloidoldat adagolása után ezt nem tapasztalták (15).

Számos gyógyszer hatással van a HHM-tengely működésére

Az etomidát és a dexmedetomidin közvetlenül gátolja a kortizolszintézist, de más gyógyszerekről is igazolták már, hogy a HHM-tengely működését befolyásolják, így pl. a fentanil csökkenti az ACTH-szintet (13, 38, 43). Egyes gyógyszerek (pl. antiepileptikumok, ciklosporin, klaritromicin) emberben igazoltan fokozzák a kortizol-anyagcserét (38).

A kritikus állapotú beteg megváltozott adrenalis válaszreakciója tehát nemcsak az alapbetegség, hanem a terápiás beavatkozások következménye is lehet (7, 27).

A humán szakirodalmi adatok meglehetősen ellentmondásosak a kritikus állapotú beteg alap kortizolszintje és a betegség kimenetele közötti összefüggés tekintetében. Egyes tanulmányok pozitív összefüggést találtak a hypercortisolaemia mértéke és a túlélés valószínűsége között, míg más vizsgálatok ellentétes kapcsolatot mutattak ki az emelkedett kortizolszint és a betegség kimenetele között (14, 29, 39). A kortizolszint és a betegség kimenetele közötti lehetséges összefüggést már kutyákban is vizsgálták klinikai körülmények között. *Babesia canis rossi*-val fertőzött kutyák közül a nem túlélők medián alap kortizol- és ACTH-szintje szignifikánsan nagyobb volt, mint a túlélőké (46).

KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEK ÁTMENETI GLÜKOKORTIKOID-ELÉGTELENSÉGE

A „critical illness-related corticosteroid insufficiency” (CIRCI) kórképnek jelenleg nincs általánosan elfogadott magyar nyelvű elnevezése. A humán nevezéktan korábban az ún. relatív adrenalis elégtelenség kifejezést használta a vazopresszor-rezisztens hipotenzív széptikus betegek jellemzésére (12, 26). A CIRCI azonban nemcsak a mellékvesék elégtelen kortizoltermelését jelentheti, hanem a kortizol csökkent hatását a célsejteken (glükokortikoid-rezisztencia) is (7, 26). Ugyanakkor, az elégtelen kortizoltermelés nem jelent feltétlenül abszolút értelemben vett hypocortisolaemiát, hanem a betegben zajló gyulladásos folyamat megfelelő szabályozásához nem elégséges mennyiségű kortizol jelenlétét a szervezetben (5, 12, 35, 37, 49). A CIRCI több szempontból különbözik a hypoadrenocorticismustól (Addison-betegség). Egyfelől a CIRCI során a mineralokortikoid-termelés és -elválasztás általában nem érintett, másfelől ez egy időben változó, dinamikus és visszafordítható folyamat, amely az alapbetegség marad követően helyreáll (12, 29). A fentiek ismeretében leginkább a „kritikus állapotú betegek átmeneti glükokortikoid-elégtelensége” elnevezés javasolható.

A CIRCI során a betegben zajló gyulladásos folyamat megfelelő szabályozásához nincs elégséges mennyiségű kortizol

A CIRCI oktana még nem minden részletében ismert

A humán felmérések szerint a CIRCI a daganatos és nem daganatos kritikus állapotú betegek 30–58%-át érinti (5, 6, 35, 39), kritikus állapotú kutyák között a kórkép előfordulási gyakoriságáról jelenleg kevés adat áll rendelkezésre (27, 39).

A CIRCI oktana még nem minden részletében ismert, de a HHM-tengely nem megfelelő működése, a mellékvesék csökkent kortizoltermelése vagy a sejt-szintű glükokortikoid-rezisztencia önállóan vagy együttesen is vezethetnek a kórkép kialakulásához (5, 27, 37, 38). A gyulladáskeltő citokinek (pl. TNF- α , IL-1 és IL-6) szerepe valószínűsíthető a HHM-tengely megváltozott működésében, ill. a mellékvesét érintő vérzés vagy microthrombus-képződés is befolyásolja az endokrin szerv funkcióját (8, 12, 14, 38). Kwon és mtsai (2010) kritikus állapotú emberek klinikai vizsgálata során igazolták, hogy a proinflammatorikus citokinek mérsékelik a mellékvese kortizoltermelő rezervkapacitását (23). Egyes citokinek fokozott kifejeződését pedig összefüggésbe hozták szteroidrezisztens asztmában szenvedő betegek T-lymphocytáinak csökkent GLK-érzékenységgel (20). A gyulladással járó folyamatok során a mellékvese kortizoltermelését a neutrophil granulocyták által termelt α -defensinek is blokkolják, azáltal, hogy az ACTH-val

versenyeznek az adrenalis kötőhelyekért (38). A gyulladáskeltő citokinek képesek befolyásolni a periférián a 11β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11β -HSD) enzimek kifejeződésének mértékét, így a biológiailag aktív kortizol koncentrációja függ a 2-es típusú 11β -HSD aktivitásától is (12, 27, 38). Külön említést érdemelnek a HHM-tengely működés szempontjából az ABCB1- (más néven MDR1-) gén mutációjával rendelkező egyedek, amelyekben a GLK-ok szabadon lépnek át az vér-agy gáton, így a visszacsatolási mechanizmusok során erőteljesebb gátlóhatást fejtenek ki a központokra. Egészséges, ABCB1-gén mutáns egyedben az alap és a stimulált kortizolszint is szignifikánsan kisebb, mint ABCB1-gén vad típusát hordozó egyedben, az erőteljesebb negatív feedback hatás miatt (27, 32).

