

# Kardiovaszkuláris kockázat és glükokortikoidtúltermelés vizsgálata mellékvesekéreg daganatokban

Doktori tézisek

**Dr. Sereg Márta**

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tóth Miklós, egyetemi docens, PhD.

Bíráló bizottság: Dr. Horváth Csaba, egyetemi docens, MTA doktora

Dr. Zupán Kristóf, PhD.

Bizottság elnöke: Prof. Dr. Kiss István, egyetemi tanár, PhD, MTA doktora

Bizottság tagjai: Dr. Kóbori László, egyetemi docens, PhD.

Dr. Szentirmay Zoltán, centrum igazgató, PhD.

Budapest  
2011

## Bevezetés

A mellékvese incidentalomák 70-80%-a benignus kéregadenoma. A klasszikus hormontúlprodukciós kórképeket (Conn-szindróma, Cushing-szindróma) nem okozó kéregadenomákat „silent” vagy hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomáknak nevezzük. Hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomák 5-47%-ában igazolható szubklinikus autonóm glükokortikoid túltermelés (SAGH), másnéven szubklinikus Cushing-szindróma.

A mellékvese tumorok differenciál diagnosztikájában a primer és szekunder daganatok mellett a pszeudoadrenális tumorok és a fertőzéses eredetű elváltozások is szerepelnek. A gastrointesztinális stróma tumorok (GIST) a leggyakoribb, gasztrointesztinális traktusból kiinduló mezenchimális tumorok. A hasonló szövettani és immunhisztokémiai tulajdonságokat mutató, de a gasztrointesztinális traktussal összefüggésben nem lévő tumorokat extragasztrointesztinális stróma tumoroknak (EGIST) nevezzük.

Az éjféli nyál kortizol meghatározás a dexamethazon szuppressziós teszt és a vizelet szabad kortizol meghatározás mellett első vonalbeli laboratóriumi módszer lett a Cushing-szindróma diagnózisában. A különböző tanulmányokban a nyál kortizol meghatározás specificitása és szenzitivitása nagy különbségeket mutat. A hormonálisan inaktív kéregadenomás és a szubklinikus Cushing-szindrómás betegekben a nyál kortizol diagnosztikai értékének vizsgálatára kevés az irodalmi adat. A csontképződés – melyet leggyakrabban a szérum oszteokalcin mérésével jellemeznek – Cushing szindrómás betegekben nagy fokban csökkent.

Cushing-szindrómás illetve nem-funkcionáló mellékvese adenomás betegek esetében a glükokortikoid túltermelés következtében az anyagcsere betegségek előfordulási gyakorisága, illetve cerebrovaszkuláris és kardiovaszkuláris rizikó is magas. Az autonóm kortizol túltermelés többféle metabolikus eltérést és betegséget okozhat, mint a hipertónia, a csökkent glükóz tolerancia, a 2-es típusú diabetesz, a hiperlipidémia és az obezitás. A metabolikus eltérések magasabb atheroszklerózis kockázatot jelentenek. Szubklinikus Cushing szindrómás betegek esetében szintén magasabb az anyagcsere betegségek gyakorisága.

Egyes tanulmányok szerint, az enyhe glükokortikoid termelést mutató adenomák sebészi eltávolítása a magas vérnyomás mérséklődését, vagy teljes megszűnését

eredményezte. A glükóz metabolizmus és az inzulinérzékenység javulásáról számolnak be az incidentaloma műtéti eltávolítása után, a 2-es típusú diabetes mellitus jelentős javulásáról is vannak adatok. Az incidentaloma műtéti eltávolítását követően az obezitás csökkenését írták le több tanulmányban, illetve beszámolnak a lipid profil javulásáról.

Hiányoznak olyan hosszú távú követéses vizsgálatok, melyek megmutatnák, hogy a véletlenszerűen felfedezett, hormonálisan inaktív vagy csak enyhe kortizol-túltermelést mutató mellékvese adenomák sebészi eltávolítása csökkenti-e a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást.

