

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe biomedicale



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

ASPECTE ACTUALE DE DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL LA COPII ȘI ADOLESCENȚI CU SINDROM POLIURO-POLIDIPSIC

Doctorand,

Ciorteș Diana-Andreea

Conducător științific,

Prof. univ. dr. Aurel NECHITA

Seria M: Medicină nr. 30

GALAȚI

2025

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe biomedicale



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

**ASPECTE ACTUALE DE DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL LA COPII ȘI
ADOLESCENȚI CU SINDROM POLIURO-POLIDIPSIC**

Doctorand

Ciortea Diana-Andreea

Președinte

Prof. univ. dr. habil. TUTUNARU Dana

Director al Școlii doctorale de Științe biomedicale, Universitatea
„Dunărea de Jos” din Galați

Conducător științific

Prof. univ. dr. NECHITA Aurel

Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Referenți oficiali

Prof. univ. dr. habil. TRANDAFIR Laura-Mihaela

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași

Conf. univ. dr. CIOMÂRTAN Tatiana

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din
București

Prof. univ. dr. habil. FOTEA Silvia

Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Seria M: Medicină nr. 30

GALAȚI

2025

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental ȘTIINȚE INGINEREȘTI

- Seria I 1: **Biotehnologii**
- Seria I 2: **Calculatoare și tehnologia informației**
- Seria I 3: **Inginerie electrică**
- Seria I 4: **Inginerie industrială**
- Seria I 5: **Ingineria materialelor**
- Seria I 6: **Inginerie mecanică**
- Seria I 7: **Ingineria produselor alimentare**
- Seria I 8: **Ingineria sistemelor**
- Seria I 9: **Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE SOCIALE

- Seria E 1: **Economie**
- Seria E 2: **Management**
- Seria E 3: **Marketing**
- Seria SSEF: **Știința sportului și educației fizice**
- Seria SJ: **Drept**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE UMANISTE

- Seria U 1: **Filologie- Engleză**
- Seria U 2: **Filologie- Română**
- Seria U 3: **Istorie**
- Seria U 4: **Filologie - Franceză**

Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINȚE ALE NATURII

- Seria C: **Chimie**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE BIOMEDICALE

- Seria M: **Medicină**
- Seria F: **Farmacie**

Cuprins

Listă de lucrări științifice elaborate în raport cu tema de cercetare	vi
Lista abrevierilor	x
Lista tabelelor incluse	xi
Lista figurilor incluse	xiii
Introducere generală	1
I STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	8
Capitolul 1. Mecanisme fiziopatologice și baze moleculare în sindromul poliuro-polidipsic pediatric	9
1.1 Axa ADH-copeptin: fiziologia osmoreglării și rolul în homeostazia hidrică	9
1.2 Mecanisme fiziopatologice diferențiate în formele majore de PPS: CDI, NDI și PP	10
1.3 Provocări diagnostice în PPS pediatric: limite ale metodelor actuale și nevoia de standarde	11
1.4 Biomarkeri diagnostici: de la ADH la copeptin	13
1.5 Teste funcționale utilizate în sindromul poliuro-polidipsic	14
1.5.1 Testul de deprivare hidrică (WDT)	15
1.5.2 Testul de stimulare cu soluție salină hipertona (HST) și dozarea copeptinului	15
1.5.3 Testul de stimulare cu arginină	16
1.5.4 Alte metode exploratorii	16
1.6 Diagnosticul diferențial extins: impactul inflamației sistemice și al secreției inadecvate de ADH	16
Capitolul 2. Metode moderne de diagnostic și biomarkeri în sindromul poliuro-polidipsic pediatric: evidențe științifice recente	19
2.1 Rolul copeptinului ca biomarker molecular în diagnosticul diferențial al sindromului poliuro-polidipsic – actualități din literatura de specialitate	19
2.2 Praguri diagnostice validate fiziologic – ce știm din studii clinice și meta-analize?	20
2.3 Metode de stimulare a secreției de ADH: testul de deprivare hidrică versus stimulare cu soluție salină hipertona versus testul de stimulare cu arginină	23
2.3.1 Testul de deprivare hidrică (WDT)	24
2.3.2 Testul de stimulare cu soluție salină hipertona (HST)	24
2.3.3 Testul de stimulare cu arginină	25
2.4 Tehnici de laborator utilizate pentru dozarea copeptinului și parametrii biochimici asociați	27
2.4.1 Metode de determinare a copeptinului	27

2.4.2	Protocolul de recoltare și prelucrare utilizat în studii	29
2.4.3	Parametrii biochimici complementari	29
2.4.4	Considerații privind acuratețea analitică și interpretarea integrată	30
2.5	Concluzii finale ale Capitolului 2	31
II	CONTRIBUȚII PERSONALE	32
	Capitolul 3 – Ipoteza de lucru și obiectivele generale	33
	Capitolul 4 – Metodologia generală a cercetării	35
4.1	Abordare generală și tipuri de cercetare	35
4.2	Criterii comune și proces de selecție	36
4.3	Metode de dozare și explorare biochimică	36
4.4	Metode statistice utilizate	37
	Capitolul 5 – Analiză sistematică și meta-analiză privind utilitatea diagnosticului bazat pe coceptin în sindromul poliuro-polidipsic pediatric	38
5.1	Introducere și raționament clinic	38
5.2	Ipoteză și obiective	39
5.2.1	Ipoteză de lucru	39
5.2.2	Obiectiv general	39
5.2.3	Obiective secundare	40
5.3	Material și metodă	41
5.3.1	Criterii de includere și excludere	41
5.3.2	Strategia de căutare în baze de date	44
5.3.3	Procesul de selecție și extragere a datelor	45
5.3.4	Analiza calității studiilor	47
5.3.5	Analiza statistică și prelucrarea datelor	47
5.4	Rezultate	49
5.4.1	Caracteristicile generale ale studiilor incluse	49
5.4.2	Evaluarea calității studiilor incluse și analiza riscului de bias	53
5.4.3	Rezultatele studiilor individuale	55
5.4.4	Interpretarea parametrilor de acuratețe diagnostică din studiile individuale	56
5.4.5	Acuratețea testului și variabilitatea estimărilor între studii	59
5.4.6	Rezultatele meta-analizei: sensibilitate, specificitate și acuratețe globală	61
5.4.7	Analiza globală a performanței testului utilizând modelul HSROC	65
5.4.8	Evaluarea eterogenității studiilor incluse	67
5.4.9	Evaluarea riscului de bias de publicare	68