A CIRCI következményei a hemodinamikai instabilitás és a gyulladással járó folyamatok csillapodásának elmaradása (5, 39). A klinikai tünetek meglehetősen jellegtelenek, és az alapbetegség gyakran elfedi a jelenlétüket. Ilyenek például a láz, hányinger/hányás, hasi fájdalom, szisztémás vérnyomáscsökkenés, megváltozott tudatállapot, hypoglykaemia, hyponatraemia és eosinophilia **2. ábra** (12, 13, 39).

Klinikai körülmények között a kutyák mellékveséjének kortizoltermelő képességét az ACTH-stimulációs teszt során lehet elbírálni (28, 36). Az Addison-betegség igazolására a korábbi 250 μ g/kutya dózis helyett jelenleg az 5 μ g/kg szintetikus ACTH-készítmény intravénás adása javasolt, amellyel a mellékvesék maximális kortizoltermelését lehet előidézni (22, 28).

A CIRCI diagnosztikai protokollja sem a humán-, sem az állatgyógyászatban nem egységes. Az alap kortizolkoncentrációt, az ACTH-stimuláció során mért alap és stimulált kortizolszintet, ill. ezek különbségét (ún. Δ -kortizolérték), valamint a kortizol-ACTH arányt is alkalmazzák kritikus állapotú betegek túlélési valószínűségének meghatározására (5, 7, 12, 23, 26, 27, 37, 40, 44). További nehézség, hogy mind a humán, mind



2. ÁBRA. Szisztémás gyulladással járó válaszreakció és relatív hypocortisolaemia 6 éves dobermann szuka kutyában (C-reaktív fehérje > 220 mg/l; kortizol_{t0}: 350 nmol/l, kortizol_{t1h}: 447 nmol/l, Δ kortizol: 97)

FIGURE 2. Systemic inflammatory response syndrome and relative hypocortisolaemia in a 6-year-old female Doberman (C-reactive protein > 220 mg/l; cortisol_{t0}: 350 nmol/l, cortisol_{t1h}: 447 nmol/l, Δ cortisol: 97)

a állatorvosi kutatások során az ACTH-stimulációs teszt során eltérő dózisban alkalmazták a szintetikus ACTH-készítményeket, így a vizsgálatok eredményei nem vethetők össze (40, 49). Egyes szakirodalmak nem javasolják a 250 µg/egyed ACTH-dózis alkalmazását a stimulációs teszt során, mivel ez túl nagy (szuprafiziológiás) mennyiség, ami nem kellőképp érzékeny a CIRCI igazolására (28, 39), helyette a kis dózissal (0,5 µg/kg iv.) ACTH-stimulációs teszt elvégzését javasolják kutyákban a mellékvese kortizoltermelő rezervkapacitásának vizsgálatára (27, 28).

Ugyanakkor az összkortizol-koncentráció meghatározása sem eléggé pontos, mivel a biológiai funkciót valójában a hordozómolekulákhoz nem kötött, ún. szabad kortizol tölti be (5, 12). A klinikai laboratóriumi diagnosztikában rutinszerűen nem alkalmazott ún. szabad kortizolfrakció meghatározása hasznos lehet olyan egyedekben, amelyekben jelentős hypoalbuminaemia/hypoproteinaemia áll fenn, mivel ezen egyedekben az összkortizol-meghatározás tévesen kicsi értéket adhat (27, 49).

Egyes szerzők az egyszeri hormonmeghatározás vagy stimulációs teszt elvégzése helyett sorozat kortizolmérést és/vagy ACTH-stimulációs tesztet javasolnak, tekintve a CIRCI időben változó, dinamikus jellegét (27, 40).

Az American College of Critical Care Medicine irányelve alapján, ha az alap kortizolszint < 276 nmol/l, vagy a stimulált kortizolérték kevesebb, mint 248 nmol/l-rel nő a 250 µg/beteg dózissal szintetikus ACTH-injekcióval végzett stimulációs teszt során, akkor kritikus állapotú embereknel javasolt glükokortikoid adása a megfelelő folyadék- és vazopresszor-terápia mellett (5, 8, 23). Egy másik átfogó humán vizsgálat alapján az a beteg, akinek a stimulált kortizolértéke < 250 nmol/l (250 µg ACTH inj. beadását követően), az glükokortikoid-pótlást igényel (1).

PRITTIE-BARTON és mtsai (2002) 20 kritikus állapotú kutya ACTH-stimulációs teszt (250 µg/állat) során mért kortizolértékeit és endogén ACTH-koncentrációját vizsgálták a betegség kimenetelének függvényében. Egyik kutyában sem igazoltak abszolút értelemben vett hypocortisolaemiát, továbbá sem az alap, sem a stimulált kortizolkoncentráció, sem pedig az endogén ACTH-szint nem mutatott szignifikáns különbséget a túlélő és nem túlélő csoportokban (40).

Goy-THOLLOT és mtsai (2006) 34 kritikus állapotú kutya alap és stimulált kortizolkoncentrációját, valamint az ún. Δ -kortizolértékét hasonlították össze egészséges kutyák eredményeivel. Az ACTH-stimulációs tesztet 250 µg/állat dózisban alkalmazták intravénásan adva. Az adatok elemzését követően azt találták, hogy a nem-túlélő kritikus állapotú kutyák alap kortizol- és a Δ -kortizol értéke ugyan nagyobb volt, mint a túlélőké, de a különbség nem volt szignifikáns. A stimulált kortizolérték viszont a nem túlélőkben szignifikánsan nagyobb volt, mint túlélőkben (16).