## Célkitűzés

### ***A. Atheroszklerózis rizikófaktorai és kardiovaszkuláris komplikációk operált és nem operált hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegekben: hosszú távú követéses vizsgálat***

1. Az atheroszklerózis kockázati tényezőinek felmérése és összehasonlítása a hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek operált ill. nem operált csoportjában.
2. Vizsgálni kívántam, hogy a hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek szív- és érrendszeri morbiditás és mortalitás gyakoriságát befolyásolja-e a mellékvese daganat eltávolítása.
3. Szubklinikus Cushing-szindrómás betegek atheroszklerotikus kockázati tényezőinek valamint ezeknek a szív- és érrendszeri szövődményeik gyakoriságának vizsgálata.

### ***B. A nyál kortizol és oszteokalcin diagnosztikai értéke manifest és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében***

1. Az éjfélbeli nyál kortizol diagnosztikai értékének összehasonlítása a reggeli nyál kortizol, az éjfélbeli és reggeli szérum kortizol, a kisdózisú dexamethason teszt utáni kortizol és a vizelet szabad kortizol diagnosztikai értékével nagy

számú beteganyagon manifeszt Cushing-szindróma gyanúja illetve véletlenszerűen felfedezett mellékvese daganat esetében.

2. A szérum oszteokalcin diagnosztikai értékének felmérése a többi laboratóriumi paraméterhez – beleértve a nyál kortizol meghatározást - viszonyítva.

**C. *Incidentálisan felfedezett mellékvesedaganat formájában jelentkező extragasztrointesztinális stróma tumor (Esetbemutató)***

Igazolni kívántuk, hogy a mellékvese incidentalomák szövettani differenciál diagnosztikájában számolni kell a gasztrointesztinális stróma tumorokkal is.

## **Betegek és módszerek**

### **Betegek**

1. 1990 és 2001 között felismert, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek klinikai, laboratóriumi és képalkotó vizsgálati eredményeinek retrospektív elemzését végeztük. 113 beteg jelent meg személyesen a kontroll vizsgálaton. 12 beteg (4 beteg esetében történt, 8 beteg esetében nem történt adrenalektómia) személyesen nem tudott megjelenni a vizsgálaton, esetükben az orvosi dokumentációk álltak rendelkezésünkre. 125 hormonálisan inaktív mellékvese adenomás beteg vizsgálata történt meg, 47 beteg esetében történt adrenalektómia 1990 és 2001 között. A többi 74 beteg konzervatív terápiában részesült, műtetre nem került sor.

2. 151 beteget választottunk be vizsgálatunkba. Endokrinológiai kivizsgálás történt minden betegnél Cushing-szindróma irányában. A betegeket négy csoportba soroltuk a végső diagnózis alapján. (1) „A” csoport: manifeszt Cushing-szindróma (23 fő), (2) „B” csoport: szubklinikus Cushing-szindróma (18 fő), (3) „C” csoport: homonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek (40 fő), (4) „D” csoport: a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely eltérése nélküli páciensek (70 fő; hiperkortizolizmust kizártunk, ismert mellékvese tumor nincs).

3. Egy 68 éves nőbetegnél 3 hónappal korábban jelentkezett jobb oldali hasi fájdalom miatti kivizsgálás során hormonálisan inaktív, 15 cm átmérőjű, a jobb oldali mellékvese régióban kialakult tumoros elváltozás igazolódott.

### Módszer

1. Minden beteg esetében történt klinikai, képalkotó vizsgálat, illetve laboratóriumi vizsgálatok a hormonális státusz, a szénhidrát és lipidanyagcsere felmérésére. A reggeli, éjjeli és kisdózisú (1mg) dexamethesone teszt utáni szérum kortizol mérésén kívül a dehidroepiandrosteron, a 17-hidroxiprogesteron, a tesztoszteron, a plazma ACTH és renin aktivitásának mérése is megtörtént. 24 órán át gyűjtött vizeletből vanilmandulasav vizsgálatát végeztünk el. Minden beteg esetében történt képalkotó vizsgálat (ultrahang, CT), szükséges esetben koleszterin-és/vagy MIBG-szcintigráfia is. Amennyiben primer hiperaldoszteronizmus gyanúja merült fel, szuppressziós tesztre illetve néhány beteg esetében szelektív mellékvese véna katéterezésre került sor.

