

Kardiovaszkuláris kockázat és glükokortikoidtúltermelés vizsgálata mellékvesekéreg daganatokban

Doktori értekezés

dr. Sereg Márta

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Horváth Csaba, egyetemi docens, MTA doktora.

Dr. Zupán Kristóf, PhD.

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Kiss István, egyetemi tanár, MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kóbori László, egyetemi docens, PhD.

Dr. Szentirmay Zoltán, centrum igazgató, PhD.

Budapest

2011

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	5
<u>1.: Bevezetés és irodalmi háttér</u>	6
1. A mellékvese incidentalomák	6
1. 1. Definíció	6
1. 2. Gyakoriság	6
1. 3. Etiológia	6
1. 4. Szövettan	7
1. 5. A mellékvese incidentaloma diagnosztikája	9
1.5.1. Laboratóriumi diagnosztika	9
1.5.2. A csontforgalom laboratóriumi vizsgálata. Csontforgalom Cushing-szindrómában	13
1.5.3. A glükokortikoid túlsúly hatása a csontmetabolizmus markereire	14
1.5.4. Képképző vizsgálatok	15
1. 6. A mellékvese incidentaloma kezelése, műtéti indikációk, betegkövetés	17
1. 7. A hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomák és a szubklinikai Cushing-szindróma	20
1. 8. Glükokortikoid túltermelés és a kardiovaszkuláris kockázat	22
1.8.1. Kardiovaszkuláris kockázatot fokozó faktorok	22
Hipertónia	22
A 2-es típusú diabetes mellitus	24
Hiperlipidémia	25
Elhízás	26
1.8.2. A kardiovaszkuláris kockázat mértékének megállapítása	27
1.8.3. A mellékvesekéreg adenomákhoz társuló kardiovaszkuláris kockázat	28
<u>2.: Célkitűzések</u>	30
2.1. Hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek atheroszklerotikus kockázati tényezői és szövődményei	

2.2. A nyál kortizol és szérum oszteokalcin diagnosztikai értékének összehasonlítása manifeszt és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében	30
2.3. Incidentálisan felfedezett mellékvese daganat formájában jelentkező extragasztrointesztinális stróma tumor	30
<u>3.: Betegek és módszerek</u>	31
<u>Betegek</u>	
3.1. Hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek atheroszklerotikus kockázati tényezői és szövődményei	31
3.2. A nyál kortizol és szérum oszteokalcin diagnosztikai értékének összehasonlítása manifeszt és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében	33
3.3. Incidentálisan felfedezett mellékvese daganat formájában jelentkező extragasztrointesztinális stróma tumor	34
<u>Módszerek:</u>	34
3.a. Hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek atheroszklerotikus kockázati tényezői és szövődményei	34
3.b. A nyál kortizol és szérum oszteokalcin diagnosztikai értékének összehasonlítása manifeszt és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében	35
<u>Statisztikai módszerek</u>	37
<u>4.: Eredmények</u>	38
4.1. Hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek atheroszklerotikus kockázati tényezői és szövődményei	38
4.2. A nyál kortizol és szérum oszteokalcin diagnosztikai értékének összehasonlítása manifeszt és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében	46
4.3. Incidentálisan felfedezett mellékvese daganat formájában jelentkező extragasztrointesztinális stróma tumor	52
<u>5.: Megbeszélés</u>	57
5.1. Hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek atheroszklerotikus	

kockázati tényezői és szövődményei	57
5.2. A nyál kortizol és szérum oszteokalcin diagnosztikai értékének összehasonlítása manifeszt és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében	59
5.3. Incidentálisan felfedezett mellékvese daganat formájában jelentkező extragasztrointesztinális stróma tumor	62
<u>6.: Következtetések</u>	65
<u>7.: Összefoglalás</u>	66
<u>8.: Summary</u>	68
<i>Irodalomjegyzék</i>	70
<i>Saját publikációk jegyzéke</i>	86
<i>Köszönetnyilvánítás</i>	88

Rövidítések

ACTH	adrenokortikotrop hormon
AMI	akut miokardiális infarktus
CAH	kongenitalis adrenalis hiperplázia
CgA	chromogranin-A
CRH	kortikotropin-releasing hormon (corticotropin felszabadító hormon)
CT	komputer tomográfia
DHEAS	dehidroepiandroszteron szulfát
DM	diabetes mellitusz
DOC	dezoxikortizol
DXM	dexamethason
EGIST	extragasztrointesztinális stróma tumor
GFR	glomerulus filtrációs ráta
GIST	gasztrointesztinális sztróma tumor
HL	hiperlipidémia
HT	hipertónia
HU	Hounsfield Unit
IGT	csökkent glukóz tolerancia
MIBG	metaiodobenzyl-guanidin
MR	mágneses rezonancia
NIH	National Institute of Health
OC	oszteokalcin
PET	Pozitron Emissziós Tomográfia
PACAP	pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (hypophysis adenilát cikláz-aktiváló polipeptid)
PPI	(p+ pump inhibitor) p+ pumpa gátló
PTCA	perkután transzlumináris koronária angioplasztika
ROC	receiver operator characteristic
SAGH	szubklinikus autonom glükokortikoid hiperszekréció
SH	szubklinikus hiperkortizolizmus
UH	ultrahang
VMA	vanilmandulasav

1. fejezet: Bevezetés és irodalmi háttér

1. Mellékvese incidentalomák

1. 1. Definíció:

A mellékvese incidentalomák olyan mellékvese daganatok, amelyek valamely egyéb indikációból végzett hasi vagy mellkasi képalkotó vizsgálat során mellékleteként kerülnek felismerésre. Ezek a daganatok rendszerint nem járnak a hormontúltermelés klasszikus klinikai tüneteivel (Conn-, Cushing-szindróma, pheochromocytoma). A korszerű radiológiai képalkotó vizsgálatok (ultrahang, computer tomográfia és mágneses rezonancia vizsgálat) elterjedése óta a mellékleteként diagnosztizált mellékvese tumorok száma jelentősen megemelkedett.

1. 2. Gyakoriság:

A mellékvese incidentalomák gyakorisága az életkorral nő, 70 év felett 10%-ot is elérheti, a felnőtt boncolások 1,4- 8,7%-ában mutathatók ki (Abecassis 1985, Beldegrun 1986). Ismert tumor metasztázisának keresése miatt végzett hasi UH vizsgálat során 4,3 %-ban, a bármely más okból végzett UH vizsgálat alkalmával 0,1-0,4 %-ban, computer tomográfiáival 1-5 %-ban találunk mellékvese incidentalomát. Többségük egyoldali, az összes mellékvese daganat 11-16%-a kétoldali (Peppercorn 1998; Luton 2000; NIH-State-of-the-Science Conference 2002; Barzon 1998).

1. 3. Etiológia

A mellékvesekéreg adenomák etiológiája és patogenezise nem teljesen tisztázott. Oki tényezőként felmerül genetikai károsodás, a különböző trophicus hormonok (pl. ACTH, inzulin), ektopiás és eutopikus membrán hormonreceptorok megjelenésének, valamint a mellékvesekéreg artériás vérellátási károsodásának lehetősége (Hornsby 1987, Sonir 2006, Jaresch 1992, Lacroix 2001). A vaszkuláris teória szerint a hormontermelés minősége és mennyisége a vérellátás függvénye lehet, hormont nem

termelő (vagyis „silent”) adenomák a rosszabb keringésű területeken alakulhatnak ki (Hornsby 1987).

A kéregadenomák esetében felmerült a kongenitális adrenalis hiperplázia (CAH), elsősorban a 21-hidroxiáz defektus etiológiai szerepének lehetősége is (Baumgartner-Parzer 2002). Egy tanulmányban homozigóta CAH-os betegek 82%-ában, heterozigóták 45%-ában írtak le mellékvese tumort (Jareh 1992). Több tanulmányban is igazolták, hogy kéregadenomás betegekben elvégzett ACTH stimulációra adott fokozott 17-hidroxi-progeszteron válasz az adenoma műtéti eltávolítását követően már nem volt észlelhető (Tóth 2000). Ez arra utal, hogy a 21-hidroxiáz defektus az adenoma intrinsic tulajdonsága lehet. Más szerzők genetikai vizsgálattal igazolt 21-hidroxiáz defektusos betegekben kéregadenomát egyáltalán nem találtak (Kjellman 1999).

Újabb kutatások genetikai elváltozásokat valószínűsítenek a hormontúltermeléssel nem járó mellékvese-daganatok kialakulásában. A szteroid-bioszintézisben részt vevő enzimek génjeit érintő genetikai eltérést azonban csak az incidentalomák kis hányadában sikerült bizonyítani. A 21-hidroxiáz CYP21B gén csírasejtes mutációja a hormonálisan inaktív benignus kéregadenomák 15-20%-ban mutatható ki (Beuschlein 1998, Patócs 2002).

1. 4. Szövettan:

Szövettanilag a mellékvese incidentalomák heterogén csoportot alkotnak (1. táblázat) (Gláz, Rác 2001). Lehetnek kéreg- és velőeredetű, benignus és malignus, primer illetve áttéti daganatok, valamint daganatokat utánzó elváltozások.

Az incidentalomák 70-80%-a benignus kéregadenoma, 3-15%-a phaeochromocytoma (Gross 1993; Ross 1990). A mellékvesében véletlenszerűen felfedezett benignus daganat lehet ganglioneuroma, neurofibroma, schwannoma, haemangioma, leiomioma, teratoma, hamartoma, xanthoma, ciszta, amyloidosis, lipoma, haematoma, valamint különböző infekciók (tuberkulózis, hisztoplazmosis, blasztomikozis, cryptococcosis, echinococcosis, pyogen abszcesszus) is. A képalkotó vizsgálatok során a mellékvese régiójába vetülő, a környező szervekből kiinduló térfoglaló folyamat lehet aneurizma, haemangioma, ciszta, valamint a vese, a máj, a

gasztrointesztinális rendszer és a hasnyálmirigy jóindulatú daganata (Mantero 1999; Mantero 2000).

Mellékvesekéreg karcinoma a véletlenszerűen felfedezett mellékvesekéreg daganatok 1-9 %-át teszi ki (Cook 1996; Copeland 1983; Favia 2000; Mantero 2000). Leggyakrabban az 5. és a 7. évtized között alakulnak ki. Gyermekkorban a mellékvese karcinoma 60%-a 4 éves kor alatt, 14 %-a 13 éves kor felett fordul elő (Michalkiewicz 2004). A mellékvesekéreg karcinoszarkómája igen ritka daganat. Malignus elváltozás a ganglioneuroblasztoma, malignus neurofibroma, malignus schwannoma, angioszarkóma, leiomiomszarkóma, teratokarcinoma, limfóma (Cook 1996, Mansmann 2004).

Véletlenszerűen felfedezett mellékvese-daganatok háttérében más szervben kialakult rosszindulatú daganat metasztázisai (5-10%-ban) is állhatnak. Leggyakrabban tüdő-, emlő-, vesekarcinoma, kolorektális karcinoma, melanoma malignum ad áttétet a mellékvesébe. A mellékvese pszeudotumoráról akkor beszélünk, ha valamilyen képalkotó vizsgálat során a környező szervek (vese, hasnyálmirigy, lép, gyomor) nem-tumoros elváltozásai vetülnek a mellékvese régióba.

A gasztrointesztinális stróma tumorok (GIST) a gasztrointesztinális traktus leggyakoribb lágyrész eredetű daganatai (Fletcher 2002, Sági 2001). A gasztrointesztinális traktussal szoros kapcsolatot nem mutató, de a GIST tumorok immunhisztokémiai tulajdonságaival rendelkező mezenchimális tumorokat extragasztrointesztinális stróma tumoroknak (EGIST) nevezzük. A GIST tumorok tisztázottnak tekinthető celluláris eredetével szemben az EGIST daganatok kialakulásának módja nem ismert.

1. táblázat: A mellékvesében kialakuló térfoglaló folyamatok osztályozása

Szöveti eredet	Benignus	Malignus
Mellékvesekéreg	adenoma nodularis hiperplázia	Karcinoma (primer, metasztatikus) karcinoszarkóma
Mellékvesevelő	phaeochromocytoma ganglioneuroma	malignus phaeochromocytoma ganglioneuroblasztoma
Egyéb	neurofibroma, schwannoma haemangioma, leiomioma, teratoma, hamartoma, xanthoma, ciszta amyloidosis, lipoma mielolipoma, haematoma, infekciók (tbc, histoplazmozis, blasztomikozis, cryptococcosis, echinococcosis, pyogen abszcesszus)	malignus neurofibroma malignus schwannoma angioszarkóma leiomyoszarkóma teratokarcinoma limfóma primer tumor metasztázisa
Környező szövetek térfoglaló folyamatai	érképletek, haemangiómák, ciszták, vese, lép, hasnyálmirigy, máj, bélrendszer, és egyéb szervek benignus daganatai	malignus érdaganat vese, lép, hasnyálmirigy, máj, bélrendszer, és egyéb szervek malignus daganatai

1. 5. A mellékvese incidentaloma diagnosztikája:

A véletlenszerűen felfedezett mellékvese daganatok kivizsgálásának célja a dignitás és a hormonális aktivitás megállapítása, ezek ismerete a legfontosabb a további terápia tervezéséhez, az esetleges műtéti indikáció felállításához.

1.5.1 Laboratóriumi diagnosztika

Az elmúlt 2 évtizedben számos munkacsoport dolgozott ki különböző mélységű és részletességű diagnosztikai algoritmust az incidentálisan felfedezett mellékvese adenomás betegek kivizsgálására. A 2002-es NIH konszenzus konferencián megfogalmazott ajánlás (NIH State-of-the-Science 2002) leegyszerűsített protokoll, elsősorban praktikus illetve költséghatékonysági szempontokat vesz figyelembe. A minimálisan elvégzendő vizsgálatok a következők:

- cél: hormonális aktivitás, dignitás megállapítása
- anamnézis, fizikális státusz
- hormonvizsgálatok
 - rövid kis dózisú (1 mg) DXM teszt (elvágási határ: <138 nmol/l v. 5,0 µg/dl)
 - vizelet és/vagy plazma metanefrin
 - hipertóniás betegnél szérumban K⁺ és aldosteron/renin meghatározás

Véletlenszerűen felismert mineralokortikoid termelő mellékvesekéreg adenomák ritkák. A hipokalémia felismerését elősegíti, ha 3 napon keresztül 200 mmol/nap nátrium bevitele után mérjük a szérumban kálium szintet. Autonóm aldosteron túltermelésre utal, ha a szűrővizsgálatként használt plazma aldosteron koncentráció [ng/dl]/plazma renin aktivitás [ng/ml/h] aránya 30-nál magasabb és a plazma aldosteron koncentráció 20 ng/dl felett van (NIH 2002). A szűrővizsgálat pozitívítása esetén megerősítő teszt végzése szükséges. Alkalmazható a captopril teszt, a sóterheléses teszt illetve a fludrokortizon teszt. Munkacsoportunk egy korábbi közleménye szerint a klinikai gyakorlatban régebben gyakran alkalmazott furoszemiddel kombinált poszturális teszt 92%-os specificitással és 69%-os szenzitivitással mutatta aldosteron termelő adenoma jelenlétét (Szücs 2006). A mellékvese vénákból katéterezéssel nyert vér hormonanalízise pontos diagnosztikai módszer, amennyiben kétoldali mellékvese adenomával állunk szemben, vagy ha az adenoma lokalizálására elvégzett nem invazív vizsgálatok nem vezettek eredményre.

A primer mellékvesekéreg-karcinómák mintegy fele hormonálisan aktív, a hormontúltermelés lehet izolált glükokortikoid-, mineralokortikoid-, androgén túltermelés, vagy ezek kombinációja. Fokozódhat a szteroid prekursorok (kortikoszteron, DOC, 18-hidroxi-DOC) képzése is.