Egy másik vizsgálatban 33 szeptikus állapot miatt SIRS-ben szenvedő kutyát vizsgáltak. Azon SIRS-ben szenvedő egyedek, amelyek Δ -kortizolértéke az ACTH-stimulációs teszt során < 83 nmol/l volt, jellemzően szisztémás hipotóniában szenvedtek, és a túlélési esélyük kisebb volt, mint a jobban stimulálható egyedeknek. Fontos megemlíteni, hogy a vizsgálat során a mellékvese rezervkapacitását intramuszkulárisan adott, 250 µg/állat dózissal szintetikus ACTH-készítmény adásával végezték, így felmerül, hogy az izomba adott készítmény felszívódása a hipotenzív egyedekben eleve elégtelen lehetett, így a csökkent mértékű stimuláció esetleg nem oka, hanem következménye volt a szisztémás hipotóniának (8).

MARTIN és mtsai (2008) szintén a Δ -kortizolérték kiszámítása alapján azonosították be a feltehetően CIRCI-ben szenvedő, kritikus állapotú kutyákat. Az ACTH-stimulációs tesztet 5 µg/kg iv. dózissal végezték. Az alapbetegségtől függetlenül azon páciensek, amelyek Δ -kortizolértéke < 83 nmol/l volt, közel 6-szor nagyobb eséllyel részesültek vazopresszor-terápiában, mint azok a kutyák, melyek Δ -kortizolértéke > 83 nmol/l (29).

Egyes szerzők a CIRCI fennállásának igazolására sorozatkortizolszint-meghatározást és/vagy ACTH-stimulációs teszt elvégzését javasolják

Amennyiben a kritikus állapotú kutya alap kortizolértéke a referenciatartományon belül vagy felette van, de az ACTH-stimulációt követően a válaszreakció elégtelen, úgy a CIRCI gyanúja áll fenn

Ezekben a páciensekben a glükokortikoid-terápia kedvezően hathat az alapbetegség kimenetelére

A glükokortikoid-receptor a nukleáris receptor szupercsalád tagja, amelyet az NR3C1-gén kódol

Amennyiben a kritikus állapotú kutya alap kortizolértéke a referenciatartományon belül vagy felette van, de az ACTH-stimulációt követően a válaszreakció (kortizoltermelés) elégtelen, úgy a CIRCI gyanúja állhat fenn, és ezekben páciensekben a glükokortikoid-terápia kedvezően hathat az alapbetegség kimenetelére (8, 12, 27, 39). Ugyanakkor azon egyedek, amelyek kortizoltermelése megfelelőnek bizonyult az ACTH-stimulációs teszt során, de mégis elhullottak, feltehetően glükokortikoid-rezisztenciában szenvedtek.

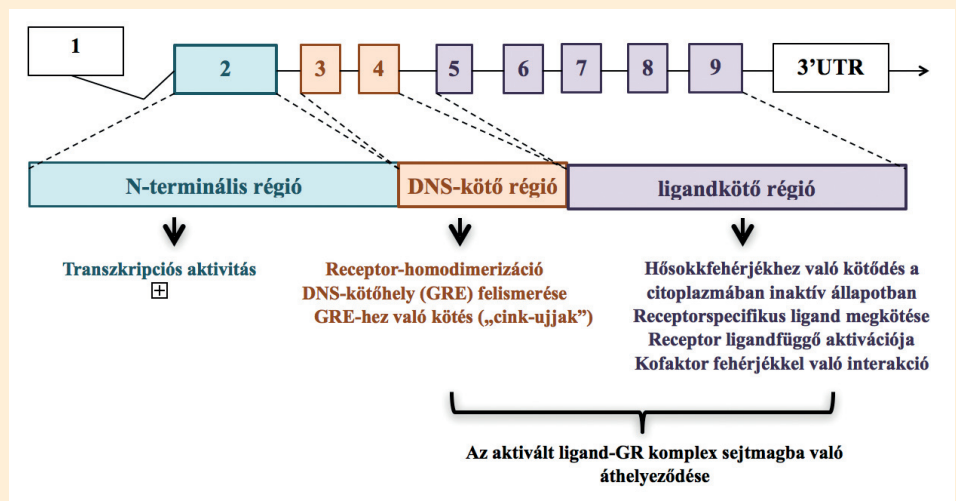
A CIRCI-ben szenvedő beteg kortikoszteroid-terápiáját tekintve jelenleg nincs egységesen elfogadott irányelv, sem a humán-, sem az állatorvoslásban (7). Korábbi vizsgálatok emberekben igazolták, hogy a nagy dóziszú GLK-terápia nem javította a morbiditást és mortalitást, sőt a másodlagos fertőzések és egyéb mellékhatások okozta halálozás ezekben a betegek körében nagyobb volt (14, 26). A humán szakirodalom leginkább a kis dóziszú 0,5–1,5 mg/kg hidrokortizon 6 óránként iv./im. vagy 2 mg/beteg/24h dexametazon iv./im. alkalmazását javasolja a folyadék- és vazopresszor-terápiára nem reagáló szепtikus betegeknek (13, 26, 37, 39). Az állatorvosi ajánlás a kritikus állapotú kutyák kezelésére a következő: hidrokortizon 1–4,3 mg/kg/24h iv. a napi dózis elosztható 4 részre és 6 óránként bolusokban adva vagy prednizon, ill. prednizolon 0,25–1 mg/kg/24h iv. (elosztható 2 részre és 12 órás különbséggel beadható), ill. dexametazon 0,04–0,4 mg/kg/24h iv. (27).