Felmértük a hipertónia, a 2-es típusú diabetes mellitus, a hiperlipidémia és az obezitas előfordulásának gyakoriságát, valamint vizsgáltuk az angina pectorisz, akut miokardiális infarktus, sztróke, PTCA, koronária bypass, perifériás érműtét és kardiovaszkuláris halálozás gyakoriságát.

Betegeink körében a hiperlipidémia diagnosztikus kritériumait az aktuális nemzetközi ajánlásoknak megfelelően állítottuk fel (össz-koleszterin  $>5,2$  mmol/l, LDL-koleszterin  $>2,6$  mmol/l, triglicerid  $>1,7$  mmol/l). Hiperlipidémiásnak tekintettük az lipidcsökkentő gyógyszerrel kezelt betegeket is. Cukorbetegnek tekintettük, akinél korábban diabetes mellitust diagnosztizáltak illetve, aki antidiabetikus terápiában részesült. Valamennyi beteg esetében, akinél nem volt ismert 2-es típusú diabetes mellitus, sor került az orális glükóz-tolerancia teszt elvégzésére. A vizsgálat során a betegek 75 g glükózt fogyasztottak el 250 ml vízben oldva. Az értékelés során a 0. és 120. percben mért vércukor értékeket vettük figyelembe. Csökkent glükóz toleranciát (IGT) diagnosztizáltunk akkor, ha az éhomi vércukorszint  $>7,0$  mmol/l és az OGTT 2 órás értéke  $\geq 7,8$  mmol/l, de  $<11,1$  mmol/l, míg manifeszt cukorbetegség esetében a 120 perces vércukorérték 11,1 mmol/l értéket meghaladta. Hipertóniásnak tekintettük az antihipertenzív gyógyszerrel kezelt betegeket valamint, ha többszöri mérés alkalmával a

vérnyomás szisztolés értéke elérte vagy meghaladta a 140 Hgmm-t, míg a diasztolés érték a 90 Hgmm-t. A  $30 \text{ kg/m}^2$ - elérő vagy meghaladó testtömeg-indexet (BMI) tekintettük elhízásnak.

Szubklinikai Cushing-szindrómát diagnosztizáltunk, ha Cushing-szindróma jelei és tünetei hiányoztak, és a következő két kritérium közül legalább az egyik teljesült: i) éjszéli szérum kortizol  $>5,0 \text{ } \mu\text{g/dl}$ , ii) a rövid kis dózisú dexamethason utáni szérum kortizol  $> 3,6 \text{ } \mu\text{g/dl}$ .

A mellékvese daganatos betegeknél talált hipertónia és diabetes mellitusz gyakoriságát Magyarország lakosságának 1,36%-ára kiterjedő mintával vetettük össze, nem és életkor szerint is egyeztetve.

**2.** Reggel nyolc órakor illetve éjszélkor levett vérből történt kortizol meghatározás. Kis dózisú dexamethason teszt utáni kortizol valamint 24 órán át gyűjtött vizelethől vizelet szabad kortizol vizsgálat történt. A nyál kortizolt minden beteg esetében 23 és 24 óra között, a reggeli nyál kortizol gyűjtése 8 órakor gyűjtötték (151 betegből 41-nél). Hipertóniás és véletlenszerűen felfedezett mellékvese tumoros betegek esetében phaeochromocytoma (vizelet vanilmandulasav, metanefrin, normetanefrin) illetve primer hyperaldoszteronizmus (plazma aldosteron/plazma renin aktivitás hányadosa) irányában is végeztünk szűrővizsgálatot. Adrenokortikotrop hormon (ACTH) meghatározására is a reggeli vérvételből került sor, minden olyan betegnél, akinek mellékvese tumorra derült fény, illetve akkor, ha a vizsgálatok Cushing-szindrómát igazoltak. A szérum és vizelet kortizol valamint az ACTH meghatározás ECLIA módszerrel történt a gyártó cég ajánlása szerint. A szérum oszteokalcin meghatározásra a vérvételek (Roche Diagnostics – a gyártó előírásainak megfelelően) reggel 8 órakor, éhgyomorrra történtek.