A 24 órás vizelet katekolamin (epinefrin és norepinefrin) és VMA koncentráció valamint a plazma és vizelet metanefrin és normetanefrin koncentráció specificitása és szenzitivitása a phaeochromocytoma diagnosztikájában különböző. A tesztek kombinálása növeli a specificitást és szenzitivitást (Lenders 2002, Eisenhofer 2003, Sawka 2003, Unger 2006). A szérum chromogranin A szerepe a phaeochromocytoma diagnosztikájában ma még nem egyértelmű, szenzitivitása és specificitása nem éri el a katekolamin-metabolitokét, tumormarkerként azonban feltehetően jól használható (d'Herbomez 2001, Grossrubatscher 2006, Giovanella 2006). Malignus phaeochromocytoma esetében a szérum CgA szignifikánsan magasabb, mint benignus phaeochromocytomák esetén (Rao 2000, Feng 2005, Portela-Gomez 2004).

A Cushing-szindróma diagnosztikájában a kortizol napszaki ritmusának vizsgálata reggel 8-kor és éjfélkor vett vér- vagy nyál-mintából történik. A rövid kis dózisú dexamethason teszt során éjfélkor 1 mg dexamethason adunk, másnap reggeli vérmintából végzünk kortizol meghatározást. A standard 2 napos dexamethason teszt során 2 napon keresztül 6 óránként 0,5 mg dexamethason adunk, 24 órás vizelet szabad kortizol, és plazma kortizol meghatározást végzünk. Korábbi vizsgálatok eredményei szerint Cushing-szindrómás betegek esetében a vizelet kortizol kimutatás egymagában nem elég megbízható vizsgálat (Invitti 1999), míg az éjféle szérum kortizol az ajánlások szerint a legkorábbi és legérzékenyebb markere lehet az endogén glükokortikoid termelésnek (Newell-Prince 1995, Papanicolaou 1998). A kis dózisú dexamethason szuppressziós teszt jól alkalmazható, szenzitivitása és specificitása is 97-100% (Trainer 1991). A plazma ACTH szint incidentalomás betegek 10-30 %-ában alacsony vagy a méréshatár alatti (Reincke 2000), 58 illetve 28%-ban detektálható vagy a normális tartományban van ACTH-independens Cushing-szindrómásokban is (Invitti 1999). A CRH-teszt során incidentalomás betegek 7-62%-ában a plazma kortizol válasz hiányzik vagy csökkent (Osella 1994, Midorikawa 2001, Mantero 2000, Tanabe 2001). Szubklinikus hiperkortizolizmusban a CRH teszt szenzitivitása 55% volt, 42% pozitív

prediktív érték mellett (Mantero 2000). Az alacsony plazma-ACTH szint és a csökkent 17,20-liáz-aktivitás következményeként a betegek 40-85%-ban alacsony plazma DHEAS-koncentráció mérhető (Mantero 2000, Jockenhövel 1992). A mellékvesekéreg daganat kortizol túltermelése a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely szuppresszióján keresztül csökkenti a nem-tumoros mellékvese állomány adrenalis androgén - beleértve a leggyakrabban vizsgált DHEAS - szekrécióját. A tumor eltávolítása után több évvel is szupprimált marad a plazma DHEAS szintje, míg aldosteron-termelő és nem funkcionáló kéregadenomák esetében visszatér az eredeti, normális szintre (Tóth 1997). Az enyhe szteroid túltermelés jele lehet az alacsony plazma DHEAS szint. Az alacsony DHEAS szint jóval gyakoribb a hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegekben, mint a szubklinikus Cushing-szindrómára jellemzőnek tartott kortizol szekréció szuppressziójának elmaradása a kis dózisú dexamethason teszt során (Mantero 2000, Jockenhövel 1992). Az alacsony DHEAS szint azonban önmagában nem jó jelzője a tumor benignus voltának és kérgi eredetének, mert az csak akkor értékelhető a tumor glükokortikoid túltermelése jeleként, ha a tumor benignus volta és kérgi eredete már bizonyított (Bencsik 1996).

A Cushing-szindróma diagnosztikai algoritmusában a kis dózisú dexamethason teszt és a vizelet szabad kortizol meghatározás mellett az éjféli nyál kortizol meghatározás is elsőként választható, screening szerepet tölt be, bár a különböző tanulmányokban a nyál kortizol meghatározás specificitása és szenzitivitása jelentős szórást mutat (Umeda 1981, Nieman 2008, Elamin 2008, Raff 2009). Az egyes publikációk közti, olykor jelentős eltéréseket a vizsgált beteganyag és a kontroll csoportok, a használt laboratóriumi eljárások különbözősége magyarázza, a nyál kortizol meghatározás diagnosztikai értéke számos vonatkozásban még pontosítást igényel (Bekő 2010). Az éjféli nyál kortizol mind a kórházban fekvő, mind ambuláns betegeknél jól használható diagnosztikai módszer (Nunes 2009). Bár számos tanulmányban meghatározták a nyál kortizol referencia tartományát egészséges, nem elhízott személyeken (Carrol 2008, Kidambi 2007, Papanicolaou 2002), a mindennapos klinikai gyakorlatot jobban tükröző, vegyes beteganyagon (közepesen vagy súlyosan elhízottak, cukorbeteg, policisztás ovárium szindrómás illetve a hirsutizmus egyéb formáiban szenvedő személyek stb.) - végzett nyál kortizol vizsgálatról kevés publikáció jelent meg. Hiányosak az adatok a nyál kortizol

diagnosztikai használhatóságát illetően szubklinikus Cushing-szindrómás és hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek körében (Kidambi 2007, Masserini 2009, Deutchbein 2009). A kortizol-túltermelést munkacsoportunk egy korábbi tanulmánya szerint a plazma és a nyál 6 β -hidroxikortizol koncentráció érzékenyebben jelzi, mint a plazma és nyál kortizol meghatározása (Varga 2005).

1.5.2 A csontforgalom laboratóriumi vizsgálata. Csontforgalom Cushing-szindrómában

A vázrendszer integritásának fenntartása a csontszövet folyamatos megújulásával, átépülésével (remodeling) biztosítható. Az átépülés a csontbontás (reszorpció) és a csontképzés (formáció) folyamatainak harmonikusan összehangolt, szorosan összekapcsolt voltát feltételezi.

A csontképzés celluláris letéteményese a mezenchimális őssejtből differenciálódó oszteoblaszt. Működésének legfontosabb terméke a csontmátrix szerves anyagának 90%-át képező, 1-es típusú kollagén. Az 1-es típusú kollagén az 1-es típusú prokollagén C- és N-terminálisainak enzimatis hasítása révén keletkezik, a lehasadó termékek az 1-es típusú kollagén karboxiterminális (PICP) és aminoterminális (PINP) propeptidjei. Az oszteoblasztok további fontos, a csontmátrix mineralizációjához nélkülözhetetlen terméke az alkalikus foszfatáz (AP). Ezt több szövet is termeli, a csont-eredetű alkalikus foszfatáz kimutatására specifikus immuno-assay-t fejlesztettek ki (bone-specific AP - BSAP). A BSAP-hoz hasonlóan még napjainkban sem pontosan tisztázott az oszteoblasztok nem-kollagén termékei között a legnagyobb mennyiségben termelt, 49 aminosavból álló oszteokalcin (OC) biológiai funkciója (Seibel 2005). Napjainkban a kereskedelmi forgalomban kapható csontképzési markerek (OC, BSAP, PICP, PINP) mindegyike a csontformáció más és más aspektusát jellemzi, az egészséges és kóros állapotok elkülönítésére leginkább alkalmasnak az OC-t és a BSAP-t tartják (Bhattoa 2006, Szulcz 2008).

A *csontbontás* a hemopoiétikus eredetű oszteoklasztok feladata. Az oszteoklasztok által kialakított savas mikro környezetben az általuk termelt enzimek bontják a csontmátrixot. A legtöbb csont-reszorpciós assay az 1-es típusú kollagén különböző hasítási termékeinek kimutatásán alapul. A napjainkban csaknem

kizárólagosan használt immuno-assay-k az 1-es típusú kollagén C- és N-terminálisáról lehasadt molekulákat (1-es típusú kollagén karboxiterminális telopeptid –CTX, 1-es típusú kollagén aminoterminális telopeptid - NTX) a szérumból mutatják ki.

1.5.3. A glükokortikoid túlsúly hatása a csontmetabolizmus markereire

Az emelkedett kortizol szint csontkárosító hatása többféle mechanizmuson keresztül érvényesül. Célszerűnek látszik megkülönböztetni a csontszövetre kifejtett direkt, valamint az egyéb szövetekre, szervekre gyakorolt, de áttételesen a csontszövet működését is befolyásoló indirekt hatásokat (Mazziotti 2006). Cushing-szindrómás betegekben – egyetlen, mindössze 12 beteget vizsgáló tanulmány (Piovesan 1994) kivételével - a közlemények többségében azt találták, hogy a csontmarkerek szérum koncentrációi nem korrelálnak sem a 24 órás vizelet kortizol ürítéssel (Di Somma 2002, Francucci 2002, Kristo 2006, Minetto 2004), sem a szérum kortizol koncentrációkkal (Di Somma 2002, Kristo 2006, Cortet 2001).

Ismert, hogy Cushing-szindrómás betegekben a csontképződés csökkent (Piovesan 1994, Di Somma 2002, Francucci 2002, Cortet 2001, Sartorio 1988, Majnik 2004, Szappanos 2009). Korábbi tanulmányokban a szérum kortizol szignifikáns korrelációt mutatott a csontanyagcsere markereivel Cushing-szindrómás betegekben (Szappanos 2009). Egyes tanulmányok szerint - hasonlóan a Cushing-szindrómát okozó kortizol-termelő mellékvese adenomákhoz - a hormonálisan inaktív adenoma és a szubklinikus Cushing-szindróma is az oszteoporózis magas kockázatával jár (Osella 1997, Tauchmanová 2001, Sartorio 1998, Torlontano 1999, Chiodini 2002 és 2004, Bardet 2002, Hadjidakis 2003, Emral 2003), más tanulmányok ezt cáfolják (Rossi 2000, Osella 2001, Francucci 2002). A szubklinikus Cushing-szindrómás betegek csont turnover-ére vonatkozó adatok ellentmondásosak. Nincs adat arra vonatkozólag, hogy a szubklinikus Cushing-szindróma kezelése mennyiben befolyásolja a csontanyagcserét illetve a törési kockázatot. Egyes adatok alapján az oszteoporotikus töréseket az aszimptomatikus hiperkortizolizmus jelének tarthatjuk (Khanine 2000), más adatok különbséget mutatnak a kortizol szekrécióban a – más tekintetben egészséges - oszteoporotikus egyének és enyhe glükokortikoid túlprodukciónal diagnosztizált betegek között (Kann P 2001). Felmerül, hogy oszteoporotikus betegek körében az

endogén hiperkortizolizmus aluldiagnosztizált, mivel a kortizol túltermelés klasszikus tünetei hiányoznak (Chiodini 2006).

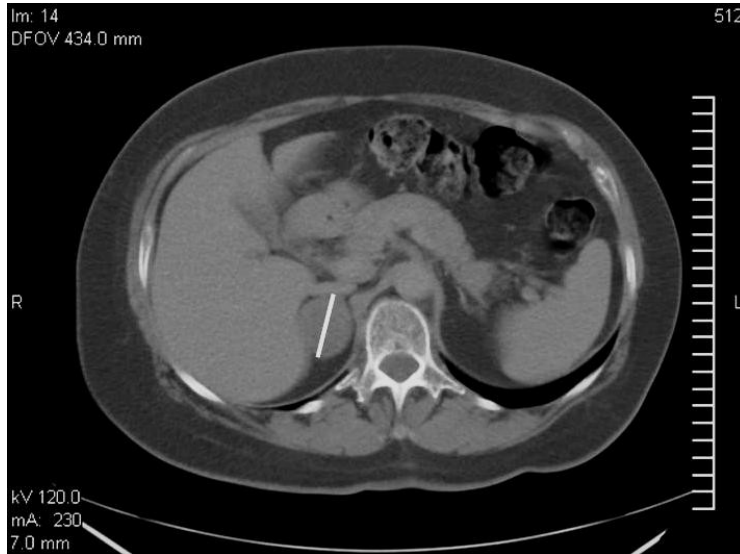
1.5.4. Képalkotó vizsgálatok

A képalkotó vizsgálatok közül az UH gyors és könnyen alkalmazható eljárás a daganatok megítélésére. 4 cm-nél kisebb daganatok esetében 2%, 4 cm-nél nagyobb daganatok esetében 6%, míg 6 cm fölötti tumorátmérő esetén 25% a malignitás esélye (NIH 2002). A 6 cm-nél nagyobb daganatok, továbbá a daganat inhomogenitása vagy echoszegénysége illetve a nem jól körülhatárolhatósága esetén nagyobb a malignitás esélye (Frilling 2004, Milton 1993, Fontana 1999, Herrera 1991, Sullivan 1978, Copeland 1983, NIH 2002).

A National Institute of Health konszenzusos ajánlása megfogalmazta a benignus kéregadenoma CT-kritériumait (NIH 2002). Eszerint benignus kéregadenomáról beszélünk, ha a CT felvételen a homogén, jól körülírt mellékvese daganat átmérője kisebb, mint 4 cm, a daganat denzitása CT-vizsgálat során < 10 Hounsfield egység (HU), és intravénás kontrasztanyag adása után nincs vagy csak gyenge a kontrasztanyag-halmozás. Az elváltozás T₂-súlyozott MR felvételen izointenzív képletként jelenik meg. Malignitásra utal, ha a daganat a CT vizsgálat során inhomogén, szabálytalan szélű, illetve ha a daganat az intravénás kontrasztanyag beadását követően jelentős intenzitásnövekedést mutat. Szintén malignitásra utalhat a nekrozis, vérzés és kalcifikáció jelenléte (Frilling 2004, Milton 1993).

A 4 cm-nél kisebb daganatok mindössze 2%-a bizonyul malignusnak. 4-6 cm közötti tumor átmérő esetén 6%-ban találunk malignus tumort. 6 cm-es tumorméret fölött a malignitás gyakorisága 25% (Copeland 1983, NIH 2002).

Az 1. ábrán bal oldali kéregadenoma CT felvétele látható. Az elváltozás a natív CT felvételen homogén, jól körülhatárolt, a májhoz képest hipodenz képletként jelenik meg. Intravénás kontrasztanyag beadása után mérsékelt intenzitásnövekedés és gyors kiürülés jellemző.



1. ábra: Incidentálisan felfedezett, szubklinikai Cushing-szindrómát okozó jobb oldali mellékvese adenoma natív CT felvétele (a daganat legnagyobb, 32 mm-es átmérőjét félferde fehér vonal jelöli).

A mellékvesekéreg-szcintigráfia a képalkotó vizsgálatok ritkábban használt kiegészítő módszere, melynek segítségével a mellékvese daganatok funkcionális aktivitásáról tájékozódhatunk. A vizsgálat során 6β -J-131-iodometil-19-norkoleszterin kerül beadásra. Diagnosztikai alkalmazásának alapja az, hogy a tumor oldali izotóp felvétel a tumor emelkedett szteroid-bioszintetikus aktivitására utal, mely feed-back hatás révén a hipofízis ACTH-termelésének szuppressziója révén mérsékli az ellenoldali mellékvese izotóp felvételét (Gross 1987). Nem hiperfunkciós benignus mellékvesekéreg adenomák esetében a daganattal megegyező oldalon izotópdúsulás (ún. konkordáns izotópfelvétel) mutatható ki, míg a másik oldalon az izotópfelvétel csökkent, vagy hiányzik. Malignus primer mellékvesekéreg tumorokra és mellékvese metasztázisokra diszkordáns izotópfelvétel jellemző, vagyis a daganattal ellentétes oldali (ép) mellékvese veszi fel a radioizotóppal jelzett koleszterint (Barzon 2001, Barzon 1998).

További funkcionális képalkotó vizsgálat a pheochromocytoma diagnosztikájában alkalmazott jódiotóppal jelölt MIBG-vel végzett szcintigráfia. A leggyakrabban alkalmazott radiofarmakon a ^{123}I -MIBG (specifitása 95-100%, szenzitivitása 83-100%), illetve használható a ^{131}I -MIBG vizsgálat is (specifitása 95-100%,

szenzitivitása 77-90%) (Bravo 1994, Nielsen 1996, Furuta 1999, van der Harst 2001, Cecchin 2006, Pacak 2007).