A GLÜKOKORTIKOID-RECEPTOR (GR) ÉS A GLÜKOKORTIKOID-REZISZTENCIA

A glükokortikoid-receptor (GR) a *nukleáris receptor szupercsalád* tagja, amelyet az NR3C1-gén kódol (14, 58). A GR-ok csaknem minden sejtben jelen vannak, de megjelenésük (számuk és típusuk) szövetspecifikus mintázatot mutat (57). A GR génje emberben és kutyában is 9 exonból áll, amelyekből az első nem tartalmaz kódoló régiót. Kutyában a GR az NR3C1-gén által kódolt, 780 aminosavból álló fehérje, amely

3. ÁBRA. A kutya glükokortikoid-receptor (NR3C1) génjének sematikus szerkezete (felső sor) és az egyes genomai régiók által kódolt fehérjedomének, valamint azok funkciója (alsó sor)

FIGURE 3. Schematic illustration of the canine glucocorticoid receptor (NR3C1) gene (upper line) and the biologic functions of the encoded constituent protein domains (bottom line)



Az NR3C1-gén – intronikus szakaszokkal elválasztott – 9 exonból áll, amelyből az 1-es nem tartalmaz kódoló régiót (forrás: <http://www.ensembl.org>)

NR3C1 consists of 9 exons but exon 1 is a non-coding sequence (source: <http://www.ensembl.org>).

az eddig azonosított fiziológiás, funkcionális glükokortikoid-receptor. Ez a később részletezett alfa-izofорма, amelynek szerkezete az általános GR-felépítést követi. Szerkezetileg három fő részből áll (58): az N-terminális régió, a DNS-kötő régió és a ligandkötő domén (3. ábra). Az N-terminális rész a transzaktivátor / transzrepresszor-régiót tartalmazza, amely a GLK-hormonok célgénjeinek transzkripció-aktivitását szabályozza. A centrális, erősen konzervált szakasz a DNS-kötő régió, amely két „cink-ujj” motívummal rendelkezik, ezekkel képes a sejtmagban lévő kötőhelyekhez kapcsolódni, majd egyéb transzkripciós kofaktorokkal komplexet alkot, ill. kulcsszerepe van a receptor homodimerizációjában (az inaktív GR a citoplazmában monomer formájában fehérjékhez kötötten található, míg a sejtmagban aktív formában dimer szerkezetű). A C-terminális régió (ligandkötő domén) pedig a receptorspecifikus GLK-ligand megkötésén kívül a ligandfüggő transzkripció aktivációjáért is felel. Az aktivált ligand-GR-komplex sejtmagba való áthelyeződését a centrális és a C-terminális régió szabályozza (34, 57).

A glükokortikoidok szabadon diffundálnak a sejtmembránon keresztül és kapcsolódnak a citoplazmában található GR-hoz, ami az aktiválódását követően a sejtmagba helyeződik át

A glükokortikoidok nem genomai, közvetlen és azonnali biológiai hatása is ismert

A glükokortikoidok szabadon diffundálnak a sejtmembránon keresztül és kapcsolódnak a citoplazmában inaktív, ún. *multi-protein-komplex* formában lévő (pl. HSP90 hőszokkfehérjéhez kötött) monomer GR-hoz (34). A hormonreceptor-komplex ezt követően aktiválódik (megváltozik a C-terminális domén térszerkezete), és a sejtmagba helyeződik át, ahol a DNS bizonyos szakaszaihoz (GRE, glükokortikoid-reszponzív elemekhez) bekapcsolódva és homodimert alkotva, számos kofaktor fehérjével funkcionális, transzkripciót szabályozó komplexet képez, és felerősíti vagy éppen gátolja az egyes GLK-reszponzív gének átíródását (14, 33, 57). A folyamatot egyes transzkripciós faktorok is befolyásolják, ezek közül a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok szabályozásában fontos szerepet játszik a *nuclear faktor* κ B (NF- κ B) és az *activator protein-1* (AP-1) (33, 34). Az NF- κ B és az AP-1 egyes proinflammatorikus citokinek, fertőző ágensek és más károsító stimulusok (pl. UV-sugárzás) által aktiválódnak, és az immunszabályozó gének expressziójának fokozásával sejt- és szövetkárosodáshoz vezetnek (20, 57). A GR képes közvetlenül hozzákapcsolódni ezekhez a gyulladáshoz kapcsolódó transzkripciós faktorokhoz, ezáltal inaktívalhatja azokat, emellett a GLK-ok bizonyos antiinflammatorikus citokinek kifejeződését is serkentik, így járulva hozzá a gyulladás mérséklődéséhez (14, 30, 57).

A klasszikus, genomai szabályozó mechanizmuson kívül az aktivált GR közvetlen, jelátviteli utakkal és membránhoz kötött fehérjékkel való kölcsönhatásán alapuló azonnali biológiai hatását is kimutatták. A glükokortikoidok szerteágazó sejt-, szövet- és szervspecifikus hatásukat ezáltal, részben egyes gének transzkripciójának fokozásával vagy gátlásával, részben nem genomikus hatásuk révén fejtik ki (17, 34, 57).

Az NR3C1-gén átíródása során történő *alternatív splicing mechanizmus* emberben, rágcsálókban és zebrahalban is több változatot eredményezhet (emberben: GR α , GR β , GR γ , GR-A, GR-P, míg kutyában mind ez idáig csupán a GR α ismert). Az alternatív splicing a centrális vagy a C-terminális régiót érinti, és az izoformák a lokalizációban, a ligandkötésben, ill. a magkötésben különböznek (2, 9, 34). Az mRNS translációja során alternatív iniciációval minden egyes izoformából további nyolc változat keletkezhet. Ezek jellemzően az N-terminális régió változatai, tehát a transzaktivációs képességben térhetnek el egymástól. Mindezen túl az egyes variánsok specifikus poszttranszlációs módosulásokon (pl. foszforiláció) mennek keresztül, amelyek további működésbeli különbséget okozhatnak. A fenti folyamatok következménye, hogy bár egy gén kódolja a GR-t, de az összetett és több szinten szabályozott génkifejeződés miatt számos szerkezetében és működésében eltérő fehérje keletkezhet.