A  $30 \text{ kg/m}^2$ - elérő vagy meghaladó testtömeg-indexet (BMI) tekintettük elhízásnak.

Szubklinikai Cushing-szindrómát diagnosztizáltunk, ha Cushing-szindróma jelei és tünetei hiányoztak, és a következő két kritérium közül legalább az egyik teljesült: i) éjszéli szérum kortizol  $>5,0 \text{ } \mu\text{g/dl}$ , ii) a rövid kis dózisú dexamethason utáni szérum kortizol  $> 3,6 \text{ } \mu\text{g/dl}$ .

A reggeli és éjszéli szérum kortizol, az éjszéli nyál kortizol, a vizelet szabad kortizol és a szérum oszteokalcin koncentráció a C és D csoportban nem különbözött, ezért ezt a két csoportot a ROC analízishez kontroll csoporttá vontuk össze.

## **Statisztikai módszerek**

Első tanulmányunkban az adatokat az SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), valamint a Statistica (7.0 verzió, Statsoft Inc) programcsomagokkal elemeztük. A 0,05 alatti p-értéket tekintettük szignifikánsnak. A betegkövetéses vizsgálatban rögzített atheroszklerotikus események és betegségek gyakoriságát khi-négyzet próba és Fisher-teszt segítségével hasonlítottuk össze az adrenalektómián átesett és konzervatív terápiában részesült betegek között. Az anyagcsere betegségek és hormonális paraméterek összehasonlítását t-teszt és Mann-Whitney U-teszttel végeztük. Az adatok eloszlásának analízisét Shapiro-Wilk's teszttel végeztük.

Második tanulmányunkban a különböző laborparaméterek valamint a laboratóriumi adatok és a BMI közötti összefüggést lineáris regresszióval határoztuk meg. A különbséget a biokémiai változóban a betegcsoportok között ANOVA és Bonferroni post hoc teszttel vizsgáltuk. A vizsgált laboratóriumi tesztek diagnosztikai pontosságát ROC analízissel értékeltük. Az egyes tesztek optimális cut-off értékét a ROC analízis Youden indexének kiszámításával határoztuk meg, a manifeszt és szubklinikai Cushing-szindrómás illetve a manifeszt és szubklinikai Cushing-szindrómában nem szenvedő betegek jellemzésére.

## **Eredmények**

1. A kor, nem és az átlagos követési idő valamint a kiindulási hormonális paraméterek vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség az operált és nem operált betegek csoportjai között. A kiindulási tumor átmérő az operált csoportban szignifikánsan nagyobb volt. A magas vérnyomás betegség mind az operált mind a nem operált csoportban már kiinduláskor is magas arányban fordul elő (86 illetve 80%-ban), és ez a magas arány a követési idő során nem mutat változást egyik csoportban sem. Nem volt különbség az operált és nem operált betegek obezitásának gyakoriságában ill. súlyosságában, bár a BMI mindkét csoportban kis növekedést mutatott. A hiperlipidémia gyakorisága valamint a lipidcsökkentő szerek alkalmazásának gyakorisága szignifikánsan nőtt mindkét betegcsoportban. A kiindulási adatokhoz képest a cukorbetegség száma nőtt a követési idő alatt, míg a csökkent glükóz tolerancia aránya csökkent mind az operált

mind a nem operált betegcsoportban egyaránt. Az adenoma műtéti eltávolítása nem befolyásolta a 2-es típusú cukorbetegség előfordulási gyakoriságát.