A percutan aspirációs vékonytű biopszia UH vagy CT ellenőrzés mellett végezhető beavatkozás. Alkalmazására leginkább olyan onkológiai betegek esetében kerül sor, akiknél felmerül annak gyanúja, hogy a mellékvesében felfedezett daganat egy már korábban diagnosztizált malignus daganat metasztázisa (Milton 1993). A biopsziának enyhébb (fájdalom, hányinger, haematuria) és súlyosabb (vérzés, pneumothorax, abscessus) szövődményei lehetnek. A beavatkozás a tumorsejtek szóródását okozhatja. Phaeochromocytoma esetén a punkció mechanikai ingere életveszélyes hipertóniás krízist okozhat, ezért a vizsgálat előtt a phaeochromocytomát mindig ki kell zárni (Milton 1993).

1. 6. A mellékvese incidentaloma kezelése, műtéti indikációk, betegkövetés:

A NIH ajánlás szerint műtéti indikációt jelent (2002):

- 6 cm feletti tumor átmérő
- hormontermelő daganat
- 4-6 cm közötti tumor átmérő, ha a CT vagy MR felvétel szerint gyors növekedés, csökkent lipidtartalom vagy bármi más arra utal, hogy az elváltozás nem adenoma

nem adenoma

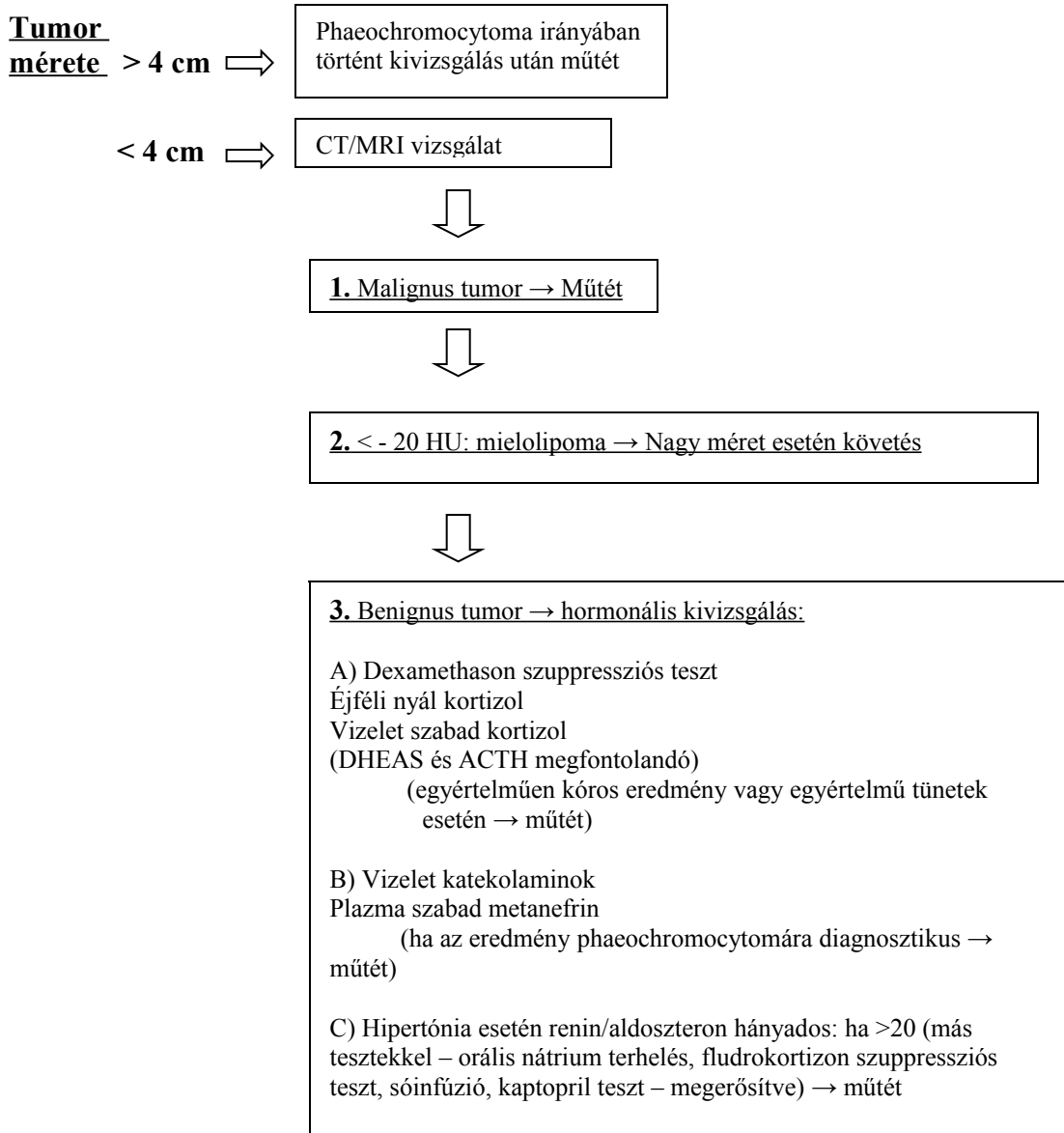
Bár léteznek mellékvese incidentalomás betegek körében végzett hosszú távú követéses vizsgálatok, a malignus transzformációra, tumornövekedésre, hormonális aktivitás változására vonatkozóan az adatok gyakran ellentmondásosak. A legtöbb vizsgálat kisszámú betegen és rövidtávú utánkövetéssel történt (1-7 év, átlagban 3 év). Az eddigi vizsgálatok alapján a követési idő alatt a hormontermelés változása a betegek 0-11 %-ában fordul elő, manifeszt Cushing-szindróma ritkán fejlődik ki (Barzon 1999, Libé 2002, Grossrubatscher 2001). Mellékvese incidentalomás betegek esetében az enyhe hormonális eltérések, úgymint az alacsony DHEAS szint, az emelkedett 17-hidroxiprogesteron és az ACTH-ra adott megnövekedett 17-hidroxiprogesteron válasz gyakori jelenség (Mantero 2000, Tóth 2000, Osella 1994, Bencsik 1996). A mellékvese incidentalomák mérete a követéses vizsgálatok szerint általában nem

változik (Bülow 2006, Mansmann 2004). Az 1 cm-t meghaladó tumornövekedés 0-26% között fordul elő (Bülow 2006, Libé 2002, Sirén 2000, Barzon 1999), mások a tumorátmérő esetenkénti csökkenését is észlelték (Bernini 2005). A növekedést mutató mellékvese incidentalomák esetében is ritka a malignizálódás (Mantero 2000, Libé 2002, Sirén 2000, Jockenhövel 1992, Rossi 2000, Grossrubatscher 2001, Bernini 2005).

Libé és munkatársai 1 év után 17%-ban, 2 év után 29%-ban, 5 év után 47%-ban észlelték a hormontermelés változását (Libé 2002). Barzon és munkatársai vizsgálatai szerint 1 év után 4%, 5 és 10 év után is 9,5% az eredetileg hormonálisan inaktív hormontermelővé válása (Barzon 1999). Másokhoz hasonlóan (Bernini 2005, Reincke 1992, Mantero 2000, Terzolo 1998) enyhe hormonális változásokat találtak Grossrubatscher és munkatársai (2001). Míg a bazális 17- hidroxiprogesteron koncentráció a normális tartományban maradt, az ACTH-stimulált 17- hidroxiprogesteron már emelkedett volt mind a hormonálisan inaktív (Maser-Gluth 2000) mind az aldosteron-termelő mellékvese adenomás, mind pedig a pheochromocytomás illetve mellékvese cisztás betegek egy részében (Tóth 2000). A nem funkcionáló tumor eltávolítása után a hormonális eltérések a legtöbb esetben normalizálódtak (Maser-Gluth 2000). 3 cm vagy efölötti tumorméret, illetve a tumor radiojódkoleszterin felvétele esetén gyakoribb a mellékvese túlműködése. Az ACTH-stimulált 17-OHP és kortizol válasz szignifikáns korrelációt mutatott a tumor méretével (Tóth 2000). Bülow és munkatársai 229 incidentalomás beteg követéses vizsgálatával 30 hónapos követési idő alatt 0,5 cm fölötti tumornövekedést az esetek 7,4%-ában, míg 1 cm fölötti növekedést az esetek 5,2%-ban írtak le, a tumorméret csökkenését szintén 5,2%-ban figyelték meg. Az átlagos tumornövekedés 1,1 cm (0,5-2,0 cm) volt, malignus transzformációt egyetlen esetben sem észleltek (Bülow 2006). Egy másik vizsgálatban sem észleltek a betegkövetés során malignus átalakulást, bár a 7 éves követési idő alatt a betegek 24%-ában tapasztalták mellékvese tumor növekedését, ami azonban egy esetben sem haladta meg az 1 cm-t (Sirén 2000).

A daganat eltávolítása laparotomiás vagy laparoscopos úton végezhető el. A laparoscopos eltávolítás a beteg számára kisebb műtéti megterhelést jelent, ez azonban ellenjavallt nagy tumorméret és valószínűsíthető invazivitás esetén. A műtét következtében fellépő halálozás nem éri el a 2%-os gyakoriságot.

Egy 2010-ben megjelent összefoglaló alapján a mellékvese incidentaloma kivizsgálási algoritmus a következő (Nieman 2010) (2. ábra).



2. ábra: Véletlenszerűen felismert mellékvese daganatok diagnózisának és terápiájának algoritmus

Egyelőre nincs egységes állásfoglalás arra vonatkozóan, hogy a mellékvese incidentaloma eltávolítása után milyen esetekben szükséges glükokortikoid szubsztitúciós terápia. Egyes szerzők javaslata szerint csupán szubklinikus hiperkortizolizmusban szenvedő betegek számára szükséges szubsztitúciós terápia (NIH 2002, Terzolo 2005), mások szerint mindenkinek kell posztoperatív szteroid terápia, akár szubklinikus hiperkortizolizmus miatt, akár a tumor mérete miatt történik a műtét (tekintet nélkül a műtétet megelőző normális hormonértékekre) (Eller-Vainicher 2010). Egy tanulmányban az adrenális incidentalomás betegek 65%-ában lépett fel posztoperatív hipokortizolizmus. Műtét előtt 1 mg DXM-teszt, ACTH, vizelet szabad kortizol és éjféleli szérumban kortizol meghatározást végeztek. A posztoperatív hipokortizolizmust legjobban a vizelet szabad kortizol és az éjféleli szérumban kortizol együttesen jelezte, mindemellett a preoperatív vizsgálatok sem tudják biztonsággal előre jelezni a posztoperatív hipokortizolizmust (Eller-Vainicher 2010).

1.7. A hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomák és a szubklinikai Cushing-szindróma

A klasszikus hormontúltermelés kórképeket (Conn-szindróma, Cushing-szindróma) nem okozó kéregadenomákat „silent” vagy hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomáknak nevezzük. Irodalmi adatok szerint hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomák 5-40%-ában igazolható szubklinikus autonóm glükokortikoid túltermelés (SAGH), másnéven szubklinikus Cushing-szindróma (Copeland 1983; Milton 1993; NIH 2002; Seppel 1996; McLoad 1990; Terzolo 1998; Luton 2000; Tsagarakis 1998; Caplan 1994; Mantero 2000; Terzolo 1996; Tanabe 2001; Tsagarakis 2006; Shen 2006). Ez olyan autonóm glükokortikoid túltermelést jelent, ahol a Cushing-szindróma jellemző klasszikus klinikai tünetei hiányoznak, a laboratóriumi leletek azonban kortizol-túltermelést jeleznek. A szubklinikai Cushing-szindróma hormonális kritériumai azonban nem kiforrottak. Abban van egyetértés, hogy több vizsgálat kombinációját kell alkalmazni, azonban az egyes munkacsoportok más és más vizsgálatokat, ugyanazon vizsgálatra pedig különböző elvágási határokat javasolnak. A kortizol cirkadián ritmusának mérséklődése vagy eltűnése a normális

reggeli kortizol szint mellett gyakran alkalmazott diagnosztikai kritérium (Reincke 1992, Terzolo 1998, McLoad 1990, Osella 1994, Tauchmanová 2002). Az emelkedett vizelet szabad kortizol meghatározás ritkán alkalmazott diagnosztikai kritérium (Ambrosi 1995, Terzolo 1998, Barzon 2003, Terzolo 2000, Rossi 2000), mivel a vizelet szabad kortizol az enyhe glükokortikoid túltermelésnek nem elég érzékeny markere. Bár szubklinikai Cushing-szindrómában a kortizoltúltermelés csak enyhe, de az ACTH szekréció visszaszorításához elegendő, így az alacsony ACTH szint több tanulmányban is szerepelt a szubklinikus Cushing szindróma diagnosztikai kritériumai között (Reincke 1992, Terzolo 1998, McLoad 1990, Ambrosi 1995, Caplan 1994, Fernandez-Real 1994, Tauchmanová 2002, Rossi 2000). Az alacsony szérum DHEAS-szint a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely szuppressziójának indikátora lehet, de a hormonális aktivitásnak nem elég szenzitív markere (Bencsik 1996, Tsagarakis 1998). A dexamethason szuppressziós tesztet sokszor alkalmazzák a diagnosztikában (Terzolo 2002, Luton 2000). Az NIH az autonóm glükokortikoid túltermelés meghatározására az 1-mg DXM tesztet ajánlja, melynek során az 5 µg/dl (138 nmol/l)-nél alacsonyabb kortizol értékek esetén a szuppressziót megfelelőnek tartja. Néhányan ennél alacsonyabb határértéket –talán leggyakrabban 3,6 ug/dl-t- javasolnak (Tanabe 2001, Midorikawa 2001, Erbil 2006, Rossi 2000). Az éjféli nyál illetve szérum kortizol mérését szintén alkalmazták a szubklinikus Cushing-szindróma szűrésére, az adatok azonban egyelőre ellentmondóak (Emral 2003, Terzolo 2005, Nunes 2009, Masserini 2009).

Terzolo és munkatársai a szubklinikus hiperkortizolizmust 3 csoportra osztották aszerint, hogy az enyhe glükokortikoid túltermelés lehetséges biokémiai markerei közül (az overnight DXM tesztben a szérum kortizol >140 nmol/l, a diurnális ritmus mérséklődése, emelkedett 24 órás vizelet szabad kortizol ürítés, alacsony plazma ACTH koncentráció) hány volt jelen az adott betegnél (Terzolo 1998).

A szubklinikus Cushing-szindróma diagnosztikai kritériumai a NIH ajánlása szerint (2002):

- a hormon túltermelés klinikai jelei hiányoznak
- 1 mg DXM-teszt során nem szupprimálható a kortizol termelés (>5,0 µg/dl vagy 138 nmol/l)

- 2 egyéb eltérés a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely működésében (ACTH, vizelet szabad kortizol, reggeli szérum kortizol)
- CT felvételen mellékvese adenoma mutatható ki

1. 8. Glükokortikoid túltermelés és a kardiovaszkuláris kockázat

A szubklinikus hiperkortizolizmusról, „szubklinikai autonóm glükokortikoid hiperszekrécióról” (SAGH) illetve szubklinikus Cushing-szindrómáról először 30 éve számoltak be (Beierwaltes 1973, Charbonnel 1981, Grumbach 2003) véletlenszerűen felfedezett mellékvese daganatos betegek körében.

Cushing-szindrómás betegek esetében a glükokortikoid túltermelés következtében az anyagcsere betegségek előfordulási gyakorisága, illetve cerebrovaszkuláris és kardiovaszkuláris kockázat is magas (Tauchmanová 2002, Terzolo 2002, Boscaro 2001, ED Vaughan 2004)

Több tanulmányban igazolták, hogy a hormonálisan inaktív mellékvese adenomák nagyobb atheroszklerotikus kockázattal járnak (Tauchmanova 2002 Terzolo 2002; Leibowitz 1996; Rossi 2000; Vierhapper 2003; Garappa 2001; Midorikawa 2001; Bernini 2003; Reincke 1992; Fernandez-Real 1998). Az autonóm kortizol túltermelés különböző metabolikus eltéréseket és betegségeket okozhat. A nem funkcionáló mellékvese adenomák enyhe kortizol túltermelése a metabolikus szindróma oka lehet. A metabolikus eltérések nagyobb atheroszklerózis kockázatot jelentenek.