5.4.10	Analiza sensibilității prin excluderea studiilor cu risc moderat de bias	70
5.4.11	Analiza sensibilității după excluderea studiilor care au inclus pacienți adulți	70
5.4.12	Analiza sensibilității pe subgrupuri în funcție de metodele principale de diagnostic	71
5.5	Discuții	75
5.5.1	Analiza principalelor rezultate	75
5.5.2	Comparație cu alte studii anterioare	76
5.5.3	Implicații clinice	78
5.5.4	Limitări	79
5.6	Concluzii și perspective viitoare	80
Capitolul 6 – Studiu clinic prospectiv privind performanța dozării copeptinului după stimulare cu soluție salină hipertona comparativ cu testul de deprivare hidrică în diagnosticul sindromului poliuro-polidipsic pediatric.		81
6.1	Context și motivația cercetării	81
6.2	Obiectivele și ipoteza de cercetare	83
6.3	Tipul studiului, pacienți și criterii de includere/excludere	84
6.4	Protocolul investigațiilor paraclinice și testelor de stimulare	85
6.4.1	Testul de deprivare de apă (Water Deprivation Test – WDT) și administrare de desmopresină	85
6.4.2	Testul de stimulare cu soluție salină hipertona și dozarea copeptinului	86
6.4.3	Indicatori principali urmăriți	89
6.4.4	Metodele statistice utilizate pentru analiză.	90
6.5	Rezultate	91
6.5.1	Caracteristicile lotului de pacienți	91
6.5.2	Parametri biologici inițiali	92
6.5.3	Distribuția diagnosticului etiologic	93
6.5.4	Performanța diagnostică a testului de deprivare hidrică (WDT)	95
6.5.5	Performanța testului de perfuzie cu soluție salină hipertona pentru dozarea copeptinului	97
6.5.6	Diagnosticarea diabetului insipid nefrogen (NDI) pe baza valorilor bazale ale copeptinului	99
6.5.7	Acordul dintre clasificarea WDT și copeptinul stimulat	102
6.5.8	Analiza post-hoc a puterii statistice	103
6.5.9	Analiza suplimentară a tolerabilității, duratei și siguranței testelor de diagnostic	104
6.5.10	Compararea duratei testelor	105

6.5.11	Compararea scorurilor de toleranță	107
6.5.12	Incidența reacțiilor adverse	108
6.5.13	Durata testului în funcție de apariția reacțiilor adverse	109
6.5.14	Analiza timpului până la apariția reacțiilor adverse	109
6.6	Discuții	110
6.6.1	Interpretarea rezultatelor principale	110
6.6.2	Implicații clinice, tolerabilitate și perspective de integrare a biomarkerului copeptin în practica pediatrică	111
6.6.3	Limitările studiului și perspective viitoare	113
6.7	Concluzii	114
Capitolul 7. Evaluarea impactului hiponatremiei și secreției de ADH în sindromul inflamator multisistemic la copii (MIS-C) și COVID-19		115
7.1	Introducere	115
7.2	Material și Metodă	118
7.2.1	Criterii de includere și excludere	118
7.2.2	Clasificarea severității clinice	119
7.2.3	Metode de diagnostic și analiză de laborator	120
7.2.4	Analiza statistică	121
7.3	Rezultate	123
7.3.1	Caracteristicile principale ale celor două grupuri din cohorta principală	123
7.3.2	Evaluarea distribuției normale a datelor	124
7.3.3	Comparația între durata spitalizării, forma clinică și valorile serice ale sodiului în cele două grupuri	126
7.3.4	Corelația globală dintre valorile sodiului și severitatea clinică	127
7.3.5	Analiza regresiei liniare pentru durata spitalizării log-transformată în funcție de valorile sodiului	127
7.3.6	Rezultatele regresiei logistice ordinale pentru valorile sodiului	130
7.3.7	Analiza diferențelor între copiii hiponatremici din grupurile COVID-19 și MIS-C	132
7.3.8	Analiza variantelor virale în raport cu natremia și evoluția clinică	134
7.3.9	Hiponatremia moderată și severă – profiluri clinice distincte și impact prognostic	137
7.3.10	Analiza secreției de ADH și a sindromului de secreție inadecvată de ADH (SIADH) în subcohorta selectată.	141
7.3.11	Evaluarea distribuției parametrilor de osmolaritate și raport U/P în sub-cohorta analizată	143

7.3.12	Compararea indicatorilor secreției de ADH între subgrupurile de pacienți cu MIS-C și COVID-19	144
7.3.13	Analiza corelațiilor dintre markerii secreției de ADH și indicatorii de severitate clinică	146
7.3.14	Modelarea predictivă a probabilității de SIADH utilizând regresia Ridge	148
7.3.15	Analiza performanței modelului Ridge de predicție a SIADH prin curba ROC	149
7.4	Discuții	151
7.4.1	Hiponatremia și severitatea clinică	151
7.4.2	Durata spitalizării și nivelurile de sodiu	152
7.4.3	Variante virale și nivelurile de sodiu	153
7.4.4	Hiponatremia moderată-severă și impactul asupra evoluției clinice	154
7.4.5	Secreția de ADH și SIADH în COVID-19 și MIS-C	155
7.4.6	Modelul predictiv și implicațiile clinice	156
7.4.7	Limitări	157
7.5	Concluzii specifice studiului III	158
Capitolul 8. Concluzii și contribuții personale		159
8.1	Concluzii generale	159
8.2	Contribuții personale	160
Bibliografie		163
ANEXE		172

