

Válasz

Professzor Nagy Endre egyetemi tanárnak

az MTA doktori pályázatához írott hivatalos bírálatára

Mindenekelőtt hálásan köszönöm Nagy Endre egyetemi tanárnak, hogy időt és energiát szentelt dolgozatom áttanulmányozására, bírálatára.

T. Bírálom kérdezi, hogy mi állhat a hormonálisan inaktív mellékvese daganatokkal járó magas, a tumor eltávolítása után nem csökkenő arteriosclerosis-kockázat hátterében?

Jelen, a hormonálisan inaktív mellékvese adenomás betegek kapcsán tett megfigyelésekhez hasonlóakat közöltek sebészi beavatkozás eredményeként gyógyult endogen Cushing-szindrómás betegeken is, akiknél gyakori, hogy a várt testsúlycsökkenés nem következik be, a szénhidrát- és lipid-anyagcsere rendellenességek, a zsírszövet kedvezőtlen eloszlása perzisztálnak, stb. Analógia állítható fel a sebészileg kezelt aldosteron-termelő adenomákkal kapcsolatban is: hormonvizsgálattal is eredményesen operálnak minősített betegek esetében is mintegy 30 %-os gyakorisággal perzisztál a hipertónia. Ezeket a jelenségeket nevezhetjük a hosszan fennálló hormonális rendellenesség „rögzülésének” is, a pontos patomechanizmus feltárása azonban ezekben az esetekben még várat magára. Vizsgálati eredményeink összeegyeztethetők azzal az – időről időre újból felvetett – alternatív hipotézissel, ami szerint a mellékvese adenoma nem az oka, hanem csak részjelensége lenne a metabolikus szindrómának.

T. Bírálom kérdést tett fel a kortizol-túlsúly majd annak megszűnése során bekövetkező, axialis → végtagi → axialis ásványianyag átrendeződés okára vonatkozóan.

A Cushing-szindróma gyógyulása során megfigyelt, általunk elsőként közölt végtagi → axialis irányú csont ásványi anyagtartalom átrendeződés mechanizmusa nem tisztázott. A glükokortikoid-indukált csontbetegség gyógyulási szakaszában kimutatott ásványi anyagtartalom átrendeződés mértéke szorosan összefügg a posztoperatív testsúly ill. testtömeg-index változással. A két említett paraméter közötti összefüggés pontos természete nem tisztázott, további vizsgálatokat igényel. Kézenfekvő feltételezésünk szerint a jelenség hátterében valamilyen, a zsírszövetből származó szignál, esetleg zsírszöveti hormon állhat.

T. Bíráló kérdezett az im. alkalmazott depot ACTH-tesztről.

Az 1990-es évek végéig a mellékvese rezerv kapacitásának vizsgálatára klinikánkon gyakran az im. ACTH-tesztet alkalmaztuk. Ehhez 2 mg szintetikus ACTH-t (1 amp. Cortrosyn, Organon) kapott a beteg, 14 h-kor. Vértétel másnap reggel 08:00-kor történt, kortizol, 17-hidroxi-progeszteron, esetenként egyéb mellékvese eredetű szteroidok mérése céljából. A vizsgálatot mellékvese daganatos betegeken, továbbá hirsutizmusos egyéneken végeztük 21-hidroxiáz defektus gyanúja esetén, továbbá a hirsutizmus ovarialis és adrenalis eredetének elkülönítésére. A fentiek szerint végzett depot-ACTH teszt után a 17-hidroxi-progeszteron válasz magasabb, mint a ma rutinszerűen végzett iv. ACTH-teszt során. 60 egészséges egyénen a 17-hidroxi-progeszteron válasz normális felső határát 1360 ng/dl-nek találtuk (Tóth és mtsai, J Endocrinol Invest, 23: 287-, 2000).

T. Bírálom kérdezi, hogy mi volt az eljárás abban az esetben, ha a DEXA-vizsgálat során kompressziós csigolyatörés gyanúja merült fel.