1.8.1. Kardiovaszkuláris kockázatot fokozó faktorok:

Hipertónia:

Hipertóniáról beszélünk akkor, ha 18 évnél idősebb felnőttekben három különböző időpontban az ülő helyzetben mért vérnyomás érték átlaga eléri vagy meghaladja a 140 Hgmm-es szisztolés és a 90 Hgmm-es diasztolés értéket (ESH-ESC guidelines 2003). A mellékvesekéreg hiperfunkciója által okozott hipertónia a szekunder hipertóniák közé tartozik. Cushing- és Conn-szindrómás betegek esetében a magas vérnyomás előfordulási gyakorisága 60-90%, illetve 100%. (Vaughan 2004, Erbil 2006)

A diabetes mellitusz és a hipertónia hazai gyakoriságát egy debreceni munkacsoport által koordinált, 4 megyében (Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg, Győr-Moson-Sopron és Zala megye) végzett vizsgálatban, a magyar népességet jól

reprezentáló mintán állapították meg (Széles 2005). A háziorvosi praxisokban megjelent 138088 fő (47,9% férfi és 52,1% nő) bevonásával történtek a vizsgálatok. A hipertóniát a WHO javaslatának megfelelően definiálták (szisztolés vérnyomás ≥ 140 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás ≥ 90 Hgmm). A felmérés szerint a hipertónia a felnőtt lakosság 25-30%-át érinti. A hipertónia gyakorisága a korrallal nőtt. Míg a 45-54 év közötti korosztályban a gyakoriság 27%, 55-64 év között már 45%, 65-74 éves korosztálynál a betegség prevalenciája már elérte a 68%-ot. 45 év fölött a magas vérnyomás nőknél magasabb prevalenciát mutatott. A nyugati megyékben a hipertónia prevalenciája magasabb (50% körüli) volt, mint a keleti megyékben (40%). A magas vérnyomás összefüggött az elhízás mértékével, és gyakrabban fordult elő cukorbetegségben (Széles 2005).

Egészségesek és esszenciális hipertóniás betegek esetében is megfigyelhető a vérnyomás diurnális ritmusa, amely egy kora délelőtti csúcsot, és egy éjszakai vérnyomás-csökkenést jelent. Conn- és Cushing-szindrómás betegek, valamint szubklinikus autonóm glükokortikoid túltermelés esetében a diurnális ritmus megszűnik, vagyis elmarad az éjszakai vérnyomás-csökkenés (Imai 1988). Feltételezik, hogy a vérnyomás diurnális ritmusa a kortizol termelés diurnális ritmusával magyarázható. Egyes tanulmányok szerint az enyhe glükokortikoid termelést mutató adenomák sebészi eltávolítása a magas vérnyomás mérséklődését, vagy teljes megszűnését eredményezte (Rossi 2000, Erbil 2006). Eredményeik szerint a vérnyomás napszaki ingadozása is helyreállt a műtétet követően (Rossi 2000).

Bernini és munkacsoportja 66,6%-ban talált magas vérnyomást szubklinikus Cushing-szindrómás betegek között (Bernini 2003). Luton és munkatársainak vizsgálatai során 36%-ban, 75%-ban, illetve 91,6%-ban fordult elő hipertónia (Luton 2000). A mellékvese incidentalomások körében gyakoribb az emelkedett szisztolés és diasztolés vérnyomás, magasabb a derék-csípő hányados és magas a triglicerid szint. A HDL-koleszterin incidentalomások körében alacsonyabb volt, az inzulinérzékenység csökkent, a csökkent glükóz tolerancia gyakoribb volt (Garappa 2001; Terzolo 2002; Tauchmanová 2002).

Több tanulmányban vizsgálták, hogy hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek esetében az adenoma műtéti eltávolítását követően az anyagcsere

paraméterekben történik-e pozitív irányú változás, javulás, esetleg gyógyulás. A szisztolés vérnyomás szignifikáns csökkenéséről (Rossi 2000; Midorikawa 2001; Tauchmanová 2002, Bernini 2003), az antihipertenzív gyógyszerek számának csökkenéséről számolnak be (Reincke 2000).

2-es típusú diabetes mellitusz

A diabetes mellitusz a szénhidrát-anyagcsere zavara, amely másodlagosan érinti a zsír- és a fehérje-anyagcserét is.

A diabetes mellitusz diagnózisa WHO ajánlás alapján felállítható, ha a random (bármely napszakban mért) vércukorérték $\geq 11,1$ mmol/l, vagy ha az éhomi vércukorszint $\geq 7,0$ mmol/l, vagy az orális glükóztolerancia teszt során 2 óra elteltével mért vércukorszint $\geq 11,1$ mmol/l (Bennett 1999). A csökkent glükóztolerancia (IGT) diagnózisának felállításához orális glükóztolerancia teszt szükséges. A nemzetközi standardok alapján IGT akkor állapítható meg, ha az éhomi vércukorszint $> 7,0$ mmol/l és az OGTT 2 órás értéke $\geq 7,8$ mmol/l, de $< 11,1$ mmol/l.

Magyarországon két munkacsoport is (Széles 2005, Jermendy 2010) végzett felmérést a 2-es típusú cukorbetegség gyakoriságára vonatkozóan. A nemzetközi standardok alkalmazásával végzett vizsgálat (Széles 2005) szerint a 2-es típusú diabetes mellitusz gyakorisága 50 éves kor alatt 5% körüli, míg ennél idősebb életkorban a betegség gyakorisága eléri a 10%-ot. A csökkent glükóz tolerancia ennél valamelyest gyakoribb. A cukorbetegség szignifikánsan gyakoribb volt a nyugati megyékben, a 45 év fölötti férfiak körében. A legnagyobb különbség a 65-74 év közötti korosztályban mutatkozott, ahol a diabetes prevalenciája meghaladta a 10%-ot a nyugati megyékben, míg 10% alatt maradt a keleti megyékben. Nők körében a két nyugati és Hajdú-Bihar megyében szintén 10% fölötti a cukorbetegség gyakorisága a 65-74 év közötti korosztályban. (Széles 2005).

Irodalmi adatok szerint a csökkent glükóz tolerancia és a diabetes mellitusz nemcsak szubklinikai Cushing-szindrómás, hanem mellékvese incidentalomás betegek körében is gyakoribb, mint az átlag népességben, bár a manifeszt Cushing-szindrómában tapasztalt arányokhoz képest alulmarad (Leibowitz 1996, Rossi 2000, Bernini 2003, Tauchmanová 2002, ED Vaughan 2004, Erbil 2006). Fernández-Real és

munkatársai által végzett vizsgálatban a hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek között a csökkent glükóz tolerancia prevalenciája igen magas, 61% volt. Ez az érték alacsonyabb annál, amit Cushing-szindrómás betegek esetében tapasztaltak, azonban magasabb az átlag populációhoz képest (Fernández-Real 1998). Terzolo és munkatársai által végzett vizsgálatok eredményei szerint emelkedett vérnyomásértékek és csökkent inzulin érzékenység mellett hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek körében az IGT előfordulási gyakorisága 36%, a 2-es típusú diabetes mellitusz gyakorisága 5 % volt (Terzolo 2002).

A glükóz metabolizmus javulásáról, az inzulin-rezisztencia mérséklődéséről számolnak be az incidentaloma műtéti eltávolítása után (Rossi 2000; Barzon 2002), sőt a 2-es típusú diabetes mellitusz jelentős javulásáról is vannak adatok (Reincke 2000; Emral 2003). Bernini és munkatársai az OGTT során mért vércukorértékek szignifikáns csökkenését írják le (Bernini 2003). Ugyanakkor Tauchmanová (2002) és Midorikawa (2001) nem tudták igazolni a cukorbetegség javulását.

Hiperlipidémia:

Hazánkban a hiperlipidémia gyakoriságára vonatkozó pontos adatok nem ismertek. A hiperlipidémia az elhízással és a diabetes mellitusszal szoros összefüggésben áll. A Framingham vizsgálat adatai alapján a diszlipidémia előfordulási gyakorisága növekszik a vérnyomás emelkedésének mértékével (Anderson 1987). A lipidanyagcsere zavarában szenvedő (összcholeszterin > 6,2 mmol/l, HDL-choleszterin < 0,9 mmol/l vagy lipidcsökkentő kezelésben részesülő) férfiak aránya a 130/85 Hgmm-nél alacsonyabb vérnyomásúak esetén 37%, míg 160/100 Hgmm-t elérő vagy meghaladó vérnyomású, vagy vérnyomáscsökkentő terápiában részesülő betegeknél 53%. Nők esetében ezek a mutatók 20%, illetve 43% voltak (Framingham Heart Study-Anderson 1987).

Rossi és munkatársai által vizsgált szubklinikus Cushing-szindrómás betegek 50%-ában igazolódott lipidanyagcserezavar (Rossi 2000). Különböző szerzők magasabb össz-choleszterin, LDL-choleszterin illetve triglicerid szintről számoltak be. A HDL-choleszterin szint ugyanakkor alacsonyabb volt mellékvese incidentalomás betegeknél, mint a kontroll csoportban (Garappa 2001, Tsagarakis 1998, Tauchmanová

2002). Az adenoma műtéti eltávolítását követően néhányan beszámoltak a lipid profil javulásáról, de ez a változás nem volt szignifikáns. (Rossi 2000, Tauchmanová 2002, Bernini 2003).

Elhízás:

A tápláltsági állapotról jó tájékoztatást nyújt a testtömeg-index (BMI, kg/m^2). A WHO klasszifikációja szerint 19-24,9 közötti BMI érték esetén normális tápláltságról, 25-29,9 között túlsúlyról, 30-39,9 között elhízásról, 40-es BMI felett pedig morbid elhízásról beszélünk (WHO 2000)

A magyar lakosság körében egy 2007-ben végzett felmérés szerint a túlsúlyosok aránya 34%, míg az elhízás gyakorisága 18% (Szonda Ipsos, 2007). Egy magyar munkacsoport 1200 beteg bevonásával háziorvosi praxisokban végzett felmérésében 421 férfi és 778 nő szerepelt. A BMI átlagértéke $28,3 \text{ kg/m}^2$ volt, 25 kg/m^2 alatti BMI-t a férfibetegek 29,8%-ában, női betegek 32%-ában mértek. Túlsúlyt 37,8 illetve 31,5%-ban, elhízást férfiaknál és nőknél egyaránt 36,5%-ban találtak. Vizsgálatukban mind a férfiak, mind a nők BMI átlagértéke az életkorral együtt, a 70. életévig növekedett (Nádas 2009).

Irodalmi adatok szerint mellékvese incidentalomás illetve szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében az elhízás előfordulási gyakorisága 28-66% (Lazúrová 2006, Terzolo 2005, Terzolo 2005, Bernini 2003), míg Cushing-szindrómás betegek körében a centrális elhízás gyakorisága 100%-ot is elérhet (Erbil 2006). Kontroll csoporthoz viszonyítva nagyobb derék-csípő hányadost írnak le (Garappa 2001, Tauchmanová 2002). Egy, a metabolikus jellegzetességeket vizsgáló munkacsoport a vizsgálatban résztvevő személyeket három csoportba osztotta: hormonálisan inaktív adrenokortikális incidentalomás, Cushing-szindrómás betegek, valamint egészséges kontroll csoport. Antropometriai adatok szerint Cushing-szindrómás (átlagos BMI: $28,7 \text{ kg/m}^2$) és mellékvesekéreg incidentalomás betegek (átlagos BMI: $27,9 \text{ kg/m}^2$) túlsúlyosak voltak, míg a kontroll csoport átlagos BMI értéke $26,1 \text{ kg/m}^2$ volt (Garappa 2001). Az incidentaloma műtéti eltávolítását követően az elhízás csökkenéséről számolnak be több tanulmányban (Reincke 1992, Tauchmanová 2002, Bernini 2003, Barzon 2002), bár vannak ennek ellentmondó adatok is (Midorikawa 2001).

1.8.2. A kardiovaszkuláris kockázat mértékének megállapítása

A IV. Terápiás Konszenzus Konferencia meghatározta a nagy kardiovaszkuláris kockázat fogalmát (Metabolizmus 2010). Eszerint akkor beszélünk nagy kockázatról, ha:

1. Koszorúér-betegség vagy cerebrovaszkuláris betegség vagy perifériás érbetegség és/vagy

2. Diabetes mellitusz (2-es típus vagy 1-es típus micro- vagy macroalbuminúriával) vagy krónikus veseelégtelenség és/vagy

3. Kardiovaszkuláris tünetektől mentes, nagy kockázatú állapot

a) a 10 éven belüli halálos szív-érrendszeri betegség valószínűsége eléri vagy meghaladja az 5 százalékot (az adatokat 60 éves életkorra extrapolálva);

b) legalább egy kockázati tényező jelenléte a következők közül: szérum koleszterin $> 8,0$ mmol/l, vérnyomás $> 180/110$ Hgmm, BMI > 40 kg/m², GFR < 60 ml/min, mikroalbuminuria 30-300 mg/l

c) legalább egy, önmagában is kockázatot jelentő tényező: szubklinikus atheroszklerózis (igazolt plakk vagy boka/kar index $\leq 0,9$), familiaritás, balkamra-hipertrofia

d) metabolikus szindróma

e) kardiometabolikus kockázatot meghatározó tényezők: nagy a kockázat, ha ≥ 3 hagyományos kockázati tényező (dohányzás, hasi elhízás, hipertónia, hiperkoleszterinemia és/vagy magas LDL, alacsony HDL) és ≥ 1 „reziduális” kockázati tényező jelen van (szénhidrát anyagcsere zavar, emelkedett triglicerid szint, kóros húgysav érték, alvási apnoe) 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegség és mikroalbuminuria együttese.

Korábbi sztróke, múltó bénulás, beszédzavar, átmeneti látásvesztés agyi érbetegségekre utal. Az agyi történések mintegy 80%-át iszkémiás agyi infarktus okozza. Lezajlott miokardiális infarktus, terheléskor, vagy nyugalomban jelentkező, szorító, szegycsont mögötti fájdalom koszorúér-betegségekre jellemző. Az akut miokardiális infarktus konzervatív terápiáját a fibrinolízis jelenti, egyre szélesebb körben alkalmazott a „perkután translumináris koronária-angioplasztika” (PTCA), szükség

esetén sztent beültetésével. Az aortokoronális bypass graft a revaszkularizáció műtéttel történő helyreállítása. Járáskor jelentkező lábikragörcs, mely megállásra szűnik, az alsóvégtagok érszűkületének jele. Perifériás artériás érszűkület leggyakrabban az alsó végtag ütőereiben lép fel. Revaszkularizáció perkután transzlumináris angioplasztikával (PTA) illetve műtéti úton thrombendarterektómiával (TEA) vagy bypass beültetésével oldható meg.

A laboratóriumi vizsgálatok a vércukor, koleszterin, húgysav értékek megállapításával segítik a nagy kockázatú személyek kiválasztását. Doppler ultrahang segítségével a nyaki illetve alsó végtagi erekben véráramlás mérhető, esetleges szűkületek detektálhatók, mérhető az intima-media vastagság illetve vizsgálható az atheroszklerotikus plakkok jelenléte. A koszorúerek műszeres vizsgálatára a nyugalmi illetve terheléses EKG vizsgálat, 24 órás EKG megfigyelés /Holter/ vagy a koronarográfia nyújt lehetőséget. A miokardium kontraktilitásának és vérellátásának megítélésére terheléses echokardiográfia alkalmas. A koszorúerek műszeres vizsgálatánál javasolt további módszerek a terheléses miokardium szcintigráfia, a cardioCT és MR, az utóbbiak azonban ma még nehezen elérhető diagnosztikai módszerek.

1.8.3. A mellékvesekéreg adenomákhoz társuló kardiovaszkuláris kockázat

Számos bizonyíték van arra, hogy a Cushing-szindrómát okozó kortizol-termelő mellékvese adenomákhoz hasonlóan a hormonálisan inaktív mellékvese adenomák esetében is nagyobb az atheroszklerózis kockázata (Tauchmanová 2002). A laboratóriumi eltérések és a háttérükben álló betegségek, mint például a 2-es típusú diabetesz és a hipertónia nagyobb előfordulási gyakorisága származhatnak a mellékvesekéreg daganatok gyenge glükokortikoid túltermeléséből. Sajnos, a gyenge glükokortikoid túltermelést bizonyító vizsgálatok illetve tesztek szenzitivitása és specificitása gyakran alacsony.