A hipertónia és a diabetes mellitus szignifikánsan gyakoribb a hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegekben, mint a magyar populációban, mind a vizsgálat kezdetén, mind a betegkövetés időpontjában műtéti megoldástól függetlenül is. Az operált és a nem operált, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek között a különböző atheroszklerotikus események, a koronária és a perifériás érbetegségek végkimenetele valamint a kardiovaszkuláris halálozás szempontjából szignifikáns eltérést nem találtunk.

A megadott kritériumok alapján 13 beteget (10,4%) szubklinikus Cushing-szindrómásnak minősítettünk. Sem a kardiovaszkuláris rizikófaktorok, sem a kardiovaszkuláris végkimenetel vonatkozásában nem találtunk különbséget a szubklinikus Cushing-szindrómás betegcsoport illetve a nem szubklinikus Cushing-szindrómás betegcsoport között.

2. A legmagasabb szérum, nyál és vizelet kortizol értékeket a Cushing-szindrómás csoportban („A” csoport) mértük, a reggeli nyál kortizol azonban a négy betegcsoportban nem különbözött (A-B-C-D csoport). A nem-funkcionáló kéregadenomás („C” csoport) és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely eltérését („D” csoport) nem mutató betegcsoportok a reggeli és éjféle szérum és nyál kortizol koncentrációi és a napi vizelet kortizol ürítése valamint szérum oszteokalcin értékei nem különböztek egymástól. Manifeszt Cushing-szindrómás betegekben a szérum oszteokalcin szignifikánsan alacsonyabb volt, mint többi csoportban. A vizsgált laboratóriumi paraméterekkel ROC-analízist végeztünk és Youden-módszerrel meghatároztuk azokat a cut-off értékeket, amelyek legjobban elválasztják egymástól a manifeszt Cushing-szindrómás illetve a szubklinikus Cushing-szindrómás betegeket a kontroll csoporttól (összevont „C” és „D” csoport). Manifeszt Cushing-szindrómás betegeknek a kontroll csoporttól való elkülönítésének vizsgálatakor a 95%-os konfidencia intervallum és a görbe alatti terület hasonló volt 24:00 órás nyál kortizol, 24:00 órás valamint a kis dózisú dexamethason adása utáni szérum kortizol valamint a 24 órás vizelet kortizol ürítés esetében, valamint a szérum oszteokalcin 95%-os konfidencia intervalluma sem különbözött az éjféle nyál kortizol és a dexamethason teszt utáni kortizolétól. Szubklinikai Cushing-szindróma laboratóriumi diagnosztikájában valamennyi vizsgált paraméter teljesítőképessége – a Cushing-szindrómához viszonyítva - jelentősen alacsonyabb.



3. A vizsgált tumor EGIST tumornak bizonyult, hormoneredmények alapján hormonálisan inaktívnak értékeltük. A tumormarkerek a referenciatartományban voltak. Laparotomiás műtét során egy 15 cm-es, a jobb mellékvesével összekapcsolódó, a gasztointesztinális traktussal összefüggést nem mutató retroperitoneális tumor in toto eltávolítására került sor. A tumor nem volt invazív. A fénymikroszkópos vizsgálat megerősítette a tumor és a szövettanilag normális szerkezetű mellékvese szoros kapcsolatát. Immunhisztokémiai analízissel a CD117 és az SMA pozitív, míg a béta-katenin, a CD34, a desmin, az S-100 protein és a H-caldesmon negatív volt. A daganatból c-KIT exon meghatározás történt direkt szekvenálással. A szekvencia analízis során nem találtunk mutációt a KIT gén 9-es, 11-es, 13-as és 17-es exonján, valamint a thrombocyt-eredetű növekedési faktor-2-receptor gén 18-as exonján. A műtét után 3, 9 és 12 hónappal végzett hasi és mellkasi CT vizsgálat nem mutatott sem reziduális tumort, sem pedig távoli áttétet. A továbbra is panaszmentes betegen a műtét után 18 hónappal elvégzett hasi ultrahang vizsgálat negatív volt. Daganatellenes gyógyszeres kezelés nem vált szükségessé.