Listă de lucrări științifice elaborate în raport cu tema de cercetare

Articole publicate în reviste cu factor de impact indexate în Web of Science Core Collection

- 1. Ciortea D.-A.,** Petrea C.L., Bujoreanu Bezman L., Vivisenco I.C., Berbece S.I., Gurău G., Matei M.N., Nechita A. Diagnostic Utility of Copeptin in Pediatric Patients with Polyuria-Polydipsia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences* **2024**; 25(19):10743.
Indexare: ISI (Web of Science), PubMed, Scopus. Q1, Factor de impact: 4.9
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms251910743> (ISSN 1422-0067)
Link: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/19/10743>
(Capitolul 5 din teză)
- 2. Ciortea D.-A.,** Petrea C.L., Vivisenco I.C., Berbece S.I., Gurău G., Matei M.N., Nechita A. Comparative Diagnostic Performance of Copeptin after Hypertonic Saline Infusion versus Water Deprivation Test in Pediatric Patients with Polyuria-Polydipsia Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences* 2025; 26(12):5449–5472.
Indexare: ISI (Web of Science), PubMed, Scopus. Q1, Factor de impact: 4.9
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26125449> (ISSN 1422-0067)
Link: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/12/5449>
(Capitolul 6 din teză)
- 3. Ciortea D.-A.,** Petrea C.L., Berbece S.I., Fotea S., Vivisenco I.C., Gurău G., Matei M.N., Nechita A. Impact of Hyponatremia and ADH Secretion in MIS-C and COVID-19: An Integrative Approach of Prognostic and Diagnostic Markers. *Current Issues in Molecular Biology* 2024; 46(11):11749–11771.
Indexare: ISI (Web of Science), PubMed, Scopus. Q2, Factor de impact: 2.8
DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb46110698> (ISSN 1467-3045)
Link: <https://www.mdpi.com/1467-3045/46/11/698>
(Capitolul 7 din teză)

INTRODUCERE GENERALĂ

1. Problema fundamentală și motivația cercetării

Sindromul poliuro-polidipsic (PPS) la copil reprezintă o provocare diagnostică și terapeutică deosebită, întrucât presupune diferențierea între trei entități majore – diabet insipid central (CDI), diabet insipid nefrogen (NDI) și polidipsie primară (PP) – care, deși se manifestă clinic prin aceleași simptome cardinale (poliurie, polidipsie și, uneori, dezechilibre hidro-electrolitice), necesită conduite terapeutice complet diferite. Lipsa unei diagnosticări corecte și precoce poate conduce la complicații potențial severe: hipernatremie în formele de DI nediate diagnosticate sau hiponatremie iatrogenă în cazul PP interpretat greșit ca DI și tratat eronat cu desmopresină [1,2,3].

În practica pediatrică curentă, testul de deprivare hidrică (WDT – Water Deprivation Test) este considerat standardul de aur pentru diagnosticul diferențial al PPS. Totuși, aplicarea sa la copil ridică numeroase dificultăți: este un test lung, stresant, potențial periculos în formele severe de DI și, în plus, are o sensibilitate și specificitate variabilă, mai ales în formele parțiale. De asemenea, lipsa standardizării la nivel național și limitările logistice din spitalele pediatrie din România îngreunează utilizarea sa de rutină.

În ultimii ani, cercetarea internațională a identificat copeptinul – fragmentul C-terminal stabil al prohormonului vasopresinei (AVP) – ca un biomarker cu valoare diagnostică ridicată în PPS. Copeptinul reflectă fidel secreția endogenă de AVP, dar are avantajul stabilității preanalitice și al unei metode de dozare standardizate (Kryptor, CLIA, ELISA), ceea ce îl face accesibil în practica de laborator. În plus, studiile au arătat că valorile bazale și stimulate de copeptin pot distinge clar între CDI, NDI și PP, cu performanță superioară WDT în unele situații [2,4,5,6].

În România nu exista până în prezent un studiu clinic care să evalueze aplicabilitatea copeptinului în PPS pediatric și nici o meta-analiză care să sintetizeze valorile prag validate în populația pediatrică [7,8,9]. Această lacună științifică a motivat inițierea tezei de față, care propune o abordare integrativă și inovatoare, combinând: (1) analiza sistematică a literaturii internaționale pentru stabilirea valorilor prag, (2) un studiu clinic prospectiv unic în România pentru compararea copeptinului cu WDT și (3) evaluarea influenței contextelor inflamatorii (COVID-19 și MIS-C) asupra secreției de ADH, cu dezvoltarea unui model predictiv pentru SIADH.

Prin urmare, problema fundamentală abordată de această cercetare constă în optimizarea diagnosticului diferențial al PPS la copil prin validarea unui biomarker modern (copeptin), înlocuirea testelor invazive și nesigure și definirea unor protocoale aplicabile atât în practica pediatrică națională, cât și în cea internațională. Motivația personală derivă din practica clinică acumulată în centre pediatrice importante din România, unde lipsa unui algoritm de diagnostic standardizat pentru PPS a condus frecvent la întârzieri, erori sau conduite terapeutice riscante, cu impact negativ asupra pacienților pediatrici.

1.1. Ipoteza și obiectivele cercetării

Ipoteza centrală a acestei teze de doctorat este că utilizarea biomarkerului copeptin, atât în forma sa bazală cât și în forma stimulată (post-infuzie salină hipertona), poate îmbunătăți semnificativ acuratețea diagnosticului diferențial în sindromul poliuro-polidipsic (PPS) pediatric, depășind limitările metodei clasice – testul de deprivare hidrică (WDT). Mai mult, se presupune că integrarea valorilor prag validate pentru copeptin în algoritmi standardizați poate oferi un instrument clinic rapid, sigur și reproductibil pentru practica pediatrică curentă, reducând disconfortul pacientului și riscul de diagnostic eronat.

Pornind de la această ipoteză generală, teza a fost structurată în jurul mai multor obiective științifice specifice, formulate astfel încât să acopere toate dimensiunile problemei clinice și să fundamenteze în mod solid concluziile practice ale cercetării. Toate aceste obiective sunt cuprinse în capitolul 3 al tezei.