A GR sejtmagbéli kötőhelyei, a genomban nagy gyakorisággal előforduló GRE-k és az újonnan felfedezett direkt-represszor nGRE szekvenciák, amelyek kötőrégiója szintén polimorfizmust mutat. A GRE (és nGRE) szakaszok a genomban jellegzetes és változó térszerkezeti mintázatban helyezkednek el, a kro-

A GR sejtmagbéli kötőhelyei, a genomban nagy gyakorisággal előforduló GRE-k és az újonnan felfedezett direkt-represszor nGRE-szekvenciák

Különbség van a glükokortikoidok gyulladáscsillapító hatását tekintve a nemek között: hím patkányokban kifejezettebb a gyulladáscsillapító hatásuk, mint nőstényekben

matin állapotától függően könnyen vagy kevésbé hozzáférhető konformációban. Ezt epigenetikus hatások, sejtciklusfázis, hisztonszerkezet stb. befolyásolják. A GRE-k dinamikus kölcsönhatásban vannak az aktivált GR-ral és annak kofaktoraival. A kölcsönhatás erőssége függ a GRE-szakaszok szekvenciájától, a GR centrális doménjének struktúrájától és a kromatinban szabadon lévő GRE-minitáztól is. Glükokortikoid-reszponzív elemek magában az NR3C1-génben is megtalálhatóak, így közvetlen önszabályozás is érvényesül. Ennek a GLK-indukálta receptor szabályozásnak is szerepe van az egészséges sejtek glükokortikoid-homeosztázisának fenntartásában (17). Fontos hangsúlyozni azonban, hogy a glükokortikoid jelátviteli útvonalak és hálózatok szabályozásával kapcsolatos ismeretek korántsem teljesek és jelenleg is aktív kutatás tárgyát képezik (21, 52).

Figyelemre méltó különbség van a glükokortikoidok gyulladáscsillapító hatását tekintve a nemek között. Hím patkányokban a GLK-ok nagyobb mértékben csillapítják a gyulladást, mint nőstényekben. Ez az eredmény összecseng azokkal a humán adatokkal, amelyek igazolták, hogy a nőbetegek hajlamosabbak az autoimmun betegségekre, mint a férfiak (3, 34, 50).

A glükokortikoidok hatása tehát függ a szteroid hormonok kémiai minőségétől és koncentrációjától, a GR és a GRE szerkezetétől, számától, a GRE-k és GLK-reszponzív gének elérhetőségétől, a jelátviteli útvonalak egyéb molekuláitól, az epigenetikus (pl. sejtciklus-fázis, szövettípus, ivar) és térszerkezeti hatásoktól is (17, 57). Emberben leírták már az NR3C1-gén jellegzetes, de igen ritka polimorfizmusait (pl. ER22/23EK, amely fokozott rezisztenciát vagy az N363S, amely csökkent rezisztenciát okoz) és mutációit (21, 48) is, amelyek erős fenotípusbeli különbségeket okoznak az egyedi glükokortikoid-érzékenységben.

A glükokortikoid-érzékenység vagy -rezisztencia mértéke tehát genomi szinten a kódoló NR3C1-gén, valamint a GRE-k mutációitól, polimorfizmusaitól, transzkripció szinten az alternatív splicingtól, fehérjeszinten pedig a poszttranszlációs módosulásoktól, valamint epigenetikai szinten is számos hatástól függ. Mindez együttesen okozza a glükokortikoidok széles körű, sokrétű, dózisfüggő és gyakran egyedi hatását.

A transzkript-változatok közül emberben a GR α és a GR β izoformák a legfontosabbak. A két izoforma számos sejtben és szövetben került már kimutatásra és szerepet játszik a sejtek GLK-érzékenységének szabályozásában fiziológiás és patológias körülmények között (14, 20, 57). A GR α az ún. „klasszikus”, funkcionálisan aktív receptor. A béta-izoforma is megtalálható a legtöbb sejtben és szövetben, de fiziológiás körülmények között az alfa-izoformához képest általában sokkal kisebb mértékben fejeződik ki, és csak a sejtmagban található (2, 17, 41). A két hGR izotípus mRNS szinten a 9. exonban különbözik egymástól (2, 33). A 9. exon a ligandkötő rész kódolásában vesz részt (vö. 2. ábra) (14). A β -izoforma transzkript-változata egy rövidebb kódoló régiót tartalmaz, amely csonka fehérjét eredményez, és természetes ligandumot nem, de a mifepriston (RU486) nevű glükokortikoid-antagonistát megköti (21). A béta-izoformát leírták már emberen kívül pl. patkányban (57) és zebrahalban (34) is, ugyanakkor egészséges kutyák májszöveti mintáiból nem sikerült azonosítani (9). A béta-izoforma számos mechanizmus révén (transzkripció szempontjából inaktív heterodimer kialakítása a GR α -val, kompetíció a GRE-hez való kötődésért és a nukleáris receptor transzkripció koaktivátor komplexekért, valamint saját GRE-ken keresztül történő közvetlen hatással) ún. domináns negatív gátlóhatást fejt ki az alfa-izoformára nézve (14, 21, 25, 33, 52, 57).