### **Megbeszélés**

1. A véletlenszerűen felfedett mellékvese daganatok kezelési stratégiájában a mellékvese adenoma műtéti eltávolításának indikációja a legfontosabb kérdés. Az elmúlt két évtizedben közölt tanulmányok igazolták, hogy a glükokortikoid túltermelés következményének tarthatóan a hormonálisan inaktív mellékvese kéreg adenomás illetve a szubklinikus Cushing-szindrómás betegekben a kardiovaszkuláris kockázati tényezők jóval gyakoribbak. Vizsgálatunkban, összhangban más vizsgálatokkal, kimutattuk, hogy hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegekben az atheroszklerózis rizikófaktorainak gyakorisága jóval magasabb, mint az átlag népességben. Eredményeink szerint az atheroszklerotikus rizikótényezők magas aránya ellenére a tumor eltávolítása hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek esetében pozitív irányú anyagcsere-változással nem jár, az anyagcsere eltérések (mint a hipertónia, a cukorbetegség, a hiperlipidémia és az obezitás) hosszú – átlagosan 9 éves - követési idő után is megmaradnak a tumor eltávolítását követően is. Az operált és a nem operált

betegek csoportja között hosszú távon a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris történések illetve beavatkozások valamint a mortalitás vonatkozásában sem találtunk szignifikáns különbséget.

**2.** A „valós” életben (hazai viszonyaink között, klinikánk beteganyagában, saját laboratóriumi háttérünkkel) értékeltük az éjféli nyál kortizol elektrokemilumineszcens módszerrel történő meghatározása diagnosztikus teljesítőképességét, és elvágási határra tettünk javaslatot. 7 paraméterből 5 esetében (ezek az éjféli szérum és nyál kortizol, a dexamethason teszt utáni kortizol, a vizelet szabad kortizol és a szérum oszteokalcin) a diagnosztikai specificitás és szenzitivitás meghaladta a 90 %-ot manifeszt Cushing-szindrómások körében. Az éjféli szérum és nyál kortizol valamint a dexamethason teszt utáni kortizol bírt figyelemreméltó, bár csekélyebb diagnosztikai értékkel szubklinikus Cushing-szindrómások körében, ez azonban elmarad a Cushing szindrómások körében tapasztalttól.

Jelen munkánk eredményei szerint a szérum oszteokalcin figyelemreméltóan jó diagnosztikai erővel bír a többi paraméterhez viszonyítva a manifeszt Cushing-szindróma diagnosztikájában. A szérum oszteokalcin szignifikáns korrelációt mutatott az éjféli szérum és nyál kortizollal, a reggeli szérum kortizollal és a kis dózis DXM teszt utáni szérum kortizollal Cushing szindrómás betegek esetében. Szubklinikus Cushing-szindrómás betegek esetében a szérum oszteokalcin hasonló értékeket mutatott, mint a kontroll csoportban.

**3.** A GIST tumorokkal azonos immunhisztokémiai tulajdonságú, de a gasztrointesztinális traktussal kapcsolatban nem lévő mezenchimális tumorokat extragasztrointesztinális stróma tumoroknak (EGIST) nevezzük. A CD117 és/vagy CD34 immunhisztokémiai kimutatása a GIST patológiai diagnózisának fő jegye. A CD117 (c kit) immunhisztokémiai meghatározásának fontos szerepe van a GIST diagnosztikájában a mellékvese incidentalomák körében. Az extragasztrointesztinális stróma sejtes daganat még a kifejezetten nagy méret esetén sem feltétlenül rossz prognózisú.

## **Következtetések**

**1.** A hormonálisan inaktív mellékvese adenomás betegekben a hipertónia és a 2-es típusú diabetes mellitus gyakorisága jóval nagyobb, mint a magyar átlagnépességben.