1.2. Obiectivele principale ale tezei au fost:

Sinteza și validarea valorilor prag fiziologice pentru copeptin (bazal și stimulată) în PPS pediatric, printr-o meta-analiză sistematică a literaturii științifice internaționale. Acest demers a avut ca scop stabilirea unor referințe standardizate aplicabile în populația pediatrică, în contextul absenței unui consens unitar în ghidurile clinice.

Compararea directă a performanței testului de deprivare hidrică (WDT) cu testarea copeptinului stimulată, prin administrare de soluție salină hipertona, într-un lot clinic prospectiv de copii diagnosticați cu PPS, incluzând toate cele trei entități etiologice majore: diabet insipid central, diabet insipid nefrogen și polidipsie primară. Acest obiectiv a urmărit evaluarea sensibilității, specificității și acordului diagnostic între cele două metode.

Evaluarea influenței contextului inflamator sistemic (reprezentat de infecția cu SARS-CoV-2 și sindromul inflamator multisistemic – MIS-C) asupra secreției de ADH și a echilibrului hidroelectrolitic, printr-un studiu observațional retrospectiv care a inclus

evaluarea secreției de ADH și analiza corelațiilor cu marker urinari, serici și statusul hidro-electrolitic.

Dezvoltarea unui algoritm standardizat de diagnostic diferențial pentru PPS pediatric, bazat pe valorile prag de coceptin validate și pe observațiile clinice din lotul prospectiv, cu scopul de a fi implementat în practica pediatrică și de a fi adaptabil contextelor clinice variate (inclusiv cele asociate inflamației sistemice sau disfuncției hipotalamo-hipofizare).

Construcția unui model predictiv avansat (regresie Ridge) pentru identificarea SIADH în contexte inflamatorii pediatrice (COVID-19 și MIS-C), utilizând o combinație de markeri clinici și biologici (natremie, osmolalitate serică, raport urinar U/P, durată a spitalizării), potențial de a fi integrat într-un instrument de sprijin decizional clinic.

Prin aceste obiective, cercetarea și-a propus nu doar o descriere a fenomenelor, ci și dezvoltarea de soluții aplicabile în practica medicală, cu potențial de impact imediat asupra diagnosticării pacienților pediatrici cu tulburări ale echilibrului hidric.

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Cercetarea prezentată în cadrul acestei teze de doctorat a fost construită pe o abordare metodologică riguroasă și coerentă, integrând trei direcții principale care explorează complementară diagnosticul sindromului poliuro-polidipsic (PPS) la copil și adolescent. Toate studiile au fost desfășurate în cadrul aceleiași instituții medicale – Spitalul de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” din Galați – în conformitate cu normele etice internaționale și cu aprobarea comisiei locale de etică. Toate aceste informații sunt detaliate în capitolul 4.

Din punct de vedere conceptual, teza combină metode cantitative, analitice și observaționale, reunite într-o arhitectură metodologică solidă. Prima direcție a constatat într-o meta-analiză sistematică a literaturii internaționale privind utilizarea copeptinului în diagnosticul PPS pediatric. Această analiză a fost construită pe baza unei selecții riguroase, conform criteriilor PRISMA și a inclus un număr total de unsprezece studii eligibile care raportau fie valori-prag, fie parametri de performanță diagnostică pentru copeptin.

A doua direcție a inclus un studiu clinic prospectiv observațional, unic în România, realizat pe un lot de 27 de pacienți pediatrici cu PPS. Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea directă între testul clasic de deprivare hidrică (WDT) și testul de stimulare cu soluție salină hipertona (NaCl 3%) urmat de dozarea copeptinului, într-un cadru pediatric controlat. Pacienții au fost incluși consecutiv în perioada analizată dacă prezentau poliurie semnificativă ($>3 \text{ mL/kg/h}$ sau $>2,5 \text{ L/m}^2/\text{zi}$), polidipsie cronică și nu prezentau contraindicații pentru testarea funcțională. Criteriile de excludere au inclus insuficiența renală acută, prezența comorbidităților psihogene severe sau imposibilitatea recoltării complete a probelor. Toți pacienții au efectuat atât testul de deshidratare urmat de administrare de desmopresin acetat, conform protocoalelor clasice de testare, precum și testul de dozare de copeptin stimulat. Astfel, această etapă a presupus administrare în bolus de soluție de sodiu hipertona inițial un volum de 200mL, apoi în infuzie continuă cu ritm de 0.15ml/kgc/min , până la atingerea valorii prag de 150mmol/L de Na seric și osmolaritate serică de 300mOsm/Kg [10,11,12,13]. La aceste valori-prag au fost recoltate probe de sânge pentru dozarea de copeptin. Pe toată durata efectuării testului pacienții au fost atent monitorizați pentru detectarea posibilelor reacții adverse sau pentru atingerea criteriilor de oprire a investigațiilor. Ultima etapă a testului a fost reprezentată de reechilibrarea hidroelectrolitică a pacienților cu revenirea la valori serice fiziologice.

Cea de-a treia direcție de cercetare a fost reprezentată de un studiu retrospectiv observațional, de tip cohortă, realizat pe o populație pediatrică de 118 pacienți internați cu diagnosticul de COVID-19 sau MIS-C, confirmat prin qRT-PCR sau prin determinarea anticorpilor. În cadrul acestui studiu, a fost extrasă o sub-cohortă de 53 de pacienți pentru care erau disponibile date detaliate privind natremia, osmolalitatea serică și urinară, precum și raportul urinar/plasmatic, parametri esențiali pentru evaluarea secreției de ADH și identificarea SIADH. Obiectivul acestei analize a fost dezvoltarea unui model predictiv validat pentru SIADH în context inflamator.