A két izotípus aránya – egyéb tényezők mellett – szerepet játszik egészséges egyedben a különböző sejtek/szövetek eltérő GLK-érzékenységének kialakításában (33, 57). A hGR β fokozott expresszióját és ez által az α - és β -izotípus arányának megváltozását ki lehet váltani a gyulladáskeltő citokinekkal, mikrobiális szuperantigénekkal és kortizollal is (5, 57). Az emberben számos gyulla-

A GR β -változat fokozott kifejeződése szerepet játszhat a glükokortikoid-rezisztencia kialakulásában

dásos kórképben igazolták a perifériás mononukleáris sejtek (PBMC) GR β fokozott kifejeződése és a GLK-rezisztencia közötti kapcsolatot. Például szepszisben (18), asztmában (20, 24, 50), ulceratív colitisben (14), rheumatoid arthritisben (26), valamint egyes lymphoproliferatív kórképekben (34) szenvedő betegekben is igazolást nyert a GR β fokozott kifejeződésének szerepe a glükokortikoid-rezisztencia kialakulásában. Más vizsgálatok ugyanakkor ezt nem igazolták (14, 25, 57). Például VAN DEN AKKER és mtsai szepszisben és szeptikus sokkban lévő csecsemők és kisgyermekek vérében a neutrophil granulocyták GR izotípusainak mRNS-expresszióját vizsgálta a betegség súlyosságával összevetve. A GR mRNS expresszió átmeneti csökkenését tapasztalták a neutrophil granulocytákban, és a csökkenés a hGR α és hGR-P izotípusokat és nem a hGR β -t érintette, ugyanakkor a csökkenés mértéke fordítottan arányos volt a betegség súlyosságával (53). A humán vizsgálatok során kapott eltérő és ellentmondásos eredmények háttere máig nem tisztázott kérdés. Figyelembe kell azonban venni a rendkívül összetett és sokszintű, „hálózatszerű” szabályozó mechanizmusokat, ill. az alkalmazott metodikák korlátait is. Továbbá az erős fenotípus-különbségeket okozó polimorfizmusok kis allélgyakorisága populációs szintű statisztikai vizsgálatokban komoly problémát jelent. Ugyanez igaz a ritka variánsok modern genomikai vizsgálmódszerekkel való azonosítására (pl. újgenerációs szekvenálás) is.

A kutya glükokortikoid-rezisztenciájával kapcsolatos ismeretek korlátozottak (7). A kutyaiban a GR-t a 2-es kromoszómán található NR3C1-gén kódolja és mind ez idáig egyetlen transzkript-változata ismert, amely a GR α és 6 SNP-t mutat ki benne, amelyből kettő nem szinonim polimorfizmus (9). Egy 1984-ben publikált tanulmányban lymphoproliferatív kórképben szenvedő kutyákat és macskákat vizsgáltak, amelyek 2 mg/kg/nap dózisú prednizont kaptak 14 napon át. Azon egyedek, amelyek *in vitro* mintáiban a lymphoblastok kismértékben kötöttek meg a 3H-triamcinolont, azok az egyedek a terápiára sem reagáltak (4). MATSUDA és mtsai (2010) kutyából származó daganatos lymphoid sejtvonalakban igazolták a csökkent GR-expresszió okozta GLK-rezisztenciát (30). Ugyanennek a munkacsoportnak egy másik vizsgálatában mastocytomában szenvedő kutyák mintáit vizsgálva azt találták, hogy GLK-rezisztens betegek mintáiban kisebb mértékű volt a daganatos sejtek GR-expressziója (31). Szintén kutya hízósejtes daganatból származó mintákat vizsgált egy másik munkacsoport. A vizsgálataik alapján a rosszul differenciált daganatos sejtek kisebb mértékben fejeztek ki GR-okat, így azok GLK-kezelésre kevésbé voltak érzékenyek (51).

A humán és állatorvosi kutatásokban a GR-szubtípusok kifejeződését döntően mRNS-szinten vizsgálták, habár ez nem feltétlenül jelenti a különböző GR-izomformák fehérjeszinten való azonos mértékű megnyilvánulását (14, 25, 53).

A glükokortikoidok a humán- és állatgyógyászatban is széleskörűen használt szerek gyulladással, autoimmun és egyes daganatos kórképekben (31, 34, 55). Ugyanakkor egyes betegek eleve GLK-rezisztensek, míg másoknál a glükokortikoid-terápia alatt alakul ki a hatékonyság csökkenése/megszűnése (30). A glükokortikoid-rezisztencia heveny gyulladással folyamatokban rossz prognosztikai jel a betegség kimenetelét tekintve (14), így ezeknek a betegeknek a beazonosítása és kezelése óriási kihívást jelent a klinikusok számára.

Az átmeneti GLK-elégtelenség és kortizolrezisztencia egységes állatorvosi diagnosztikai és kezelési protokollja nagyban hozzájárulna a glükokortikoidok megfelelő alkalmazásához.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők ezúton szeretnék kifejezni köszönetüket DR. SZABÓ KINGÁNAK, aki TDK-munkája során részt vett a szakirodalmi adatok felkutatásában.