Az autonóm kortizol túltermelés többféle metabolikus eltérést és betegséget okozhat, mint a hipertónia, a csökkent glükóz tolerancia, a 2-es típusú diabetesz, a hiperlipidémia, a hiperurikémia és az elhízás. A metabolikus eltérések nagy előfordulási gyakoriságát a szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében is leírták

(Terzolo 2002, Leibowitz 1996, Rossi 2000, Vierhapper 2003, Garappa 2001, Midorikawa 2001, Bernini 2003, Reincke 1992, Fernandez-Real 1998). A látszólag inaktív mellékvese adenomák gyenge autonóm kortizol túltermelése a metabolikus szindróma egyik oka lehet (Terzolo 2002, Lazúrová 2006, Terzolo 2005).

Ezek az anyagcsere eltérések az atheroszklerózis jól ismert kockázati tényezői. Amennyiben az endogén Cushing-szindrómát – ma még általában sebészi módszerrel – megszüntetik, a betegségre jellemző fokozott morbiditás és mortalitás csökken (Rossi 2000, Midorikawa 2001, Erbil 2006, Colao 1999). Hiányoznak az olyan, hosszú távú követéses vizsgálatok, melyek a véletlenszerűen felfedezett, hormonálisan inaktív vagy csak enyhe kortizol-túltermelést mutató mellékvese adenomák sebészi eltávolítása után vizsgálják a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást.

Tauchmanova (2002) és munkacsoportja 28 szubklinikus Cushing-szindrómás beteg körében vizsgálták a kardiovaszkuláris betegségek előfordulási gyakoriságát. Kedvezőtlen metabolikus profilt találtak, mivel a vizsgált betegcsoportban emelkedett vérnyomásértékeket, emelkedett derék-csípő hányadost, magas triglicerid, össz- illetve LDL-koleszterin szintet illetve emelkedett fibrinogén szintet mértek. A csökkent glükóz tolerancia és a diabetes mellitus is gyakoribb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva. Betegeik körében az arterioszklerotikus plakkok gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt, mint az a hasonló korú és nemű átlagpopulációban tapasztalható. Az általuk vizsgált betegek 21,3%-ának anamnézisében volt valamilyen szív- és érrendszeri megbetegedésre utaló adat, 11%-nál találtak echokardiográfiával, valamint karotisz Doppler vizsgálattal igazolható eltérést (karotisz intima megvastagodása), amely fokozott kardiovaszkuláris kockázattal jár. Vizsgálataik eredménye szerint a szubklinikus Cushing-szindrómás betegeknél tapasztalható enyhe glükokortikoid túltermelés következtében ezekben a betegekben az átlag populációhoz képest nagyobb gyakorisággal kell számolnunk kardiovaszkuláris megbetegedés és halálozás előfordulásával. Az incidentaloma műtéti eltávolítását követően javultak a vérnyomásértékek, a lipid profil, szignifikánsan csökkent a fibrinogén-szint, csökkent az elhízás gyakorisága.

2. fejezet: Célkitűzések

Munkámban az alábbi célokat tűztem ki:

2.1. *Hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek atheroszklerotikus kockázati tényezői és szövődményei*

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

2.2. *A nyál kortizol és szérum oszteokalcin diagnosztikai értéke manifeszt és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében*

1. Az éjféllel nyál kortizol diagnosztikai értékének összehasonlítása a reggeli nyál kortizol, az éjféllel és reggeli szérum kortizol, a kis dóziszú dexamethason teszt utáni kortizol és a vizelet szabad kortizol diagnosztikai értékével, manifeszt és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében.
2. A szérum oszteokalcin diagnosztikai értékének felmérése.

2.3. *Incidentálisan felfedezett mellékvesedaganat formájában jelentkező extragasztrointesztinális stróma tumor esetének bemutatása*

1. Hormonálisan inaktív mellékvese daganat formájában jelentkező extragasztrointesztinális stróma tumor (EGIST) esetének leírása.

3. fejezet: Betegek és módszerek

Betegek

3/1 Hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek atheroszklerotikus kockázati tényezői és szövődményei

A Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikán 1990 és 2001 között kivizsgált hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek adatainak retrospektív elemzését végeztük el. A mellékvesedaganat felismerését eredményező első képalkotó vizsgálat rendszerint ultrahang és/vagy CT volt. Minden betegnél teljes klinikai, radiológiai és hormonális kivizsgálás történt.

Ha a vizsgálatok alapján klasszikus hormontermelő daganatra derült fény (primer hiperaldoszteronizmus, mellékvese eredetű Cushing-szindróma, pheochromocytoma) vagy a tumor átmérője 4 cm feletti volt, a mellékvese tumor műtéti eltávolítását javasoltuk. Adrenalektómia történt, ha az ismételt hormonális és képalkotó vizsgálatok malignitás gyanúját vetették fel. A mellékvese daganat rosszindulatú voltának lehetősége 4 cm feletti, irreguláris kontúrú, intravénás kontrasztanyag adását követően intenzitásnövekedést mutató (10 HU feletti érték), vagy tumoron belüli nekrozisra, vérzésre utaló inhomogenitás esetén merült fel. Néhány betegnél, bár a tumorátmérő 4 cm alatti volt, adrenalektómia történt, ha a CT vagy MR morfológia nem mutatott lipid-gazdag, egyértelműen benignus mellékvese elváltozást. Néhány esetben, amikor tüneteket okozó epekő műtéte laparoszkóposan történt, a mellékvese adenoma is eltávolításra került, bár a tumor mérete 4 cm-nél kisebb volt.

2006-ban 171, a klinikánkon 1990 és 2001 között diagnosztizált, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegnek levelet küldtünk, amelyben felajánlottuk a klinikánkon történő ellenőrző vizsgálat lehetőségét. 113 beteg jelent meg személyesen kontroll vizsgálaton. A betegek orvosi dokumentációjukat rendelkezésünkre bocsájtották. Vizsgálati protokollunkban szerepelt az anamnéziszfelvétel, a gyógyszeres terápia felmérése, fizikális vizsgálat (beleértve a vérnyomás, testsúly és testmagasság mérését), laboratóriumi (hormonális illetve anyagcsere státusz felmérése) vizsgálat, valamint mellékvese CT azoknál, akiknél 2 évnél régebben történt CT vizsgálat. A

mellékvese adenomák CT diagnózisának felállítása a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően történt. 12 beteg (4 operált és 8 nem operált beteg) személyesen nem jelent meg, de a betegek vagy hozzátartozói rendelkezésünkre bocsájtották az összes releváns orvosi dokumentumot. A személyes megjelenés elmaradását a következő okok magyarázták: cerebrovaszkuláris sztróke (1 fő), súlyos krónikus obstruktív bronchitis (1 fő), súlyos iszkémiás szívelégtelenség (1 fő), nem mellékvese-eredetű malignus tumor miatti halálozás (2 fő), krónikus obstruktív tüdőbetegség miatti halálozás (1 fő), kardiovaszkuláris halálozás (5 fő) és ismeretlen okból történt halálozás (1 fő). Ily módon összesen 125 betegről szereztünk a betegkövetés időszakából származó érdemi orvosi információt.

A 125, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás beteg közül 47 beteg esetében történt adrenalektómia 1990 és 2001 között (2. táblázat). A szövettani vizsgálat minden esetben benignus mellékvesekéreg adenomát igazolt. A többi 74 beteg konzervatív terápiában részesült, esetükben adrenalektómiára nem került sor. Nem különböztek a vizsgálaton megjelent, operált valamint a nem operált betegek kiindulási reggeli és éjféle, valamint kis dózisú dexamethason teszt utáni kortizol értékei, továbbá a tumorátmérőkben sem találtunk különbséget.

Minimum 5 évvel az első endokrinológiai kivizsgálást követően felmértük a hipertónia, a 2-es típusú diabetes mellitus, a hiperlipidémia és az elhízás előfordulásának gyakoriságát. Vizsgáltuk az angina pectorisz, akut miokardiális infarktus, sztróke, PTCA, koronária bypass, perifériás érműtét és kardiovaszkuláris halálozás gyakoriságát.

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

3/2 A nyál kortizol és szérum oszteokalcin diagnosztikai értékének összehasonlítása manifeszt és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében

A vizsgálatba 151 olyan, egymást követő beteget választottunk be, akiknek a kezelő orvosa (rendszerint háziorvosa) endokrinológiai kivizsgálást kezdeményezett elhízás vagy gyors testsúlynövekedés, magas vérnyomás, livid striák, menstruációs zavar, hirsutizmus, csonttrikulás vagy véletlenszerűen felfedezett mellékvese tumor miatt és a kivizsgálás során Cushing-szindróma gyanúja is felmerült.

A reggeli és éjfélbeli nyál és szérum kortizol vizsgálat mellett kis dózisú (1 mg) dexamethason szuppressziós teszt, 24 órás gyűjtött vizelet szabad kortizol és ACTH meghatározás történt. Hipertóniás és véletlenszerűen felfedezett mellékvese tumoros betegek esetében phaeochromocytoma kizárására vizelet vanilmandulasav, metanefrin, normetanefrin meghatározásra, Conn-szindróma kizárására plazma aldosteron/plazma renin aktivitás arány meghatározására is sor került.

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: hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek (40 fő), (4) „D” csoport: a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely eltérése nélküli betegek (70 fő, hiperkortizolizmust kizártuk, mellékvese tumor nincs jelen). A manifeszt Cushing-szindróma diagnózisát az aktív hiperkortizolizmus jellegzetes klinikai tüneteinek és jeleinek fennállása esetén állítottuk fel. A 23 Cushing-szindrómás betegből 11-nél ACTH-termelő hipofízis adenoma, 2 betegnél ektópiás Cushing-szindróma volt igazolható. 2 beteg kivételével minden Cushing-szindrómás beteg műtéten esett át, a szövettani vizsgálat ACTH-termelő daganatot vagy adrenokortikális tumort mutatott. A „D” csoport betegei között a végső diagnózis obezitás, esszenciális hipertónia, policisztás ovárium szindróma és idiopáthiás hirsutizmus volt. Szubklinikai Cushing-szindrómát diagnosztizáltunk, ha Cushing-szindróma jelei és tünetei hiányoztak, és a következő három kritérium közül legalább kettő teljesült: i) éjfélbeli szérum kortizol $>5,0$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, ii) a rövid kis dózisú dexamethason utáni szérum kortizol $>3,6$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, iii) plazma ACTH $<7,2$ pg/ml .

3/3 Incidentálisan felfedezett mellékvesedaganat formájában jelentkező extragasztrointesztinális stróma tumor

Munkánkban egy hormonálisan inaktív, nagy méretű, a jobb oldali mellékvese régióban kialakult tumoros elváltozásról számolunk be, mely immunhisztokémiai analízissel extragasztrointesztinális stróma tumornak (EGIST) bizonyult. Röviden bemutatjuk az EGIST pathogenezisét és ezen tumorok kezelésének lehetőségeit.

A 68 éves nőbeteg anamnézisében reflux oesophagitis, posztmenopauzális csonttritkulás, és jóindulatú noduláris golyva szerepelt. A beteg a has jobb oldalán jelentkező, hátba sugárzó fájdalomra panaszkodott. Az ultrahang vizsgálat inhomogén, jól körülhatárolt, alacsony echogenitású, szolid, részben cisztikus, 151x126 mm nagyságú tumort mutatott a jobb mellékvese régióban. Hasi CT során kerek, részben cisztikus, 15 cm-es képlet látszott a máj és a jobb vese között. A daganat a jobb vesét kaudál felé diszlokálta.

Módszerek

3.a. Hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek atheroszklerotikus kockázati tényezői és szövődményei

Az ambuláns vizsgálatok során mind a 113 betegnél vérvétel történt teljes vérkép, elektrolitok, glukóz, máj- és vesefunkciós paraméterek, lipoproteinek és hormonális paraméterek mérésére. A rutin laboratóriumi vizsgálatok a Semmelweis Egyetem központi laboratóriumában történtek.

A reggeli, éjfél és kis dózisú (1 mg) dexamethason 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 végeztük 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.

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 a lipidcsökkentő gyógyszerrel kezelt betegeket is.

Cukorbetegnek tekintettük azokat a betegeket, akiknél korábban diabetesz mellituszt diagnosztizáltak illetve, akik antidiabetikus terápiában részesültek. Valamennyi beteg esetében, akinél nem állt fenn ismert 2-es típusú diabetesz mellitusz, sor került az orális glükóz-tolerancia teszt elvégzésére. A vizsgálat során a betegek 250 ml vízben oldott 75 g glükózt fogyasztottak el. Az értékelés során a 0. és 120. percben mért vércukor értékeket vettük figyelembe. A WHO kritériumait használva (Bennett 1999) csökkent glükóz toleranciát (IGT) diagnosztizáltunk akkor, ha 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 azokat az egyéneket, akiknél többszöri mérés alkalmával a vérnyomás szisztolés értéke elérte vagy meghaladta a 140 Hgmm-t vagy a diasztolés érték a 90 Hgmm-t (Chobanian 2003).

30 kg/m²-ot elérő vagy meghaladó testtömeg index (BMI) esetén elhízást diagnosztizáltunk.

A mellékvese daganatos betegeknél talált hipertónia és diabetesz mellitusz prevalenciáját Magyarország lakosságának 13,6%-ára (71 körzeti orvosi praxis 138.088 lakosára) kiterjedő, a magyar népet jól reprezentáló (Széles 2005) mintával vetettük össze, nem és életkor szerint is egyeztve.

3.b. A nyál kortizol és oszteokalcin diagnosztikai értékének összehasonlítása manifeszt és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében

A szérum kortizol koncentráció mérése reggel 8 órakor és éjfélkor vett vérből, a vizelet szabad kortizol vizsgálat 24 órán át gyűjtött vizeletből történt. A nyál kortizol gyűjtése minden beteg esetében 23 és 24 óra között, a reggeli nyál kortizol gyűjtése 8

órákor történt (a 151 beteg közül 41 esetében). Hipertóniás és véletlenszerűen felfedezett mellékvese tumoros betegek esetében phaeochromocytoma (vizelet vanilmandulasav, metanefrin, normetanefrin) illetve primer hiperaldoszteronizmus (plazma aldosteron/plazma renin aktivitás hányadosa) irányában is történt szűrővizsgálat. Az ACTH szint 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 (Elecsys, Roche Diagnostics, Bázél, Svájc), Modular Analytics E170 készüléken. A szérum kortizol meghatározás intra- és interassay variabilitása 1,0-2,2 CV% ill. 1,4-2,8 CV%, analitikai szenzitivitása 0,018 µg/dl (0,5 nmol/l) volt. A vizelet szabad kortizol meghatározás dichloromethannal extrahált mintákon történt. A vizelet szabad kortizol referencia tartománya 100-379 nmol/24 óra volt.

A nyál kortizol gyűjtéséhez Salivette csöveket adtunk a betegeknek (Sarstedt, Nümbrecht, Németország). Az ebben lévő pamut tampont a betegek a nyelvük alá helyezték egy-két percre, majd azt a műanyag csőbe visszahelyezve juttatták el a klinikára. Fogmosás, dohányzás, evés, ivás (víz kivételével) a vizsgálatot megelőző 60 percben nem volt megengedett. A centrifugálást követően a nyálmintákat – 20 °C-on tároltuk. A meghatározás 300 µl felolvasztott mintából, ECLIA módszerrel történt (Elecsys, Roche Diagnostics).

A szérum oszteokalcin meghatározásra a vérvételek (Roche Diagnostics – a gyártó előírásainak megfelelően) reggel 8 órákor, éhgyomorrra történtek. A vérvétel nem a dexamethason tesztet követő reggelen történt. Azoknál a betegeknél, akik antireszorptív terápiában részesültek az elmúlt 2 évben, eltekintettünk a vizsgálatról. Az oszteokalcin referencia tartománya 12-41 ng/ml egészséges, premenopauzában lévő nők és 11-46 ng/ml egészséges férfiak esetében.

A 30 kg/m²-ot elérő vagy meghaladó testtömeg-indexet (BMI) tekintettük elhízásnak.

