

## Válasz

### Professzor Góth Miklósnak

#### az MTA doktori pályázatombhoz írott hivatalos bírálataira

Hálásan köszönöm Góth Miklós professzor Úrnak, hogy az MTA doktori pályázatomb bírálatait elvállalta és időt, energiát szentelt a doktori értekezésem értékelésére. Tisztelettel köszönöm elismerő szavait.

Teljességgel megértem a latin nyelven „szocializálódott” Bírálóm aggályait a latinos vs. magyaros írásmóddal kapcsolatban. Orvosi pályám kezdetén –pathológusként, majd belgyógyászként is- maximálisan ragaszkodtam a latinos írásmódhoz, amit később –a hazai írott orvosi nyelvre vonatkozó ajánlások hatására- fokozatosan feladtam.

A részletes kritikai észrevételekre az alábbiakban válaszolok:

T. Bírálóm szokatlanak találja, hogy a mellékvese daganatos betegek DHEAS szintjét vizsgáló tanulmányunkban 10 kortizol-termelő adenómára 13 adrenokortikális karcinóma jutott.

Egyetértek Bírálómmal, hogy a DHEAS tanulmányunkban magas volt az adrenokortikális karcinóma aránya. A DHEAS tanulmány betegbeválogatási időszakában - 1987-1994 között - valamennyi mellékvese daganatos beteg esetében még nem volt az endokrinológiai rutin vizsgálat része a DHEAS meghatározás, azt rutinszerűen csak –a többi androgén hormon meghatározásával együtt- a virilizáló mellékvese daganatos, azaz többségében adrenokortikális karcinómás betegek esetében végeztük el. Később ezen vizsgálat eredményeinek ismeretében vált a mellékvese daganatos betegek rutinszerű kivizsgálásának részévé klinikánkon a DHEAS meghatározás, függetlenül a daganat hormonális aktivitásától.

T. Bíráló észrevételezi, hogy értekezésemben a szubklinikai Cushing-szindrómát több féle módon definiáltam.

A szubklinikai Cushing-szindróma fogalma az 1990-es évektől vált elfogadottá az endokrinológiai irodalomban. Az irodalom egységes abban, hogy ezen betegség kórismézéséhez klinikai és laboratóriumi leletek felhasználása egyaránt szükséges. A 2.7.5. fejezetben a szubklinikai Cushing-szindróma definiálásának módozatait taglaltam, az irodalmi adatok alapján. A 4.6 és az 5.3 alfejezetekben leírt két különböző tanulmányban a szubklinikai Cushing-szindrómának valóban két különböző definícióját alkalmaztam a saját beteganyag csoportosítására. Az első, ateroszklerotikus rizikót vizsgáló tanulmányban szereplő mellékvese daganatos betegek első kivizsgálásakor (1990-2001 között) klinikánkon még nem volt rutin vizsgálat a nyugalmi plazma ACTH meghatározása, ezért a betegek szubklinikai Cushing-szindrómába való sorolásához csak két laboratóriumi paramétert (éjféli és a kis dózisú dexamethason teszt utáni szérumszint kortizol) értékeltünk. A második tanulmányban szereplő mellékvese daganatos betegeknél már csaknem minden beteg esetében rendelkezésünkre állt a nyugalmi plazma ACTH koncentráció is. Az első vizsgálatban két kritérium közül egy, a második tanulmányban három kritérium közül kettő megléte esetén diagnosztizáltunk szubklinikai Cushing-szindrómát. A plazma ACTH meghatározáshoz használt gyári KIT leírása szerint a referencia tartomány alsó határa 7,2 pg/ml, az ennél

kisebb értékeket tekintettem szupprimálnak és használtam fel a szubklinikai Cushing-szindróma definiálására.

T. Bírálom jelzi, hogy a hiperlipidémia definiálására használt össz-koleszterin határértéket nem a megfelelő, esetleg elavult irányelvből választottam.

A hiperlipidémia definiálásakor a normális össz-koleszterin felső határának tekintett 5,2 mmol/l-es határ azonos a Magyar Belgyógyász Szakmai Kollégium felkérésére a Magyar Atherosclerosis Társaság által készített, jelenleg is érvényben lévő ajánlásban szereplő értékkel.

A dolgozatom 43. oldalán hivatkozott, 177. sorszámú, 1999-es irodalmi hivatkozás az Egészségügyi Világszervezetnek a diabetes mellitus és a károsodott glükóz toleranciára vonatkozó ajánlása. Ennek az ajánlásnak a vércukorterhelés értékelésére vonatkozó határértékei mind a mai napig érvényben vannak, és ennek használatát javasolja a Belgyógyászati Szakmai Kollégium és a Magyar Diabetes Társaság is.