Kutyák mastocytomáiban a rosszul differenciált daganatos sejtek kisebb mértékben fejeztek ki GR-okat, így azok GLK-kezelésre kevésbé voltak érzékenyek

IRODALOM

1. ANNANE, D.: Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians. *Ann. Intensive Care*, 2011. 1–7.
2. BAMBERGER, M. C. – BAMBERGER, A. M. et al.: Glucocorticoid Receptor β , a Potential Endogenous Inhibitor of Glucocorticoid Action in Humans. *J. Clin. Invest.*, 1995. 95. 2435–2441.
3. BAZSÓ, A. – SZAPPANOS, Á. – PATÓCS, A. – POÓR, GY. – SHOENFELD, Y. – KISS, E.: The importance of glucocorticoid receptor in systemic lupus erythematosus. A systematic review. *Autoimm. Rev.*, 2015. 14. 349–351.
4. BELL, R. – COTTER, S. et al.: Characterization of Glucocorticoid Receptors in Animal Lymphoblastic Disease: Correlation With Response to Single-Agent Glucocorticoid Treatment. *Blood*, 1984. 2. 380–383.
5. BHATIA, R. – MURASKAS, J. et al.: Measurement of the glucocorticoid receptor: Relevance to the diagnosis of critical illness-related corticosteroid insufficiency in children. *J. Crit. Care*, 2014. 29. 691–696.
6. BRUNO, J. J. – HERNANDEZ, M. et al.: Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cancer patients. *Support. Care Cancer*, 2012. 20. 1159–1167.
7. BURKITT CREEDON, J. M.: Controversies surrounding critical illness-related corticosteroid insufficiency in animals. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*. 2015. 25. 107–112.
8. BURKITT, J. M. – HASKINS, S. C. et al.: Relative Adrenal Insufficiency in Dogs with Sepsis. *J. Vet. Intern. Med.*, 2007. 21. 226–231.
9. COSTA, R. K. – SELLON, M. et al.: Polymorphisms in the canine glucocorticoid receptor alpha gene (NR3C1 α). *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2015. 39. 16–21.
10. DECLUE, A. E. – SHARP, C. R. – HARMON, M.: Plasma Inflammatory Mediator Concentrations at ICU Admission in Dogs with Naturally Developing Sepsis. *J. Vet. Intern. Med.*, 2012. 26. 624–630.
11. DE LAFORCADE, A. M.: Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: BONAGURA, J. D. – TWEDT, D. C. (eds.): *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Elsevier, 2009. Chapter 11.
12. GALAC, S. – REUSCH, C. E. et al.: Adrenals. In: Rijnberk, A. – Kooistra, H. S. (eds.): *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. Schönlütersche. Hannover, 2010. 93–154.
13. GIBSON, S. C. – HARTMAN, D. A. – SCHENCK, J. M.: The Endocrine Response to Critical Illness: Update and Implications for Emergency Medicine. *Emerg. Med. Clin. N. Am.*, 2005. 23. 909–929.
14. GOECKE, A. – GUERRERO, J.: Glucocorticoid receptor β in acute and chronic inflammatory conditions: Clinical implications. *Immunobiology*, 2006. 211. 85–96.
15. GOY-THOLLOT, I. – GARNIER, F. – BONNET, J. M.: The effects of 10% hypertonic saline, 0.9% saline and hydroxy ethyl starch infusions on hydro-electrolyte status and adrenal function in healthy conscious dogs. *Res. Vet. Sci.*, 2007. 83. 322–330.
16. GOY-THOLLOT, I. – DECOSNE-JUNOT, C. et al.: Adrenal responsiveness in critically ill dogs: prospective study. *Revue Méd. Vét.*, 2006. 157. 213–218.
17. GROSS, K. L. – LU, N. Z. – CIDLOWSKI, J. A.: Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2009. 300. 7–16.
18. GUERRERO, J. – GATICA, H. A. et al.: Septic serum induces glucocorticoid resistance and modifies the expression of glucocorticoid isoforms receptors: a prospective cohort study and *in vitro* experimental assay. *Crit. Care.*, 2013. 17. 1–11.
19. HAYES, G. – MATHEWS, K. et al.: The Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (APPLE) score: A Severity of Illness Stratification System for Hospitalized Dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2010. 24. 1034–1047.
20. ITO, K. – CHUNG, K. F. – ADCOCK, I. M.: Update on glucocorticoid action and resistance. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006. 117. 522–543.
21. KADMIEL, M. – CIDLOWSKI, J. A.: Glucocorticoid receptor signalling in health and disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2013. 34. 518–530.
22. KEMPPAINEN, R. J. – BEHREND, E. N. – BUSCH, K. A.: Use of Compounded Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) for Adrenal Function Testing in Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2005. 41. 368–372.
23. KWON, Y. S. – SUH, G. Y. et al.: Serum cytokines and critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Intens. Care Med.*, 2010. 36. 1845–1851.
24. LEUNG, D. Y. M. – HAMID, Q. et al.: Glucocorticoid Insensitivity with Increased Expression of Glucocorticoid Receptor β . *J. Exp. Med.*, 1997. 9. 1567–1574.
25. MA, L. – FANG, M. et al.: Low expression of glucocorticoid receptor alpha isoform in adult immune thrombocytopenia correlates with glucocorticoid resistance. *Ann. Hematol.*, 2013. 92. 953–960.
26. MARIK, P. E. – PASTORES, S. M. 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.
27. MARTIN, L. G.: Critical illness-related corticosteroid insufficiency in Small Animals. *Vet. Clin. Small Anim.*, 2011. 41. 767–782.
28. MARTIN, L. G. – BEHREND, E. N. et al.: Effect of low doses of cosyntropin on serum cortisol concentrations in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2007. 68. 555–560.
29. MARTIN, L. G. – GROMAN, R. P. et al.: Pituitary-adrenal function in dogs with acute critical illness. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2008. 233. 87–95.
30. MATSUDA, A. – TANAKA, A. et al.: A novel NF- κ B inhibitor improves glucocorticoid sensitivity of canine lymphoid cells by up-regulating expression of glucocorticoid receptors. *Res. Vet. Sci.*, 2010. 89. 378–382.
31. MATSUDA, A. – TANAKA, A. et al.: Glucocorticoid sensitivity depends on expression level of glucocorticoid receptors in canine neoplastic mast cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2011. 144. 321–328.
32. MEALEY, K. L. – GAY, J. M. et al.: Comparison of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in MDR-1-1D and MDR1 wildtype dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2007. 17. 61–66.
33. NICOLAIDES, N. C. – GALATA, Z. et al.: The human glucocorticoid receptor: Molecular basis of biologic function. *Steroids*, 2010. 75. 1–12.
34. OAKLEY, R. H. – CIDLOWSKI, J. A.: The biology of the glucocorticoid receptor: New signaling mechanisms in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013. 132. 1033–1044.
35. OSTERBUR, K. – MANN, F. A. et al.: Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Humans and Animals. *J. Vet. Intern. Med.*, 2014. 28. 1141–1151.
36. PESSINA, P. – FERNÁNDEZ-FOREN, A. et al.: Cortisol secretion after adrenocorticotrophin (ACTH) and Dexamethasone tests in healthy female and male dogs. *Acta Vet. Scand.*, 2009. 51. 33.