Statisztikai módszerek

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-teszt segítségével végeztük el. Az adatok eloszlásának analízise Shapiro-Wilk's teszttel történt.

A különböző laboratóriumi paraméterek valamint a laboratóriumi adatok és a BMI közötti összefüggést lineáris regresszióval határoztuk meg. A különbséget a biokémiai változóknál 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.

4. fejezet: Eredmények

4/1 Hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek atheroszklero-tikus kockázati tényezői és szövődményei

A vizsgált 125 hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás beteg klinikai adatait a 2. táblázatban mutatom be.

2. táblázat: Hormonálisan inaktív mellékvesekéreg daganatos betegek demográfiai adatai és a daganatok mérete

	Összes beteg	Operált betegek	Nem operált betegek	Különbség az operált és nem operált betegek között
Betegek száma	125	47	78	
Férfi/nő	29/96	8/39	21/57	NS
Betegek életkora kiinduláskor (év) medián±SD	51,8±9,9	50,6±7,2	52,5±11,2	NS
Betegek életkora vizsgálat végén (év) medián±SD	60,9±9,9	60,0±7,1	61,4±11,3	NS
Kezdeti tumor-átmérő (mm) medián±SD	26,0±11,9	33,4±10,8	21,5 ±10,2	p<0,0001
Követési idő (év) medián±SD	9,1±3,1	9,4±3,6	8,8±2,8	NS

A kor és nem vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség az operált és nem operált betegek csoportjai között. Az átlagos követési idő 9,1 (5-16) év volt, a két csoport követési idejében (9,4 illetve 8,8 év) nem volt szignifikáns különbség. A kiindulási tumor átmérő az operált csoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint a nem operált betegeké (33,4±10,8 mm vs. 21,5±10,2 mm). A kiindulási hormonális paraméterekben (reggeli, éjféle és kis dózisu dexamethason teszt utáni kortizol, plazma ACTH) nem találtunk eltérést az operált és a nem operált betegek között (3. táblázat).

3. táblázat: Adrenalektomián átesett illetve konzervatíván kezelt hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek kezdeti hormon leletei.

	Operált betegek	Nem operált betegek	Különbség az operált és nem operált betegek között
Éjféle plazma kortizol (µg/dl) medián±SD	2,6±1,7	3,1±2,6	NS
Reggeli plazma kortizol (µg/dl) medián±SD	9,8±5,8	10,9±4,6	NS
DXM teszt utáni kortizol (µg/dl) medián±SD	2,2±2,4	1,9±0,7	NS
Plazma ACTH (pg/ml) medián±SD	33,9±18,5	23,3±12,9	NS

NS=nem szignifikáns

Referencia tartományok: éjféle plazma kortizol: < 5,0 µg/dl; reggeli plazma kortizol: 6,2-19,4 µg/dl; DXM teszt utáni kortizol: < 1,8 µg/dl ; plazma ACTH: 7,2-63,3 pg/ml

Az 4. táblázat tartalmazza a hormonálisan inaktív kéregadenomás betegek atheroszklerózis kockázati tényezőit. A kezdeti és a követési idő végén felmért kockázati tényezők előfordulási gyakoriságát, illetve a laboratóriumi adatokat összehasonlítottuk, valamint összevetettük az operált és nem operált betegek adatait is. A magas vérnyomás betegség mind az operált mind a nem operált csoportban már kiinduláskor is magas arányban fordul elő (86 illetve 80 %), és ez a magas arány a követési idő során nem mutat változást egyik csoportban sem. Nem volt különbség az operált és nem operált betegek elhízásának gyakoriságában illetve súlyosságában, a követési idő végére mindkét csoportban növekedett a BMI, azonban ez a változás nem volt szignifikáns. A kezdeti és végső adatokat összehasonlítva a hiperlipidémia gyakorisága valamint a lipidcsökkentő szerek alkalmazásának gyakorisága szignifikánsan nőtt mindkét betegcsoportban. A plazma összkoleszterin szint mindkét csoportban a követési idő végére szignifikánsan csökkent. Az adrenalektomián átesett és a nem operált betegek körében a lipidcsökkentő terápia használatának gyakoriságában nem láttunk szignifikáns különbséget. Nem mutatkozott szignifikáns különbség a HDL- és LDL-koleszterin valamint triglicerid szintekben sem. Az

adrenalektómián átesett betegek körében a követési idő végén mért LDL-koleszterin $3,64 \pm 1,09$ mmol/l, a HDL- koleszterin $1,44 \pm 0,44$ mmol/l volt, míg a műtéti terápiában nem részesült betegeknél mért LDL-koleszterin $3,54 \pm 1,05$ mmol/l, a HDL-koleszterin $1,35 \pm 0,44$ mmol/l volt.

4. táblázat: Az atheroszklerózis kockázati faktoraik és laboratóriumi eltérések a vizsgálat kezdetén és végén műtéti vagy konzervatív úton kezelt, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek körében. NS= nem szignifikáns, IGT: csökkent glükóztolerancia; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

	Összes beteg (n=113)			Operált betegek (n=43)			Konzervatíván kezelt betegek (n=70)			Különbség az operált és nem operált betegek között	
	Kezdeti	Vizsgálat végén	p-érték	Kezdeti	Vizsgálat végén	p-érték	Kezdeti	Vizsgálat végén	p-érték	Kezdeti (p-érték)	Vizsgálat végén (p-érték)
Magas vérnyomás aránya (szám, %)	93 (82%)	101 (89%)	NS	37 (86%)	38 (88%)	NS	56 (80%)	63 (90%)	NS	NS	NS
BMI (kg/m ²) medián±SD	29,7±5,3	30,2±5,2	NS	30,8±5,1	31,2±5,3	NS	29,0±5,2	29,5±4,8	NS	NS	NS
Obezitás aránya (szám, %)	56 (50%)	56 (50%)	NS	27 (63%)	26 (60%)	NS	29 (41%)	30 (43%)	NS	0,027	NS
Hiperlipidemia aránya (szám, %)	66 (58%)	93 (82%)	<0,0001	24 (56%)	39 (91%)	<0,0001	42 (60%)	54 (77%)	<0,05	NS	NS
Összkoleszterin, mmol/l medián±SD	6,1±1,2	5,3±1,1	<0,0001	5,9±1,4	5,4±1,2	NS	6,1±1,0	5,3±1,1	<0,0001	NS	NS
Triglicerid, mmol/l medián±SD	1,9±1,1	1,9±1,1	NS	1,9±1,1	2,1±1,4	NS	2,0±1,1	1,9±0,8	NS	NS	NS
Antihipertenzív terápiaiban részesülők (szám, %)	80 (71%)	93 (80%)	NS	31 (71%)	33 (77%)	NS	49 (70%)	60 (86%)	<0,05	NS	NS
Statin terápiaiban részesülők (szám, %)	6 (5%)	33 (29%)	<0,05	4 (9%)	12 (28%)	<0,05	2 (3%)	21 (30%)	<0,05	NS	NS
Fibrát terápiaiban részesülők (szám, %)	1 (0,8%)	7 (6%)	NS	1 (2%)	3 (7%)	NS	0	4 (6%)	NS	NS	NS
IGT-s betegek aránya (szám, %)	26 (23%)	11 (9%)	<0,05	15 (35%)	7 (16%)	<0,05	11 (16%)	4 (6%)	NS	<0,05	NS
T2DM betegek aránya (szám, %)	23 (20%)	54 (48%)	<0,0001	4 (9%)	18 (42%)	<0,001	19 (27%)	36 (51%)	<0,05	<0,05	NS
Plazma glükóz, mmol/l medián±SD	5,7±1,2	6,1±2,3	NS	5,4±1,1	5,9±1,9	NS	5,8±1,3	6,2±2,6	NS	NS	NS
Orális antidiabetikus terápiaiban részesülők (szám, %)	8 (7%)	30 (27%)	<0,05	2 (5%)	12 (28%)	<0,05	6 (9%)	18 (26%)	<0,05	NS	NS
Inzulin terápiaiban részesülők (szám, %)	1 (0,8%)	6 (5%)	NS	0	1 (2%)	NS	1 (1%)	5 (7%)	NS	NS	NS
Orális antidiabetikus + inzulin terápiaiban részesülők	9 (8%)	36 (32%)	<0,05	2 (5%)	13 (30%)	<0,05	7 (10%)	23 (33%)	<0,05	NS	NS

A kiindulási adatokhoz képest a cukorbetegség száma nőtt a követési idő alatt, míg a csökkent glükóz tolerancia gyakorisága csökkent, mind az operált, mind a nem operált betegcsoportban. Az adenoma műtéti eltávolítása nem befolyásolta a 2-es típusú cukorbetegség előfordulási gyakoriságát. Az inzulin, C-peptid és HbA1C koncentrációkat csak a betegkövetéskor vizsgáltuk. Nem találtunk különbséget az operált és nem operált betegek csoportjai között a plazma glükóz koncentrációjában, az inzulin ($48,64 \pm 49,31 \mu\text{IU/ml}$ vs. $41,22 \pm 48,01 \mu\text{IU/ml}$), a C-peptid ($4,69 \pm 5,23 \text{ ng/ml}$ vs. $4,58 \pm 5,37 \text{ ng/ml}$) és a HbA1c ($6,2 \pm 0,9\%$ vs. $6,3 \pm 1,4\%$) szintekben. Nem találtunk különbséget az antidiabetikus terápia alkalmazásának gyakoriságában sem. Nem volt különbség az operált és a nem operált betegek átlagos HbA1c szintjeiben akkor sem, ha az összehasonlítást az antidiabetikus kezelésben részesülő illetve nem részesülő betegek alcsoportjain végeztük el (az adatokat nem mutatom).

A hipertónia és a diabetes mellitus szignifikánsan gyakoribb volt a hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegekben, mint a magyar populációban, mind a vizsgálat kezdetén (5. táblázat), mind a betegkövetés időpontjában (6. táblázat), és ez a műtéttel kezelt betegcsoportra nézve is igaznak bizonyult (7. táblázat).

5. táblázat: Magas vérnyomás és cukorbetegség gyakorisága hormonálisan inaktív kéregadenomás betegek körében (kiindulási adatok) és a magyar populációban

Nem	Hormonálisan inaktív kéregadenomás betegek (Kezdeti adatok) (n=113)		Magyar átlag populáció		Hormonálisan inaktív kéregadenomás betegek és a Magyar átlag populáció között mért különbség	
	Nők	Férfiak	Nők	Férfiak	Nők	Férfiak
Betegek száma	89	24	23000	22079		
Betegek átlag életkora (év)	50.8	53.4				
Kor tartomány (év)			45-54	45-54		
Hipertóniás betegek száma (aránya)	72 (81%)	21 (87%)	6184 (27%)	5877 (27%)	P<0,0001	P<0,0001
Cukorbetegség száma (aránya)	16 (18%)	7 (29%)	982 (4%)	1595 (7%)	P<0,0001	P<0,0001

6. táblázat: Magas vérnyomás és cukorbetegség gyakorisága hormonálisan inaktív kéregadenomás betegek körében (követési idő végén mért adatok) és a magyar populációban

	Hormonálisan inaktív kéregadenomás betegek (Követési idő végén mért adatok) (n=74)		Magyar átlag populáció		Hormonálisan inaktív kéregadenomás betegek és a Magyar átlag populáció között mért különbség	
	Nők	Férfiak	Nők	Férfiak	Nők	Férfiak
Nem						
Betegek száma	53	17	19799	16691		
Betegek átlag életkora (év)	60.5	63.2				
Kor tartomány (év)			55-64	55-64		
Hipertóniás betegek száma (aránya)	47 (89%)	16 (94%)	9716 (49%)	7414 (44%)	P<0,0001	P<0,0001
Cukorbeteg száma (aránya)	25 (47%)	11 (65%)	2082 (11%)	2347 (14%)	P<0,0001	P<0,0001

7. táblázat: Magas vérnyomás és cukorbetegség gyakorisága adrenalektómián átesett hormonálisan inaktív kéregadenomás betegek körében (követési idő végén mért adatok) és a magyar populációban

	Adrenalektómián átesett hormonálisan inaktív kéregadenomás betegek (Követési idő végén mért adatok) (n=47)		Magyar átlag populáció		Adrenalektómián átesett hormonálisan inaktív kéregadenomás betegek és a magyar átlag populáció között mért különbség	
	Nők	Férfiak	Nők	Férfiak	Nők	Férfiak
Nem						
Betegek száma	39	8	19799	16691		
Betegek átlag életkora (év)	58,7	61,2				
Kor tartomány (év)			55-64	55-64		
Hipertóniás betegek száma (aránya)	31 (79,5%)	7 (87,5%)	9716 (49%)	7414 (44%)	P<0,0001	P<0,0001
Cukorbeteg száma (aránya)	13 (33,3%)	5 (62,5%)	2082 (11%)	2347 (14%)	P<0,0001	P<0,0001

A különböző atheroszklerotikus események (kardiovaszkuláris történések és érbetegség miatt végzett beavatkozások) arányát a hormonálisan inaktív kéregadenoma

felfedezése illetve az adenoma eltávolítása után a 8. táblázat tartalmazza. Az operált és a nem operált, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek között végkimenetel szempontjából szignifikáns eltérést nem találtunk. A kardiovaszkuláris halálozásban szintén nem mutatkozott szignifikáns különbség (8. táblázat).

8. táblázat: Kardiovaszkuláris/ cerebrovaszkuláris morbiditás és halálozások száma és százalékos aránya az operált és nem operált hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegek körében

	Operált betegek (n=47)	Konzervatív terápiában részeseülő betegek (n=78)	Az operált és nem operált betegek közötti különbség p értéke
Kardiovaszkuláris megbetegedések száma/ százalékos aránya	16 (34%)	25 (32%)	0,8
Májor kardiovaszkuláris események száma/ százalékos aránya	9 (19%)	13 (17%)	0,7
Angina pectorison átesett betegek száma/ százalékos aránya	7 (15%)	9 (12%)	0,58
Akut szívinfarktuson átesett betegek száma/ százalékos aránya	2 (4%)	9 (12%)	0,16
Kardiovaszkuláris halálozások száma/ százalékos aránya	2 (4%)	3 (4%)	0,9
Koronária intervenciók száma/ százalékos aránya	1 (2%)	6 (8%)	0,2
Percutan transluminális koronária angioplasztikák száma/ százalékos aránya	1 (2%)	3 (4%)	0,6
Koronária bypass száma/ százalékos aránya	0	4 (5%)	0,1
Perifériás artériás szűkület vagy elzáródás száma/ százalékos aránya	7 (15%)	5 (6%)	0,1
Agyi történés száma/ százalékos aránya	7 (15%)	12 (15%)	0,9

A vizsgálatban résztvevő 125 betegből 9 betegben a mellékvese adenoma kétoldali volt, 1 betegnél történt adrenalektómia, 8 beteg konzervatív terápiában részeseült. A kétoldali mellékvese adenomás betegek kardiovaszkuláris kockázata nem különbözött az egyoldali mellékvese adenomásokétól.

Diagnosztikus kritériumaink szerint 125 hormonálisan inaktív kéregadenomás betegünkől 13 beteget (10,4%) minősítettünk szubklinikus Cushing-szindrómásnak. Közülük öt betegnél történt adrenalektómia. Az éjféli plazma kortizol magasabb volt a szubklinikus Cushing-szindrómás betegekben, mint a szubklinikus Cushing-szindrómában nem szenvedőkben, míg a reggeli és a kis dózisú dexamethason teszt utáni kortizol értékekben nem találtunk különbséget (9. táblázat). Az átlagos tumor átmérőben nem mutatkozott különbség az operált szubklinikus Cushing szindrómás illetve szubklinikus Cushing szindrómában nem szenvedő betegek között. A követéses betegvizsgálat időpontjában a hipertónia, a csökkent glükóz tolerancia, a cukorbetegség, a hiperlipidémia és az elhízás, valamint az ezek miatt alkalmazott gyógyszeres kezelés gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség a korábban adrenalektómiával kezelt illetve a nem operált szubklinikus Cushing-szindrómás betegcsoport között. Sem a kardiovaszkuláris kockázati tényezők, sem a kardiovaszkuláris végkimenetel vonatkozásában nem találtunk különbséget a szubklinikus Cushing-szindrómás betegcsoport illetve a nem szubklinikus Cushing-szindrómás betegcsoport között (az adatokat nem mutatom). Egy, korábban a szubklinikus Cushing-szindrómás csoportba sorolt beteg esetében a követéses vizsgálat időpontjában – az első vizsgálatkor még normális - plazma ACTH-t szupprimálnak találtuk, a többi vizsgált hormon koncentrációjában nem találtunk különbséget. Más laboratóriumi paraméterben illetve kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris történésben valamint az intervencióban nem mutatkozott szignifikáns eltérés a szubklinikus Cushing-szindrómás és szubklinikus Cushing-szindrómában nem szenvedő betegek között (az adatokat nem mutatom).