Pentru toate cele trei direcții de cercetare, metodologia biochimică a fost unitară. Copeptinul a fost dozat folosind metoda Fluorescence Immunoassay (FIA), cu ajutorul sistemului BRAHMS LIA (Thermo Fisher Scientific, Germania), din probe recoltate în tuburi EDTA, centrifugate imediat după recoltare și congelate ulterior la -20°C până la analiză. Determinarea osmolalității serice și urinare s-a realizat prin metoda crioscopică, iar electroliții serici, inclusiv natremia, au fost analizați folosind analizorul automat Cobas (Roche Diagnostics). Statusul inflamator și infecția cu SARS-CoV-2 au fost evaluate prin metode standardizate: qRT-PCR utilizând echipamentele Seegene Nimbus și CFX96 (Bio-Rad), iar anticorpii SARS-CoV-2 au fost determinați prin metoda de chemiluminiscență pe sistemul YHLO IFLASH 1800. Markerii inflamatori precum CRP, IL-6 și procalcitonina au fost analizați fie prin ELISA, fie prin CLIA, în funcție de disponibilitatea laboratorului.

Analiza statistică a fost realizată utilizând platformele Python 3.14 (cu biblioteci precum SciPy, Pandas, Matplotlib și Statsmodels) și R Studio v4.4.1. Pentru verificarea normalității distribuției variabilelor continue s-a folosit testul Shapiro–Wilk, iar pentru compararea grupurilor s-au aplicat testele Mann–Whitney U și Wilcoxon signed-rank. Pentru variabilele categoricale s-a utilizat testul exact al lui Fisher, iar pentru comparații între mai multe grupuri a fost aplicat testul Kruskal–Wallis, urmat de testul post-hoc Dunn. Asocierile dintre variabile continue non-parametrice au fost analizate cu coeficientul de corelație Spearman. Modelele de regresie au inclus regresie liniară log-transformată pentru durata spitalizării, regresie logistică ordonată pentru evaluarea severității clinice, precum și regresie Ridge multivariabilă pentru predicția SIADH. Pentru evaluarea performanței diagnostice a valorilor prag ale copeptinului s-au utilizat curbe ROC și calculul AUC, iar pentru analiza concordanței între metodele de diagnostic s-au aplicat coeficientul kappa Cohen și testul McNemar. Puterea statistică a studiului prospectiv a fost estimată post-hoc

cu ajutorul programului G*Power 3.1.9.7, rezultând o valoare de 0.999, ceea ce susține soliditatea designului aplicat [23].

Valorile prag pentru copeptin ($<6,5$ pmol/L pentru diagnosticul de CDI și $\geq 21,4$ pmol/L pentru NDI) au fost aplicate uniform în toate analizele relevante și au fost validate anterior prin meta-analiza integrată în lucrare. Graficele, diagramele și histogrammele asociate fiecărui subcapitol din partea personală a tezei au fost construite pe baza acestor date, completând coerent fundamentarea statistică și clinică a cercetării.

Metodologia generală a tezei reflectă astfel o abordare științifică robustă, integrativă și aplicabilă în practica clinică pediatrică, cu potențial de validare externă și de standardizare ulterioară în ghiduri naționale și internaționale.

SINTEZA CAPITOLELOR

Structura tezei este una logică, coerentă și progresivă, pornind de la fundamentele teoretice și fiziopatologice ale sindromului poliuro-polidipsic (PPS) la copil, continuând cu analiza aprofundată a biomarkerului copeptin, validarea sa printr-o meta-analiză internațională, aplicarea clinică într-un studiu prospectiv unic în România și extinderea evaluării asupra secreției de ADH în contexte inflamatorii complexe precum COVID-19 și MIS-C pediatric.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Capitolul 1-Mecanisme fiziopatologice și baze moleculare în sindromul poliuro-polidipsic pediatric.

Oferă o prezentare generală a mecanismelor fiziopatologice implicate în PPS pediatric, detaliind rolul vasopresinei și al receptorilor V2, etiologia celor trei forme majore de PPS (CDI, NDI și PP), precum și modificările moleculare și genetice care pot sta la baza acestor entități. Este argumentat impactul clinic al diagnosticului diferențial corect și se evidențiază riscurile majore asociate unui tratament inadecvat, cum ar fi hipernatremia sau hiponatremia în forme severe [1,2,4].

Capitolul 2- Metode moderne de diagnostic și biomarkeri în sindromul poliuro-polidipsic pediatric: evidențe științifice recente.

Introduce conceptul de copeptin ca biomarker stabil pentru secreția de ADH, explică baza sa fiziologică și analizează cele mai utilizate metode de dozare. Sunt discutate limitele testului de deprivare hidrică (WDT) și argumentele pentru adoptarea testării copeptinului stimulat, inclusiv aspectele de siguranță, reproductibilitate și aplicabilitate pediatrică. Subcapitolele detaliază testele de stimulare utilizate internațional (administrare de arginină, soluție salină hipertonică, testul de deprivare hidrică) și evidențiază specificitatea contextului pediatric [14,15,16,17].

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 3- Ipoteza de lucru și obiectivele generale.

Definește ipoteza centrală a tezei, conform căreia utilizarea biomarkerului copeptin, atât în formă bazală, cât și în cea stimulată, poate crește semnificativ acuratețea diagnosticului diferențial al sindromului poliuro-polidipsic (PPS) la copil și adolescenți [18,19]. Sunt formulate obiectivele generale ale cercetării, care includ validarea valorilor prag pentru copeptin, compararea performanței testului de deprivare hidrică (WDT) cu testarea copeptinului stimulat, evaluarea influenței SIADH în context inflamator pediatric (MIS-C/COVID-19) și dezvoltarea unui algoritm standardizat de diagnostic.

Capitolul 4- Metodologia generală a cercetării.

Detaliază metodologia generală a cercetării, structurată pe trei direcții: o meta-analiză sistematică internațională, un studiu clinic prospectiv pe 27 de pacienți cu PPS și un studiu retrospectiv observațional pe 118 pacienți pediatrici cu COVID-19 sau MIS-C. Sunt prezentate tipurile de cercetare (cantitativă, observațională, analitică), criteriile de selecție a pacienților, metodele de recoltare și dozare a copeptinului (FIA – BRAHMS LIA), explorările biochimice (inclusiv qRT-PCR, markeri inflamatori și osmolalitate serică/urinară), precum și metodele statistice utilizate, printre care modele de regresie, teste non-parametrice, curbe ROC, kappa Cohen și puterea post-hoc.