37. PEYTON, J. L. – BURKITT, J.M.: Critical illness-related corticosteroid insufficiency in a dog with septic shock. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2009. 19. 262–268.
38. PRIGENT, H. – MAXIME, V. – ANNANE, D.: Science review: Mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. *Crit. Care*, 2004. 8. 243–252.
39. PRITTIE, E. J.: Adrenal Insufficiency in Critical Illness. Chapter 50. In: BONAGURA, J. D.– TWEDT, D. C.: *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Elsevier. 2009. 228–230.
40. PRITTIE, J. E. – BARTON, L. J. et al.: Pituitary ACTH and adrenocortical secretion in critically ill dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002. 220. 615–619.
41. PUJOLS, L. – MULLOL, J. et al.: Expression of glucocorticoid receptor α - and β -isoforms in human cells and tissues. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2002. 283. 1324–1331.
42. RIPANTI, D. – DINO, G. et al.: Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to predict outcome in critically ill dogs: Preliminary results. *Schweiz Arch. Tierheilk.*, 2012. 154. 325–330.
43. SANTOS, L.: Stress Response in Critical Illness. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*, 2013. 43. 264–272.
44. SCHOEMAN, J. P. – HERRTAGE, M. E.: Adrenal response to the low dose ACTH stimulation test and the cortisol-to-adrenocorticotropic hormone ratio in canine babesiosis. *Vet. Parasitol.*, 2008. 154. 205–213.
45. SCHOEMAN, J. P. – HERRTAGE, M. E.: Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human paediatric critical illness? *Microbes Infect.*, 2008. 10. 203–207.
46. SCHOEMAN, J. P. – REES, P. – HERRTAGE, M. E.: Endocrine predictors of mortality in canine babesiosis caused by *Babesia canis rossi*. *Vet. Parasit.*, 2007. 148. 75–82.
47. SCHULTE, W. – BERNHAGEN, J. – BUCALA, R.: Cytokines in Sepsis: Potent Immuno-regulators and Potential Targets – In Updated View. *Med. Inflamm.*, 2013. Article ID: 165974.
48. SOUZA, M. C. L. A. – MARTINS, C. S. et al.: NR3C1 polymorphisms in Brazilians of Caucasian, African, and Asian ancestry: glucocorticoid sensitivity and genotype association. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 2014. 58. 53–61.
49. SWEENEY, D. A. – NATANSON, CH. et al.: Defining Normal Adrenal Function Testing in the Intensive Care Unit Setting: A Canine Study. *Crit. Care Med.*, 2010 38. 553–561.
50. TAIT, A. S. – BUTTS, C. L. – STERNBERG, E. M.: The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease. *J. Leukoc. Biol.*, 2008. 84. 924–931.
51. TAKAHASHI, T. – KADOSAWA, T. et al.: Inhibitory Effects of Glucocorticoids on Proliferation of Canine Mast Cell Tumor. *J. Vet. Med. Sci.*, 1997. 59. 995–1001.
52. TAN, C. K. – WAHLI, W.: A trilogy of glucocorticoid receptor actions. *PNAS*, 2016. 113. 1115–1117.
53. VAN DEN AKKER, E. L. T. – KOPER, J. W. et al.: Glucocorticoid receptor mRNA levels are selectively decreased in neutrophils of children with sepsis. *Intens. Care Med.*, 2009. 35. 1247–1254.
54. VAN DEN BERGHE, G.: Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 2003. 32. 385–410.
55. VIVIANO, K. R.: Update on Immunosuppressive Therapies for Dogs and Cats. *Vet. Clin. Small Anim.*, 2013. 30. 1149–1170.
56. WHITTEMORE, J. C. – MARCUM, B. A. et al.: Associations among Albuminuria, C-Reactive Protein Concentrations, Survival Predictor Index Scores, and Survival in 78 Critically Ill Dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2011. 25. 818–824.
57. ZHOU, J. – CIDLOWSKI, J. A.: The human glucocorticoid receptor: One gene, multiple proteins and diverse responses. *Steroids*, 2005. 70. 407–417.
58. http://www.ensembl.org/Canis_familiaris/Transcript/Protein-Summary?db=core;g=ENSCAFG00000006293;r=2:38123190-38240753;t=ENSCAFT00000010207

Közlésre érkező: 2016. aug. 5.