T. Bírálom észrevételezi, hogy DHEAS tanulmányban a mellékvesekéreg karcinómás betegek követési időtartama nagyon heterogén.

A követési idő heterogenitására vonatkozó megállapítása természetesen teljesen igaz. A tanulmányban a klinika összes, korábban gondozott és elhunyt, vagy akkor még gondozás alatt álló betege szerepelt, akik esetében történt DHEAS meghatározás. A mellékvese karcinómás betegekre vonatkozó jóval pontosabb adatok nyerése csak a 2000-es években beindult nemzetközi multicentrikus vizsgálatoktól várható, ezekben klinikánk is aktívan részt vesz.

Köszönöm, hogy T. Bírálom pozitívan értékelte az eredményeink értékelésakor figyelembe veendő – az angol nyelvű dolgozatban is kifejtett – korlátainkat, ha úgy tetszik, önkritikus megállapításaimat.

T. Bírálom kérdezi, hogy az a megállapítás, miszerint a mellékvese daganat eltávolítása ellenére nem mérséklődő ateroszklerotikus kockázata arra utal, hogy a kedvezőtlen metabolikus paraméterek fenntartásában a mellékvese adenomának nincs szerepe, megállná-e a helyét egy jóval nagyobb betegszámú tanulmány esetén is.

A 125 hormonálisan inaktív mellékvese adenomás beteg átlagosan 9 éves utánkövetési idejű vizsgálata mindezideig példa nélküli az irodalomban. A vizsgálat kezdete és végpontja között eltelt átlagosan 9 év során a sztatinnal kezelt betegek száma valóban jelentősen nőtt, azonban a sztatin használat gyakoriságában szignifikáns különbség nem volt az operált és a nem operált mellékvese daganatos betegek csoportja között, mint ahogy azt az értekezés 6. táblázatában jeleztem. Ezek alapján jogosnak találom azt a feltételezést, hogy a sztatin használat gyakoribbá válása megállapításaimat nem torzítja. Mindazonáltal hangsúlyozom - az angol nyelvű dolgozatunkban, a benyújtott értekezésemben és ezen a fórumon is - vizsgálatunk korlátaival. A korlátok lebontásához jóval nagyobb betegszámú, prospektív vizsgálatra lenne szükség, ami nyilvánvalóan csak multicentrikus vizsgálat keretében lenne megoldható.

T. Bírálom hiányolja klinikánk gyakorlatából a Cushing-szindrómás betegek rutinszerű gerinc röntgen-vizsgálatát.

Elismerem, hogy lenne létjogosultsága valamennyi Cushing-szindrómás beteg gerinc röntgen vizsgálatának, mégpedig nem csak az első kivizsgáláskor, hanem a betegség végleges gyógyulásáig, sőt még azután is, éveken át. Világszerte, és hazánkban is csak igen kevés centrum lehet, aki ezt a gyakorlatot követi. Cushing-szindrómás beteg rutinszerűen elvégzett

gerinc rtg vizsgálatának eredményeiről egyébként elsőként és máig utoljára 2006-ban Colao munkacsoportja számolt be: a betegek 76%-ában mutattak ki csigolya-törést.

A beteget sugárterhelésnek kitévő, a gondozó intézményt anyagilag megterhelő rendszeres rtg-vizsgálatok helyett Klinikánkon azt a gyakorlatot követjük, hogy Cushing-szindrómás betegeken betegségük aktív szakaszában illetve gyógyulásuk után még 5 éven át, évente DEXA-vizsgálatot végzünk, ennek keretében stadiometerrel pontos testmagasságot mérünk. 2002-től módunk van DEXA-készülékkel végzett, a beteg számára kis sugárterhelést jelentő, a kompressziós csigolyatörések vonatkozásában informatív IVA (instant vertebral assessment), más rövidítéssel VFA (vertebral fracture assessment) vizsgálat végzésére. Amennyiben ezen vizsgálatok, vagy a klinikai tünetek alapján csigolyatörés gyanúja merül fel, elvégezzük a dorsolumbális gerinc rtg-vizsgálatát.

T. Bírálom hiányolja a testzsírmérő készülékek használatát.

A csontszövet ásványi anyagtartalom és a testzsírtartalom összefüggéseinek értékelésekor valóban csak az alapvető antropometriai paramétereket (testsúly, testmagasság, BMI) vizsgáltam és értékeltem. Annak megjegyzésével, hogy a Cushing-szindrómás betegek testösszetételének ennél részletesebb vizsgálata a világon csak nagyon kevés endokrin központban rutinszerű, T. Bírálom megjegyzével egyetértek.

T. Bírálom kérdezi, hogy a GR gén mellett vannak-e más, a csontsűrűséget befolyásoló gének, amelyek polimorfizmusai esetleg befolyásolják a Cushing-szindróma iránti fogékonyságot, vagy a betegség súlyosságát.