Capitolul 5- Analiză sistematică și meta-analiză privind utilitatea diagnosticului bazat pe copeptin în sindromul poliuro-polidipsic pediatric.

Prezintă rezultatele unei meta-analize sistematice riguroase, care a inclus 11 studii relevante și a permis identificarea valorilor prag validate pentru copeptin în contextul PPS pediatric. Analiza a arătat că o valoare $<6,5$ pmol/L pentru copeptinul stimulat are sensibilitate și specificitate ridicate pentru diagnosticul diabetului insipid central (CDI), în timp ce o valoare bazală $\geq 21,4$ pmol/L este extrem de sugestivă pentru diagnosticul diabetului insipid nefrogen (NDI). Meta-analiza a utilizat metode avansate precum HSROC și calculul likelihood ratios și a oferit o bază solidă pentru aplicarea acestor praguri în studiul prospectiv [20, 21,22].

Capitolul 6- Studiu clinic prospectiv privind performanța dozării copeptinului după stimulare cu soluție salină hipertonică comparativ cu testul de deprivare hidrică în diagnosticul sindromului poliuro-polidipsic pediatric.

Prezintă un studiu clinic prospectiv unic în România, realizat pe un lot de 27 de pacienți pediatrici cu PPS, care au fost supuși atât testului de deprivare hidrică (WDT), cât și testării copeptinului stimulat cu soluție salină hipertonică (NaCl 3%). Rezultatele au evidențiat o superioritate clară a testării cu copeptin: valoarea stimulată $<6,5$ pmol/L a avut o sensibilitate și specificitate de 100% pentru CDI, cu $AUC = 1,00$, în timp ce WDT a avut o acuratețe diagnostică semnificativ mai scăzută și o concordanță slabă cu testul bazat pe copeptin ($kappa = 0,063$; $p = 0,021$) [23]. Acest capitol validează utilizarea copeptinului ca instrument principal de diagnostic diferențial în PPS pediatric [24,25,26,27].

Capitolul 7- Evaluarea impactului hiponatremiei și secreției de ADH în sindromul inflamator multisistemic pediatric (MIS-C) și COVID-19.

Extinde cercetarea asupra contextelor inflamatorii, printr-un studiu retrospectiv realizat pe 118 pacienți pediatrici cu COVID-19 și MIS-C, dintre care 53 au fost incluși într-o sub-cohortă detaliată. Scopul a fost evaluarea secreției inadecvate de ADH (SIADH), un mecanism frecvent implicat în tulburările electrolitice din infecții sistemice. Analiza a demonstrat că hiponatremia moderată sau severă este un predictor semnificativ al formelor clinice grave și al duratei spitalizării. Mai mult, a fost dezvoltat un model predictiv de regresie Ridge, care a arătat o acuratețe excelentă ($AUC = 0,96$) în identificarea probabilității de SIADH [28]. Aceste date susțin integrarea evaluării biomarkerilor și a modelelor predictive în decizia clinică, în special în scenariile cu risc crescut de diagnostic eronat [29,30,31].

În ansamblu, fiecare capitol contribuie la consolidarea unui demers științific coerent, translatibil și cu impact direct în practica pediatrică, validând folosirea copeptinului ca biomarker cheie în diagnosticul diferențial al PPS și extinzând aplicabilitatea acestuia în contexte inflamatorii sistemice [32,33,34]

Capitolul 8. Concluzii generale

Studiile integrate în această teză demonstrează că dozarea copeptinului stimulat reprezintă o alternativă superioară testului clasic de deprivare hidrică (WDT) pentru diagnosticul diferențial al sindromului poliuro-polidipsic (PPS) la copil. Valorile prag

validate $<6,5$ pmol/L pentru diabetul insipid central (CDI) și $\geq 21,4$ pmol/L pentru diabetul insipid nefrogen (NDI) – au prezentat acuratețe diagnostică excelentă, cu sensibilitate și specificitate de 100% în studiul prospectiv [20,35,36].

Totodată, cercetarea a evidențiat faptul că inflamația sistemică, prezentă în MIS-C și COVID-19 pediatric, alterează secreția fiziologică de ADH, inducând tulburări hidroelectrolitice dificil de încadrat etiologic. În acest context, biomarkeri stabili și reproductibili, precum copeptinul, pot oferi o soluție fiabilă pentru evaluarea secreției vasopresinice [23,37,38].

Teza confirmă astfel că biomarkerul reprezentat de copeptin are un potențial major de integrare clinică, atât în endocrinologia pediatrică generală, cât și în situații complexe asociate inflamației sistemice. Prin validarea unor praguri fiziologice, dezvoltarea unui algoritm standardizat și demonstrarea superiorității față de metodele clasice, această cercetare contribuie direct la optimizarea diagnosticului în PPS pediatric.

CONCLUZII PERSONALE

Inovația cercetării și aplicabilitatea clinică

Cercetarea desfășurată în cadrul acestei teze de doctorat se remarcă printr-un caracter inovator complex, cu multiple dimensiuni care includ aspecte metodologice, clinice și translaționale.

În primul rând, din punct de vedere metodologic, teza integrează trei direcții științifice majore: o meta-analiză sistematică a literaturii, un studiu clinic prospectiv unic la nivel național și un studiu observațional retrospectiv cu dezvoltarea unui model predictiv. Această abordare combinată oferă o bază solidă pentru validarea concluziilor. În mod particular, studiul prospectiv realizat pe 27 de pacienți pediatrici reprezintă primul din România și printre puținele la nivel internațional care compară direct performanța testului de deprivare hidrică (WDT) cu testarea copeptinului stimulat (cu soluție salină hipertona), într-un context pediatric.