A DEXA-vizsgálatok leletezése Klinikánkon mindig az AP irányú lumbalis gerinc felvétel megtekintésével kezdődik. Amennyiben szemmel látható morfológiai eltérés, vagy a két szomszédos csigolya csontsűrűségében jelentős különbség mutatkozik, radiológiai vizsgá-

latot javasolunk. Klinikánkon 2002 óta áll rendelkezésünkre a csigolya-kompressziók DEXA-készülékkel történő vizsgálatának (VFA, IVA) lehetősége, klinikai vagy a DEXA-felvételen észlelt gyanújel esetén ezt a lehetőséget is alkalmazzuk a néma csigolyatörések felismerésére. A Nemzetközi Klinikai Oszteodenzitometriai Társaság (ISCD) ajánlásainak közzététele (2007) óta annak megfelelően jártunk el. Ezen ajánlás minden korábbinál pontosabban írja le a DEXA-vizsgálat értékelésének szabályait, a fals eredmények kiküszöbölésének lehetőségeit.

Megértem T. Bírálóm véleményét, ami szerint az incidentalomák kivizsgálása nem belgyógyászati, hanem endokrinológiai feladat.

T. Bírálóm kérdezi, hogy a daganat mérete mellett milyen egyéb szempontokat alkalmaztunk a mellékvese incidentalomák műtétjének indikálásakor.

Azok a közlemények, amelyek az értekezés alapjául szolgálnak, közel 20 éves időszakot fognak át. Ez alatt a 20 év alatt a mellékvese incidentalomák klinikai, radiológiai értékelése, a hormonális kivizsgálás lehetőségei sokat fejlődtek. Egy klinikai szempont nem változott: amennyiben a daganat hormonális aktivitása bizonyítást nyert, méretében növekedett, malignitás alapos gyanúja esetén mérethatártól függetlenül műtétet ajánlottunk a betegnek. Ezek hiányában az 1990-es évek végéig a mellékvese daganat legnagyobb átmérőjének 3 cm-nél nagyobb volta esetén általában műtétet ajánlottunk. Napjainkban ez a határ magasabb: amennyiben műtétet indokló egyéb szempont nincs, a 4-6 cm közötti átmérőt szürke zónának tekintjük, 6 cm-es tumorátmérő felett rendszerint műtétet javasolunk.

Tisztelt Bírálóm kérdést tett fel a reggeli szérumszékortizol vs. osteocalcin összefüggésével, ill. az összefüggés jellegével kapcsolatban.

Az Osteoporosis Internationalben megjelent közleményünknek is részét képező, a dolgozat 69. oldalán, a 12. ábrán bemutatott adatsoron valóban csak lineáris illesztést végeztünk a szérumszékortizol és a szérumszékosteocalcin között. A közlemény megjelenését követően elvégeztük a szérumszékortizol és a szérumszékosteocalcin közötti nem lineáris összefüggések vizsgálatát SPSS statisztikai program segítségével. A laboratóriumi paraméterek közötti összefüggés nem-lineáris regressziós statisztikai elemzése során az osteocalcin és a reggeli székortizol értékek közötti kapcsolat egy hatványozott összefüggéssel, az úgynevezett „power curve” modellel volt legjobban jellemezhető ($p=0,000$, a függő és a független változó közötti összefüggést igazoló érték: $F=22,556$). Ehhez a görbéhez való jó illeszthetőségnek az a biológiai tartalma, hogy a szérumszékortizol növekedésével a magasabb székortizol koncentráció tartományokban hatványozottan csökken a szérumszékosteocalcin koncentráció.

Mindezek alapján azt gondolom, hogy a dolgozat megjelenését követően elvégzett kiegészítő statisztikai számításaink teljes mértékben megerősítik a dolgozatunkban más megfontolás alapján felállított hipotézisünket, mely szerint „a szérumszékortizol koncentrációnak létezik egy - a fiziológiás székortizol koncentráció felső határa körüli - köszöbértéke, ami alatt a székortizol csak minimális, felette azonban jelentős hatással bír a csontszövetre”.

Még egyszer köszönöm Nagy Endre professzor Úr alapos és érdemi bírálatát, kérem válaszaim elfogadását. Köszönöm, hogy értekezésemet kiválóan minősítette és személyemet alkalmasnak az MTA doktora cím elnyerésére.

Budapest, 2012. február 23.

Dr. Tóth Miklós
egyetemi docens