Az oszteoporózis genetikai hátterének megismerése rohamléptékben halad előre. Egy 2009-es összefoglaló szerint az addig publikált, több mint 20, teljes genomra kiterjedő asszociációs vizsgálat alapján az oszteoporózis kandidáns gének száma >150, az SNP-k száma > 36,016 (Ann Int Med, 2009, 151:528-). A kandidáns gének száma napjainkban is folyamatosan növekszik, ezek közé a közelmúltban csatlakozott a 11 $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz enzimet kódoló *HSD11B1* gén. Az endogén Cushing-szindrómával összefüggésbe hozható genetikai rendellenességekkel kapcsolatban ma még –viszonyítva a posztmenopauzális oszteoporozishoz– igen csekélyek az ismereteink. Nem kétséges, hogy a MEN1 és az AIP gének mutációi hajlamosítanak hypophysis tumor kialakulására, az ACTH-termelő tumorról való társulásról azonban ma még kevés adattal rendelkezünk. *CDKN1B* mutációval magyarázott MEN4 szindrómához társulóan is leírtak Cushing-kórt. A cAMP jelátviteli útvonal genetikai rendellenességei primer mellékvese eredetű Cushing-szindróma kialakulására vezethetnek (Carney complex, *PDE11A*, *PDE8B* gének).

A fentiek alapján tehát jelenlegi ismereteink szerint GR génen kívül a csontszövetben és a hypophysisben egyaránt expresszálandó *HSD11B1* enzim lehet az a gén ill. fehérje, ami leginkább megfelel a T. Bírálom kérdésében megfogalmazott elvárásnak, azaz ami befolyásolja a csontszövetet, ugyanakkor hatással van a hiperkortizolémiás állapotra. Megjegyzem, hogy munkacsoportunk a világon az elsők között kezdett el foglalkozni a *HSD11B1* gén genetikai rendellenességeinek és a csontsűrűség kapcsolatának vizsgálatával.

T. Bírálom észrevételezte, hogy Bencsik Zsuzsa dr. két közleményét nem idéztem a doktori értekezésemben.

Az említett két közlés közül az 1995-ben megjelent közlemény kevésbé, az 1996-ban megjelent közlemény témájában valóban közel áll a munkámhoz. Bencsik dr. mindkét munkáját ismerem, a 2. dolgozatát a PhD dolgozatomban 77-es sorszámmal idéztem is. Egyetértek T. Bírálómmal, hogy a három, témájában egymáshoz közelálló és egymáshoz időben is közel megjelent dolgozatok (Flecchia 1995; Bencsik 1996; Tóth 1996) konklúziója nem vág egybe. Az 1996. óta megjelent újabb közlemények megerősítették azt az állításunkat,

hogy a benignus mellékvese daganatos betegek körében az alacsony DHEAS koncentráció a daganat glükokortikoid túltermelésének jele, olyannyira, hogy az alacsony DHEAS koncentrációt egyesek a szubklinikai Cushing-szindróma egyik használható laboratóriumi markerének tekintik. A fentiek alátámasztására a mellékletben 8, 1996-2011 között megjelent közleményt csatolok. Mindazonáltal teljességgel egyetértek T. Bírálómmal, hogy Bencsik Zsuzsa kolléganő mindkét munkájának helyet kellett volna biztosítanom az irodalomjegyzékben.

T. Bírálóm bírálatának mellékletében felsorolt helyesírási, egyéb formai hibákért, következetlenségekért elnézést kérek.

Még egyszer köszönöm Góth Miklós Professzor Úrnak a dolgozatom részleteire is kiterjedő alapos bírálatát. Köszönöm, hogy MTA értekezésemet mind formailag, mind tartalmilag az előírt követelményeknek megfelelőnek tekinti és elfogadásra javasolja. Tisztelettel kérem válaszmom elfogadását.

Budapest, 2011. február 23

Dr. Tóth Miklós  
egyetemi docens

#### Melléklet

Vassiliadi DA et al: High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 74:438-44.

Emral R et al: Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. Endocr J. 2003; 50:399-408.

Tanabe A et al: Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. Horm Metab Res. 2001; 33:444-50.

Rossi R et al: Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:1440-8.

Tsagarakis S et al: Elevated post-dexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 49:165-71.

Bernini GP et al: Utility of plasma dehydroepiandrosterone sulphate determination in adrenal incidentalomas. J Endocrinol Invest. 1998; 21:365-71.

Daich JA et al: Cleveland Clinic experience with adrenal Cushing's syndrome. J Urol. 1997; 158:2051-5

Morio H et al: Serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate in patients with asymptomatic cortisol producing adrenal adenoma: comparison with adrenal Cushing's syndrome and non-functional adrenal tumor. Endocr J. 1996; 43:387-96.