9. táblázat: Kezdeti hormonális paraméterek hormonálisan inaktív kéregadenomás, szubklinikus Cushing-szindrómás és szubklinikus Cushing-szindrómában nem szenvedő betegek körében

	Szubklinikus Cushing-szindrómában nem szenvedő betegek	Szubklinikus Cushing-szindrómás betegek	Különbség a szubklinikus Cushing-szindrómában szenvedő és nem szenvedő betegek között
Éjféleli plazma kortizol (µg/dl) medián±SD	2,4±1,4	6,0±3,9	<0,05
Reggeli plazma kortizol (µg/dl) medián±SD	10,4±5,2	11,6±5,1	NS
Kis dózisú DXM teszt utáni kortizol (µg/dl) medián±SD	1,8±0,7	3,1±3,0	NS
Plazma ACTH (pg/ml) medián±SD	26,1±16,8	21,2±14,7	NS

Referencia tartományok: éjféleli plazma kortizol: < 5,0 µg/dl; reggeli plazma kortizol: 6,2-19,4 µg/dl; DXM teszt utáni kortizol: < 1,8 µg/dl ; Plazma ACTH: 7,2-63,3 pg/ml

Átlagosan 9 éves követési idő alatt manifeszt Cushing-szindróma kialakulását illetve az adenoma malignus transzformációját nem tapasztaltuk.

4/2 A nyál kortizol és szérum oszteokalcin diagnosztikai értékének összehasonlítása manifeszt és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében

A betegek demográfiai adatait és hormonvizsgálati eredményeit a 10. táblázatban mutatom be, az egyes csoportok hormonleletei statisztikai összehasonlításának eredményeit az 11. táblázat tartalmazza. Minden csoportban magasabbnak találtuk a nők arányát, a „D” csoport átlag életkora szignifikánsan alacsonyabb volt a többi csoportnál. A négy betegcsoport BMI értékeiben nem volt szignifikáns különbség. A szérum és nyál kortizol. illetve a szérum oszteokalcin értékek normál eloszlásúnak bizonyultak. A legmagasabb szérum, nyál és vizelet kortizol értékeket a Cushing-szindrómás csoportban („A” csoport) mértük, kivételt képezett a reggeli nyál kortizol, mely a négy betegcsoportban nem különbözött. A „C” és a „D” csoportok a reggeli és

éjféli szérumban és nyál kortizol koncentrációi valamint a napi vizelet kortizol ürítése nem különbözött egymástól, így a „C” és „D” csoport betegeit összevontuk, kontroll csoport képzése céljából. Ily módon 110 főből álló kontroll csoportot alkítottunk ki, amelyet az továbbiakban ismertetésre kerülő ROC-analíziseknél használtunk fel.

Manifeszt Cushing-szindrómás betegeknél a szérumban oszteokalcin (OC) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a többi csoportban. Manifeszt Cushing-szindrómás betegek körében nem fordult elő 17,8 ng/ml-nél magasabb OC szint, míg a kontroll csoportokba tartozó betegek 60%-ában meghaladta ezt az értéket.

10. táblázat: A vizsgált betegek klinikai adatai és a hormonvizsgálatok eredményei

	Manifeszt Cushing – szindrómás betegek („A” csoport)	Szubklinikus Cushing-szindrómás betegek („B” csoport)	Hormonálisan inaktív mellékvese adenomás betegek („C” csoport)	HPA tengely betegségét nem mutató páciensek („D” csoport)
Betegek száma	23	18	40	70
Nők aránya (%)	83	83	83	70
Kor (years) medián±SD (min-max)	47,0 ± 12,6 (29,6-69,5)	58,6 ± 11,0 (26,7-79,0)	59,1 ± 10,1 (36,2-84,0)	31,9 ± 14,9 (8,2-67,0)
BMI (kg/m ²) medián±SD (min-max)	29,8 ± 7,0 (21,3-43,1)	32,3 ± 6,1 (24,2-46,7)	34,1 ± 8,3 (22,0-55,3)	33,3 ± 8,6 (20,7-63,3)
BMI>30 kg/ m ² betegek %-os aránya	38	55	69	38
BMI>40 kg/ m ² betegek %-os aránya	14	6	19	20
Éjféli nyál kortizol (µg/dl) medián±SD	1,17 ± 1,34	0,35 ± 0,21	0,16 ± 0,10	0,14 ± 0,12
Reggeli nyál kortizol (08.00) (µg/dl) medián±SD	0,67 ± 0,46	0,81 ± 0,52	0,61 ± 0,48	0,47 ± 0,39
Éjféli szérum kortizol (µg/dl) medián±SD	25,14 ± 14,99	7,81 ± 4,66	3,82 ± 3,00	3,60 ± 3,77
Reggeli szérum kortizol (08.00) (µg/dl) medián±SD	26,94 ± 13,48	15,84 ± 7,27	14,82 ± 6,90	16,78 ± 6,59
24 órás vizelet szabad kortizol (nmol/day) medián±SD	1270 ± 1346	172 ± 208	101 ± 64	125 ± 99
Kis dózisú DXM teszt utáni kortizol (µg/dl) medián±SD	25,44 ± 17,26	3,41 ± 2,00	1,89 ± 3,35	0,61 ± 1,05
Szérum oszteokalcin (ng/ml) medián±SD	8,35 ± 4,32	16,24 ± 4,96	18,12 ± 5,73	21,55 ± 11,84

Referencia tartományok: éjféli nyál kortizol:< 0.145 µg/dl; reggeli nyál kortizol: 0,07-0,69 µg/dl; éjféli szérum kortizol: < 5,0 µg/dl; reggeli szérum kortizol: 6,2-19,4 µg/dl; 24 órás vizelet szabad kortizol: 100-379 nmol/nap; DXM teszt utáni kortizol: < 1,8 µg/dl ; szérum oszteokalcin: 12-41 ng/ml (premenopauzában lévő nők), 11-46 ng/ml (férfiak)

11. táblázat: A négy különböző betegcsoport laboratóriumi paramétereinek közötti különbségek statisztikai értékelése

	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
Különbségek a csoportok között (p értékek)						
Éjfélel nyál kortizol, 2400 h	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1,000	0,805	1,000
Reggeli nyál kortizol, 0800 h	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Szérum oszteokalcin	0,044	0,002	<0,0001	1,000	0,324	0,947

Hét laboratóriumi paraméterrel (éjfélel és reggeli szérum és nyál kortizol, kis dózisú dexamethason utáni kortizol, vizelet kortizol ürítés, szérum oszteokalcin) ROC-analízist végeztünk és Youden-módszerrel meghatároztuk azokat a cut-off értékeket, amelyek legjobban elválasztják egymástól a manifeszt Cushing-szindrómás (12. táblázat) ill. a szubklinikus Cushing-szindrómás (13. táblázat) betegeket a kontroll csoporttól (összevont „C” és „D” csoport). Manifeszt Cushing-szindrómás betegeknek a kontroll csoporttól való elkülönítésének vizsgálatakor nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a 24:00 óras nyál kortizol, 24:00 óras valamint a kis dózisú dexamethason adása utáni szérum kortizol valamint a 24 óras vizelet kortizol ürítés között (12. táblázat). Szubklinikai Cushing-szindróma laboratóriumi diagnosztikájában valamennyi vizsgált paraméter teljesítőképessége – a Cushing-szindrómához viszonyítva - jelentősen alacsonyabb volt (13. táblázat).

Manifeszt Cushing-szindrómás betegekben az éjfélel nyál kortizol szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az éjfélel szérum kortizollal ($r=0,6903$; $p<0,001$), a reggeli szérum kortizollal ($r=0,6848$; $p<0,001$) és a kis dózisú dexamethason utáni kortizollal ($r=0,6414$; $p<0,001$).

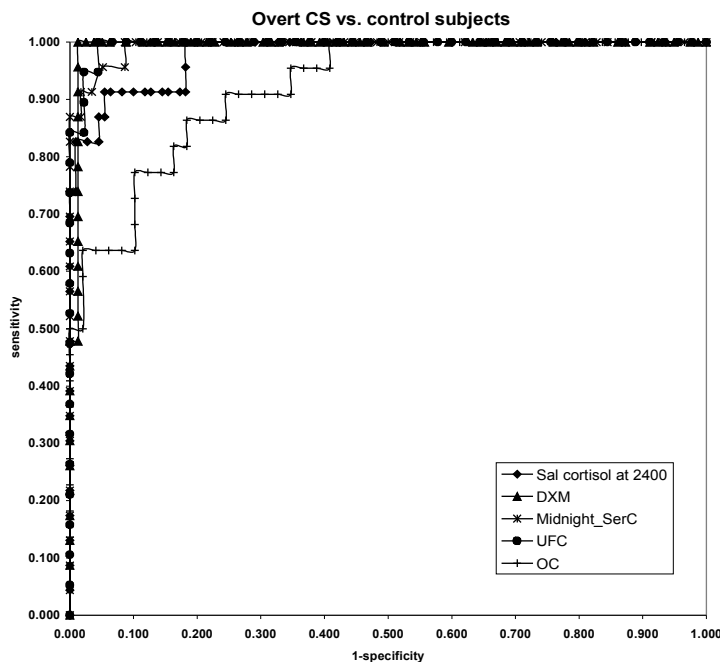
12. táblázat: Különböző laboratóriumi tesztek diagnosztikai értéke manifeszt Cushing-szindrómás betegek körében

	Cut-off pont	ROC görbe alatti terület (95% CI)	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)
Éjféλι nyál kortizol 24.00 h (μg/dl)	0,36	0,9790 (0,956-1,003)	91,3	94,5
Reggeli nyál kortizol 08.00 h (μg/dl)	0,46	0,6130 (0,393-0,833)	66,7	54,8
Éjféλι szérum kortizol 24.00 h (μg/dl)	11,3	0,9940 (0,983-1,004)	95,7	94,8
Reggeli szérum kortizol 08.00 h (μg/dl)	20,3	0,7790 (0,679-0,879)	60,9	74,5
24 órán át gyűjtött vizelet szabad kortizol (nmol/day)	371	0,9950 (0,986-1,005)	94,7	97,8
Kis dózisú DXM teszt utáni kortizol (μg/dl)	7,1	0,9930 (0,980-1,007)	100,0	98,7
Szérum oszteokalcin (ng/ml)	12,9	0,9220 (0,860-0,984)	90,9	75,5

13. táblázat: Különböző laboratóriumi tesztek diagnosztikai értéke szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében

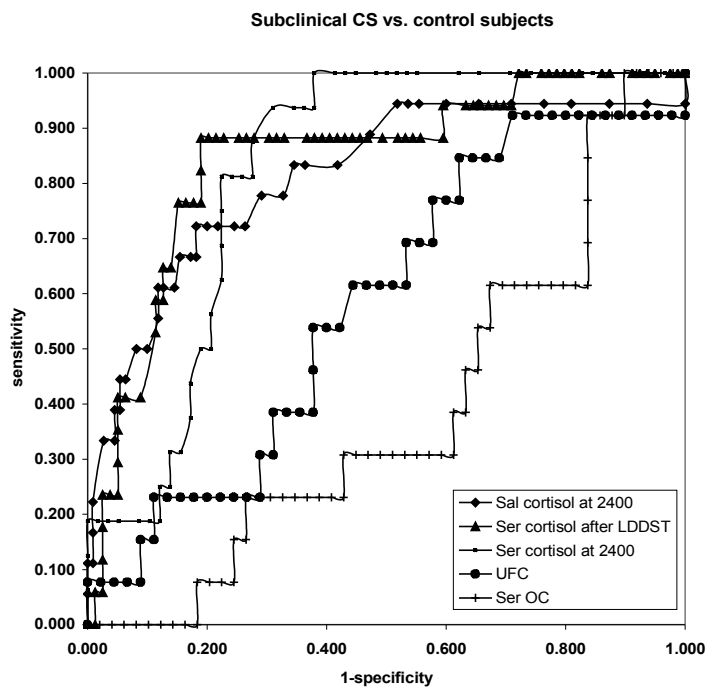
	Cut-off pont	ROC görbe alatti terület (95% CI)	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)
Éjféλι nyál kortizol 24.00 h (μg/dl)	0,24	0,8140 (0,694-0,934)	72,2	81,8
Reggeli nyál kortizol 08.00 h (μg/dl)	0,52	0,6940 (0,451-0,936)	75,0	61,2
Éjféλι szérum kortizol 24.00 h (μg/dl)	4,1	0,8240 (0,731-0,917)	87,5	73,4
Reggeli szérum kortizol 08.00 h (μg/dl)	16,0	0,4680 (0,331-0,604)	44,4	58,4
24 órán át gyűjtött vizelet szabad kortizol (nmol/day)	105	0,5830 (0,412-0,754)	61,5	55,6
Kis dózisú DXM teszt utáni kortizol (μg/dl)	1,66	0,8430 (0,740-0,947)	88,2	81,0
Szérum oszteokalcin (ng/ml)	15,7	0,3890 (0,228-0,550)	46,3	36,7

A szérumszék OC diagnosztikus értékét vizsgálva a manifest Cushing-szindrómás betegeknek a kontroll csoporttól való elkülönítésére a ROC görbe alatti terület 0,9220 volt (3. ábra). Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a szérumszék OC, a 24:00 órás nyál és szérumszék kortizol, valamint a kis dózisú dexamethason adása utáni szérumszék kortizol görbe alatti területe között (12. táblázat és 3. ábra). A manifest Cushing-szindrómás betegeknek a kontrollcsoporttól való elkülönítésére a 12,9 ng/ml-es szérumszék OC koncentrációt találtuk a legjobbnak. Ennél az értéknél a vizsgálat szenzitivitása 90,9%-nak, specificitása 75,5%-nak bizonyult. A szérumszék OC minden Cushing-szindrómás betegben $\leq 17,8$ ng/ml volt, ezzel szemben a kontroll egyének 60%-ában a szérumszék OC $> 17,8$ ng/ml volt.



3. ábra: 5 laboratóriumi teszt ROC görbéje a manifest Cushing-szindróma diagnosztikájában

Szubklinikai Cushing-szindrómának a kontroll csoporttól való elkülönítésére a szérumszék OC teljesítőképessége szignifikánsan rosszabb volt, mint a 24:00 órás nyál, valamint a 24:00 órás és a kis dózisú dexamethason adása utáni szérumszék kortizol teljesítőképessége (13. táblázat és 4. ábra).



4. ábra: 5 laboratóriumi teszt ROC görbéi a szubklinikus Cushing-szindróma diagnosztikájában

Manifeszt Cushing-szindrómás betegek körében a szérum oszteokalcin koncentráció szignifikáns negatív korrelációt mutatott az éjféλι nyál kortizollal ($r=-0,5421$; $p=0,009$), az éjféλι szérum kortizollal ($r=-0,6397$; $p=0,001$), a reggeli szérum kortizollal ($r=-0,7340$; $p<0,001$) és a kis dózisu dexamethason teszt utáni kortizollal ($r=-0,5421$; $p=0,009$), de nem találtunk összefüggést a reggeli nyál kortizol, illetve a vizelet szabad kortizol vonatkozásában.

4/3 Incidentálisan felfedezett mellékvesedaganat formájában jelentkező extragasztrointesztinális stróma tumor

A beteg endokrinológiai kivizsgálása során az éjféλι és reggeli szérum kortizol, reggeli DHEAS, aldoszteron, 17-hidroxiprogesteron, tesztoszteron, chromogranin A, plazma ACTH és plazma renin aktivitás meghatározása történt meg, ezekben kórjelző

eltérést nem találtunk. Az 1 mg-os dexamethason szuppressziós teszt utáni kortizol normális volt. A VMA, homovanilinsav, metanefrin és normetanefrin szintje 24 óráig gyűjtött vizeletben nem haladta meg a normális értékeket (14. táblázat). A hormoneredmények alapján a tumort hormonálisan inaktívnak minősítettük. A tumormarkerek (CA 125, CA19-9, CA72-4, CEA, AFP) a referenciatartományban voltak (15. táblázat).