A hormonálisan inaktív mellékvese kéreg adenoma műtéti eltávolítása hosszú távon nem javított az anyagcsere-állapoton, a hipertónia, diabetes mellitus, hiperlipidémia gyakorisága és az obezitás mértéke nem csökkent.

A mellékvese adenoma eltávolítása nem eredményezte a hosszú-távú kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkenését sem.

**2.** Tanulmányunkban bemutattuk az éjszakai nyál kortizol elektrokemilumineszcens módszerrel történő meghatározásának diagnosztikai értékét manifeszt Cushing-szindrómás betegekben, illetve jelentőségét a mindennapi klinikai endokrinológiai gyakorlatban.

A szérumszerteokalcin szignifikáns korrelációt mutatott az éjszakai szérumszerteokalcinnal, a reggeli szérumszerteokalcinnal és a kis dózisú DXM teszt utáni szérumszerteokalcinnal. A szérumszerteokalcin szenzitív markere az endogén hiperkortizolizmusnak és szerepe lehet a manifeszt Cushing-szindróma diagnosztikájában.

Szubklinikus Cushing-szindrómás betegek esetében a kortizol túlermelés mértéke nem elég nagy ahhoz, hogy az a csontanyagcserét megváltoztassa, szubklinikus Cushing-szindróma diagnosztikájában ezért valószínűleg nem használható.

**3.** A hormonálisan inaktív mellékvese daganatok klinikopatológiai differenciál diagnosztikája során az EGIST daganatokat is figyelembe kell venni.

## Saját közlemények jegyzéke

### A tézisekhez közvetlenül kapcsolódó közlemények

1. Sereg M, Szappanos Á, Tőke J, Karlinger K, Feldman K, Kaszper É, Varga I, Iáz E, Rác K, Tóth M Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functional adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study  
*European Journal of Endocrinology* (2009) 160 647-655 Impact factor: 3,539
2. Sereg M, Tőke J, Patócs A, Varga I, Igaz P, Szücs N, Horányi J, Pusztai P, Czirják S, Gláz E, Rác K, Tóth M. Diagnostic performance of salivary cortisol and serum osteocalcin measurements in patients with overt and subclinical Cushing's syndrome  
*Steroids* (2011) 38-42 Impact factor: 2,905
3. Sereg M, Buzogány I, Gonda G, Sági Z, Csöregyhé E, Jakab Zs, Rác K, Tóth M. Gastrointestinal stromal tumor presenting as a hormonally inactive adrenal mass  
*Endocrine* (2011) 39 1-5 Impact factor: 1,278

### A tézisekhez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények:

1. Bekő G, Varga I, Gláz E, Sereg M, Feldman K, Tóth M, Rác K, Patócs A.  
Cutoff values of midnight salivary cortisol for the diagnosis of overt hypercortisolism are highly influenced by methods.  
*Clinica Chimica Acta* 411:(5-6) pp. 364-367. (2010) Impact factor: 2,535
2. Szappanos A, Patócs A, Tőke J, Boyle B, Sereg M, Majnik J, Borgulya G, Varga I, Likó I, Rác K, Tóth M.  
Bcl1 polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with decreased bone mineral density in patients with endogenous hypercortisolism.  
*Clinical Endocrinology* 71:(5) pp. 636-643. (2009) Impact factor: 3,201

3. Majnik J, Patócs A, Balogh K, Luczay A, Török D, Szabó V, Borgulya G, Gergics P, Szappanos A, Bertalan R, Belema B, Tőke J, Sereg M, Nagy ZZ, Sólyom J, Tóth M, Gláz E, Rác K, Németh J, Fekete G, Tulassay Zs

Nucleotide sequence variants of the glucocorticoid receptor gene and their significance in determining glucocorticoid sensitivity.

*Orvosi Hetilap* 147:(44) pp. 2107-2115. (2006)