Din punct de vedere clinic, teza aduce o contribuție esențială prin stabilirea și validarea unor praguri fiziologice pentru biomarkerul copeptin (bazal și stimulat), care pot fi aplicate direct în practica medicală pentru diagnosticul diferențial al sindromului poliuro-polidipsic (PPS). Valorile prag identificate ($<6,5$ pmol/L pentru CDI și $\geq 21,4$ pmol/L pentru NDI) s-au dovedit a avea sensibilitate și specificitate de 100% în studiul clinic, cu o acuratețe diagnostică superioară WDT. Aceasta permite înlocuirea unei metode invazive, de durată și dificil de aplicat la copii, cu o testare mai rapidă, mai sigură și reproductibilă.

Aplicabilitatea clinică a cercetării este extinsă. Algoritmul diagnostic propus în lucrare, bazat pe valorile prag de copeptin, poate fi integrat în ghidurile de practică medicală pediatrică, contribuind la standardizarea diagnosticului PPS în România. Testul de copeptin este deja disponibil în laboratoare dotate cu platforme standardizate (Kryptor, LIA), ceea ce facilitează implementarea rapidă fără costuri suplimentare majore. În plus, aplicarea testului în locul WDT poate reduce semnificativ riscurile și disconfortul pacienților pediatrici.

Un element suplimentar de noutate îl reprezintă evaluarea influenței secreției inadecvate de ADH (SIADH) în sindromul inflamator multisistemic (MIS-C) și COVID-19 pediatric. Rezultatele arată că inflamația sistemică poate altera interpretarea clasică a PPS și poate mima un tablou de CDI sau PP. Modelul predictiv de tip Ridge, dezvoltat în cadrul

tezei, are o acuratețe foarte înaltă ($AUC = 0.96$) și poate fi transpus într-un instrument inclusiv în format digital pentru sprijinul deciziilor clinice.

În ansamblu, rezultatele obținute în cadrul acestei teze deschid direcții valoroase pentru cercetări ulterioare și implementare clinică. O primă direcție importantă constă în dezvoltarea unor instrumente digitale de diagnostic, inclusiv cu validarea multicentrică a valorilor prag pentru copeptin, atât în formă bazală, cât și stimulată, pe loturi mai mari și eterogene de pacienți pediatrici. Confirmarea acestor praguri în alte centre clinice din România și din Europa ar consolida robustețea diagnosticului bazat pe copeptin și ar permite includerea biomarkerului în algoritmi universali de diagnostic.

O altă direcție relevantă o constituie extinderea utilizării copeptinului în alte sindroame caracterizate prin dezechilibre hidro-electrolitice, cum ar fi sindromul de secreție inadecvată de ADH (SIADH), sindromul de pierdere renală de sare (CSW), hiponatremiile secundare în afecțiuni neurologice sau inflamatorii de tipul sepsisului, precum și în monitorizarea terapiei la pacienții cu tulburări de secreție vasopresinică.

Nu în ultimul rând, pe baza datelor validate și a algoritmului propus în această lucrare, este justificată elaborarea de ghiduri clinice standardizate pentru PPS pediatric, adaptate la contextul românesc și aliniate la dovezile internaționale. Integrarea testării copeptinului în protocoalele naționale ar contribui la standardizarea diagnosticelor, reducerea riscurilor iatrogene și îmbunătățirea îngrijirii pacientului pediatric cu poliurie și polidipsie.

Bibliografie selectivă

1. Christ-Crain M, Ball S. The Neurohypophysis: Endocrinology of Vasopressin and Oxytocin. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editori. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279157/>
2. Wang L, Xu J, Cao S, Sun D, Liu H, Lu Q, et al. Cryo-EM structure of the AVP–vasopressin receptor 2–Gs signaling complex. *Cell Res*. 2021; Aug 4;31(8):932–934. doi:10.1038/s41422-021-00483-z.
3. Su W, Cao R, Zhang X yan, Guan Y. Aquaporins in the kidney: physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(1):F193–203. doi:10.1152/ajprenal.00304.2019.
4. Morelle J, Goffin E, Devuyst O. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med*. 2015;373(2):196. doi:10.1056/NEJMc1505505.
5. Brown D. The ins and outs of aquaporin-2 trafficking. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003 May;284(5):F893–901. doi:10.1152/ajprenal.00387.2002.
6. Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL. Physiology, Vasopressin. In: *StatPearls* [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526069/>
7. Refardt J, Atila C, Christ-Crain M. New insights on diagnosis and treatment of AVP deficiency. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(3):639–49. doi:10.1007/s11154-023-09862-w.
8. Gubbi S Hannah-Shmouni F, Koch C.A, Verbalis J.G. Endotext. 2022 [citată 28 martie 2024]. Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus. [Updated 2022 Nov 28]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022 [citată 28 martie 2024]. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537591/>
9. Sailer CO, Refardt J, Blum CA, Schnyder I, Molina-Tijeras JA, Fenske W, et al. Validity of different copeptin assays in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome. *Sci Rep*. 2021;11(1):10104. doi: 10.1038/s41598-021-89505-9.

10. Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, et al. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: A prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2268–74. doi: 10.1210/jc.2014-4507.
11. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med.* 2018;379(5):428–39. doi:10.1056/NEJMoa1803760.
12. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(1):22–32. doi: 10.1111/cen.13991.
13. Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. Vol. 50, *Presse Med.* 2021;50(4):104093. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104093.
14. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):517–531. doi: 10.1016/j.ecl.2020.05.012.
15. Kitamura M, Nishioka J, Matsumoto T, Umino S, Kawano A, Saiki R, et al. Estimate incidence and predictive factors of pediatric central diabetes insipidus in a single-institute study. *Endocr Metab Sci* [Internet]. 2022;7–8:100119. Disponibil la: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666396122000024>
16. Flynn K, Hatfield J, Brown K, Vietor N, Hoang T. Central and nephrogenic diabetes insipidus: updates on diagnosis and management. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2025;Volume 15-2024. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1479764>
17. D'Alessandri-Silva C, Carpenter M, Ayoob R, Barcia J, Chishti A, Constantinescu A, et al. Diagnosis, Treatment, and Outcomes in Children With Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus: A Pediatric Nephrology Research Consortium Study. *Front Pediatr.* 2020 Jan 21;7:550. doi:10.3389/fped.2019.00550.
18. Christ-Crain M. New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome. Vol. 181, *Eur J Endocrinol.* 2019 Jul; 181(1):R11–21. doi:10.1530/EJE-19-0163.
19. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J, et al. Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polydipsia-Polyuria Syndrome—Revisiting the Direct

and Indirect Water Deprivation Tests. *Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1506–15. doi:10.1210/jc.2010-2345.

20. **Ciortea DA**, Petrea (Cliveți) CL, Bujoreanu Bezman L, Vivisenco IC, Berbece SI, Gurău G, et al. Diagnostic Utility of Copeptin in Pediatric Patients with Polyuria-Polydipsia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 5;25(19):10743. doi:10.3390/ijms251910743.

21. Shu X, Cai F, Li W, Shen H. Copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker in pediatric diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2024 Aug 19;63(3):483–98. doi:10.1515/cclm-2024-0839.

22. Levtchenko E, Ariceta G, Arguedas Flores O, Bichet DG, Bockenhauer D, Emma F, et al. International expert consensus statement on the diagnosis and management of congenital nephrogenic diabetes insipidus (arginine vasopressin resistance). *Nat Rev Nephrol.* 2025 Feb;21(2):83–96. doi:10.1038/s41581-024-00897-z

23. **Ciortea DA**, Petrea (Cliveți) CL, Vivisenco IC, Berbece SI, Gurău G, Matei MN, et al. Comparative Diagnostic Performance of Copeptin After Hypertonic Saline Infusion Versus Water Deprivation Test in Pediatric Patients with Polyuria–Polydipsia Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2025 Jun 6;26(12):5449. doi:10.3390/ijms26125449.

24. Refardt J, Atila C, Chifu I, Ferrante E, Erlic Z, Drummond JB, et al. Arginine or Hypertonic Saline–Stimulated Copeptin to Diagnose AVP Deficiency. *N Engl J Med.* 2023 Nov 16;389(20):1877–87. doi:10.1056/NEJMoa2306263.

25. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *The Lancet* [Internet]. 2019 Aug 17;394(10198):587–95. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31255-3

26. Binder G, Weber K, Peter A, Schweizer R. Arginine-stimulated copeptin in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023 Apr;98(4):548–53. doi:10.1111/cen.14880.

27. Tuli G, Tessaris D, Einaudi S, Matarazzo P, De Sanctis L. Copeptin role in polyuria-polydipsia syndrome differential diagnosis and reference range in paediatric age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Jun;88(6):873-879. doi:10.1111/cen.13583.

28. **Ciortea DA**, Petrea (Cliveți) CL, Berbece SI, Fotea S, Vivisenco IC, Gurău G, et al. Impact of Hyponatremia and ADH Secretion in MIS-C and COVID-19: An Integrative Approach of Prognostic and Diagnostic Markers. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024, 46, 11749-11771. doi: 10.3390/cimb46110698
29. Farrell TP, Adams NC, Looby S. Chapter 16 - *Neuroimaging of central diabetes insipidus*. În: Swaab DF, Buijs RM, Lucassen PJ, Salehi A, Kreier F, editors. The Human Hypothalamus [Internet]. Elsevier; 2021. p. 207–37. (Handbook of Clinical Neurology; vol. 181). Disponibil la: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128206836000166>
30. Yousaf Z, Al-Shokri SD, Al-Soub H, Mohamed MFH. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Jun 1;318(6):E882-E885. doi:10.1152/ajpendo.00178.2020.
31. Tuli G, Munarin J, De Sanctis L. The diagnostic role of arginine-stimulated copeptin in the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome (PPS) in pediatric age. *Endocrine.* 2024 May;84(2):677–682. doi:10.1007/s12020-023-03671-6. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38155322.
32. Mu D, Ma Y, Cheng J, Qiu L, Chen S, Cheng X. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of Patients With Diabetes Insipidus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocr Pract.* 2023 Aug;29(8):644-652. doi:10.1016/j.eprac.2023.05.006.
33. Bonnet L, Marquant E, Fromonot J, Hamouda I, Berbis J, Godefroy A, et al. Copeptin assays in children for the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome and reference levels in hospitalized children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Jan;96(1):47–53. doi:10.1111/cen.14620.
34. Petrea C.L, Ciortea D.-A, Candussi I.-L, Gurău G, Matei N.M, Bercheș S-E, Chirila S.I, Berbece S.I. A Study of Hydroelectrolytic and Acid–Base Disturbances in MIS-C Patients: A Perspective on Antidiuretic Hormone Secretion. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024, 46(10), 11438-11459; doi: 10.3390/cimb46100681
35. Pedrosa W, Drummond JB, Soares BS, Ribeiro-Oliveira A. A Combined Outpatient and Inpatient Overnight Water Deprivation Test is Effective and Safe in Diagnosing Patients with Polyuria-Polydipsia Syndrome. *Endocr Pract.* 2018 Nov;24(11):963-972. doi:10.4158/EP-2018-0238.

36. Al Nofal A, Hanna C, Lteif AN, Pittock ST, Schwartz JD, Brumbaugh JE, et al. Copeptin levels in hospitalized infants and children with suspected vasopressin-dependent disorders: a case series. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2023 Apr 10;36(5):492-499. doi:10.1515/jpem-2022-0525.
37. Petrea CL, Ciortea DA, Miulescu M, Candussi IL, Chirila SI, Isabela G, et al. A New Case of Paediatric Systemic Lupus Erythematosus with Onset after SARS-CoV-2 and Epstein-Barr Infection-A Case Report and Literature Review. *Curr Issues Mol Biol.* 2024 Aug 7;46(8):8642-8657. doi:10.3390/cimb46080509.
38. Serbis A, Rallis D, Giapros V, Galli-Tsinopoulou A, Siomou E. Wolfram Syndrome 1: A Pediatrician's and Pediatric Endocrinologist's Perspective. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 12;24(4):3690. doi:10.3390/ijms24043690.