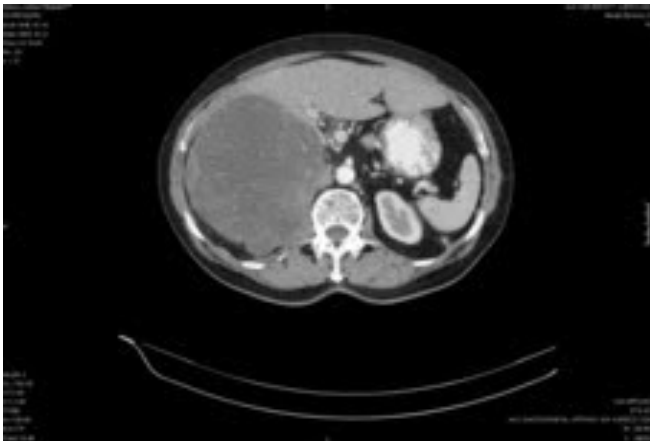
14. táblázat: Az EGIST daganatos beteg hormonleletei

	Hormonális paraméterek	Normál tartomány
TSH (mIU/L)	2,39	0,35-4,94
B-crosslaps (pg/mL)	297,00	0,00-320,00
Szérum inzulin (μU/mL)	13,64	2,60-24,90
Oszteokalcin (ng/mL)	12,05	20,00-48,00
Kortizol (μg/dL)	17,90	8,00-25,00
ACTH (pg/mL)	30,00	7,20-63,30
Chromogranin A (ng/mL)	129,20	19,40-98,10
Plazma renin aktivitás (ng/mL/h)	4,10	0,20-2,80
Aldoszteron (ng/dL)	<2,00	4,00-10,00
Kortikoszteron (ng/dL)	245,00	300,00-1000,00
17-OH Progesteron (ng/dL)	62,00	40,00-250,00
DHEAS (μg/dL)	32,00	130,00-230,00
Tesztoszteron (ng/dL)	5,00	20,00-60,00
Vanilmandulasav (mg/24h)	2,50	1,80-6,70
Homovanilinsav (mg/24h)	3,40	0,00-6,20
Metanefrin (μg /24h)	51,50	74,00-297,00
Normetanefrin (μg /24h)	218,50	105,00-354,00
Kis dózisú DXM teszt utáni kortizol (μg/dL)	0,60	

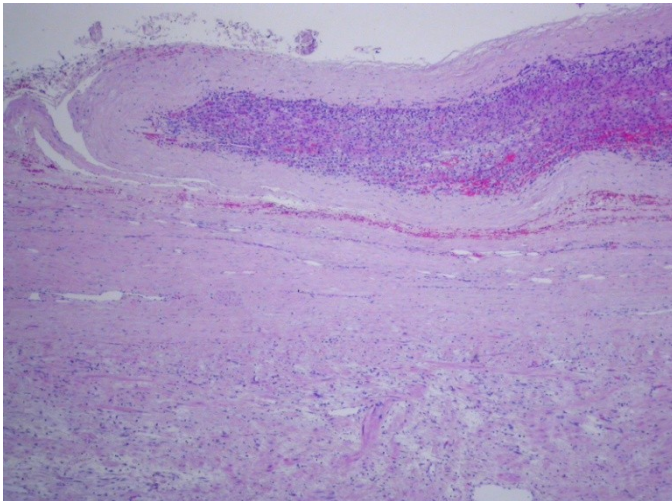
15. táblázat: Az EGIST daganatos beteg tumormarker vizsgálatának eredménye

Tumormarker	Eredmény	Normál tartomány
CA 125 (U/mL)	18,0	0,0-35,0
CEA (ng/mL)	2,8	0,0-4,3
AFP (ng/mL)	2,9	0,0-13,6
CA 19-9 (U/mL)	4,0	0,0-39,0
CA 72-4 (U/mL)	1,0	0,0-8,2

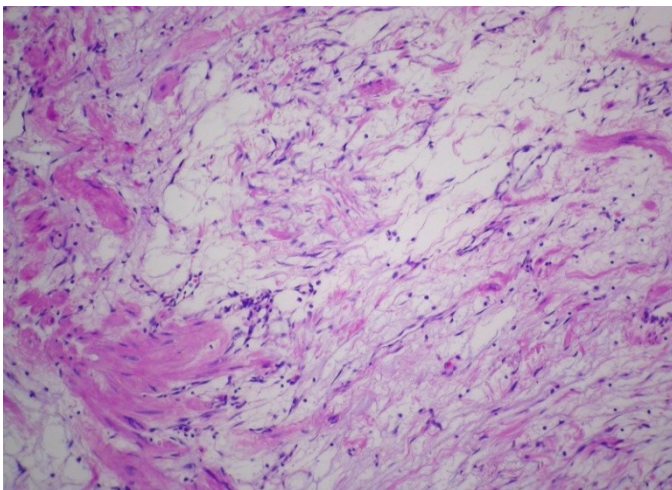
A 2008 novemberében megtörtént laparotomiás műtét során egy, a legnagyobb átmérőjében 15 cm-es, a jobb mellékvesétől el nem választható, a gasztrointesztinális traktussal összefüggést nem mutató retroperitoneális tumor in toto eltávolítására került sor (5. ábra). A fénymikroszkópos vizsgálat megerősítette a tumor és a szövettanilag normális szerkezetű mellékvese szoros kapcsolatát (6. ábra). A tumor többnyire monomorph sejtekből állt, helyenként fellazult mixozus területeket is tartalmazott (7. ábra). 50 nagy nagyítású látóterenként 2-3 osztódó alakot találtunk. Differenciáldiagnosztikai szempontból fibroblasztos elváltozások, fibromatózisos jöttek számításba, továbbá mielofibroblasztos tumor, schwannoma, amelanotikus melanoma, leiomiiosarkóma, liposzarkóma, angiosarkóma, dezmoid tumor és phaeochromocytoma. Az immunhisztokémiai reakciók közül a CD 117 (c-kit) (8. ábra) pozitivitás mellett az alfa-simaizom aktin (α -SMA) is pozitív volt, míg a beta-katenin, a CD34, a pan-keratin, az S-100, a desmin és H-caldesmon reakciók negatívak voltak.



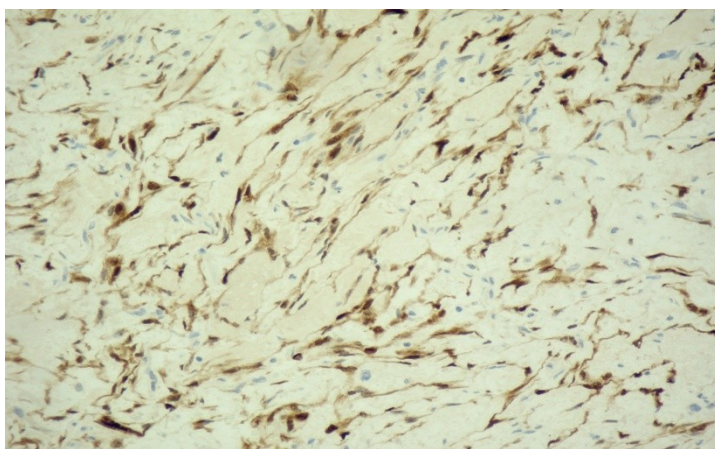
5. ábra: 15 cm legnagyobb átmérőjű, éles tokkal határolt, mérsékelten inhomogén daganat a jobb mellékvese régiójában (CT-felvétel)



6. ábra: Az ép mellékvesével (a kép felső részén) szoros kapcsolatot mutató orsósejtes daganat (a kép alján) (Haematoxin-eozin festés, 25-szörös nagyítás).



7. ábra: A daganat egyes területein laza myxoid strómában észlelhetők a nyálábokat alkotó orsósejtek (Haematoxin-eozin festés, 40-szeres nagyítás)



8. ábra: CD117 pozitivitás az orsósejtes komponensben (60x)

Az intraoperatív leletek, a tumor makro- és mikroszkópos sajátosságai, továbbá az immunhisztokémiai reakciók eredménye alapján a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai Intézetben az EGIST diagnózisát állították fel. A daganatból c-KIT exon meghatározást végeztek direkt szekvenálással. A DNS-t formalinban fixált, paraffinba ágyazott szövetdarabból vonták ki. A felhasznált primerek szekvenciáit és a polimeráz láncreakció beállítási paramétereit Penzel és társai közleményéből vették át (Penzel, 2005). A PCR reakcióhoz használt c-KIT gén specifikus primer szekvenciák a 16. táblázatban láthatók. A polimeráz láncreakció termékeit direkt szekvenálással vizsgálták, a gyártó utasításai szerint, ABI Prism 310 genetikai analizátorral (Applied Biosystems, Foster City, CA), a BigDye Terminátor v.3.1 kit (Applied Biosystems) segítségével. A szekvencia analízis során nem találtak mutációt a KIT gén 9-es, 11-es, 13-as és 17-es exonján, valamint a thrombocytá-eredetű növekedési faktor-2-receptor gén 18-as exonján.

16. táblázat: Specifikus oligonukleotid primer szekvenciák a c-KIT gén exonjainak amplifikációjához

Exons	Primers	Seq 5'-3'	T _A (°C)	PCR product(bp)
9	KIT9-F	GCCACATCCCAAGTGTTTTATG	60	310
	KIT9-R	GAGCCTAAACATCCCCTTAAATTG		
11	KIT11-F	CCAGAGTGCTCTAATGACTG	60	223
	KIT11-R	AGCCCCTGTTTCATACTGAC		
13	KIT13-F	CTTGACATCAGTTTGCCAGTTGT	60	203
	KIT13-R	GACAGACAATAAAAGGCAGCTTG		
17	KIT17-F	TGGTTTTCTTTCTCCTCCAA	60	184
	KIT17-R	GCAGGACTGTCAAGCAGAGA		

F: forward R: reverse

A műtét után 3, 9 és 12 hónappal végzett hasi és mellkasi CT vizsgálat nem mutatott sem reziduális tumort, sem pedig távoli áttétet. A mindvégig panaszmentes, daganat ellenes gyógyszeres kezelésben nem részesülő betegnél a műtét után 18 hónappal elvégzett hasi ultrahang vizsgálat negatív volt.

5. fejezet: Megbeszélés

5/1 Hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek atheroszklerotikus kockázati tényezői és szövődményei

A véletlenszerűen felfedett mellékvese daganatok kezelési stratégiájában a legfontosabb kérdés a mellékvese adenoma műtéti eltávolításának indikációja. Az elmúlt két évtizedben közölt tanulmányok igazolták, hogy a glükokortikoid túltermelés következményeként ezekben a betegekben a kardiovaszkuláris kockázati tényezők előfordulása jóval gyakoribb (Tauchmanová 2002, Terzolo 2002, Bernini 2003, Midorikawa 2001, Rossi 2000). A mellékvese adenoma és atheroszklerózis közötti kapcsolat természete ma még nem tisztázott, a közöttük feltételezett ok-okozati összefüggés nem bizonyított.

Dolgozatom alapját képező tanulmányunkban, összhangban más vizsgálatokkal (Rossi 2000), kimutattuk, hogy hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomás betegekben az atheroszklerózis kockázati tényezőinek gyakorisága jóval magasabb, mint az átlag népességben. Betegeink átlagos életkora az első endokrinológiai kivizsgálásakor 51,8 év volt. A hipertónia (82%), a diabetes mellitusz (20%), a hiperlipidémia (58%) és az elhízás (50%) előfordulási aránya a betegcsoport igen magas kardiovaszkuláris kockázatát jelzi. Ezen eredményeink összhangban állnak más, hasonló vizsgálatokban talált prevalencia értékekkel (Terzolo 1998, Mantero 2000, Terzolo 2002, Leibowitz 1996, Rossi 2000, Midorikawa 2002, Bernini 2003, Reincke 1992, Fernandez-Real 1998, Lazurova 2006, Terzolo 2005). A vizsgált klinikai, hormonális és laboratóriumi paraméterek közül csupán a tumorátmérő különbözött az operált és a nem operált betegcsoport között, ami természetes, hiszen a tumorátmérő a műtéti indikáció felállításának egyik alapvető eleme volt.

A vizsgálat legfontosabb célkitűzése annak megállapítása volt, hogy a hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenoma műtéti eltávolítása befolyásolja-e az atheroszklerózis kockázati faktorait, csökkenti-e a kardiovaszkuláris események előfordulását. Hosszútávú betegkövetésen alapuló hasonló vizsgálatot – hormonálisan inaktív mellékvese adenomás betegekről - a mai napig nem közöltek. Az már ismert, hogy manifeszt illetve szubklinikus Cushing-szindróma (Erbil 2006; Colao 1999)

gyógyulását követően az atheroszklerotikus kockázat csökkenhet, bár a változás sokszor nem szignifikáns (Tauchmanová 2002). Csupán néhány tanulmányban vizsgálták a hormonálisan inaktív mellékvese tumor műtéti eltávolítását követő anyagcsere-változásokat (Rossi 2000, Bernini 2003).

Az operált és nem operált, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg daganatos betegek laboratóriumi paramétereinek a műtét után 5-16 (átlagosan 9,1 évvel) történő összehasonlításakor azt találtuk, hogy a tumor eltávolítása nem eredményez a szénhidrát- és lipidanyagcserében kedvező változást. A betegkövetés során észlelt egyetlen pozitív változás a plazma össz-koleszterinszintjének csökkenése. Ez a csökkenés azonban azonos mértékű volt az operált és a nem-operált betegek csoportjában, és minden bizonnyal a követési időszakban egyre nagyobb gyakorisággal (5% helyett 29%) alkalmazott sztatin-kezeléssel, továbbá az orális antidiabetikus gyógyszerek és az inzulin (8% helyett 32%) gyakoribb alkalmazásának köszönhető. A HDL-, LDL-koleszterin, inzulin, C-peptid és HbA1c mérése csak a betegek kontroll vizsgálatakor történt meg, különbség azonban nem mutatkozott az operált és nem operált betegek paramétereiben.

Az operált és nem operált betegek csoportja között hosszú távon a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris történések illetve beavatkozások vonatkozásában sem találtunk szignifikáns különbséget.

Betegeink körében a hipertónia prevalenciája már induláskor is - a hazai kontroll népességet messze meghaladóan - magas (80%) volt. Ez a kiemelkedően nagy gyakoriság feltehetően nem a betegek mellékvese adenomájával függ össze, hanem minden bizonnyal azzal, hogy a mellékvese daganat felismerésére vezető hasi ultrahang illetve hasi CT vizsgálat indikációja igen gyakran maga a magas vérnyomás volt. A betegek relatíve alacsony száma (főleg a szubklinikus Cushing-szindrómások kis száma) tanulmányunk egy fontos korlátja, bár ezt részben kompenzálja a relatíve hosszú követési idő (átlagosan 9,1 év). A vizsgálat retrospektív természetéből eredő további korlát, hogy a hipertónia és a metabolikus betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszeres terápia nem volt standardizálva. Fontosnak tartjuk azonban kiemelni, hogy – a mellékvese műtét megtörténtétől függetlenül - a betegek hosszútávú gyógyszeres kezelését, a kezelés módosítását elsősorban a beteg háziorvosa végezte. A követéses betegvizsgálat időpontjában a hipertónia, és a különböző metabolikus eltérések

(hiperlipidémia, IGT, diabetes mellitusz, elhízás) valamint az alkalmazott gyógyszeres kezelés gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség a korábban adrenalektómiával kezelt illetve a nem műtött betegcsoport között. Vizsgálatunk - retrospektív volta miatt - nem tekinthető optimális módszernek a hormonálisan inaktív mellékvese daganatok eltávolításával előidézett anyagcsere hatások felmérésére. A kérdés végleges megválaszolásához egy nagyobb betegszámú, hosszabb követési idejű, prospektív, randomizált vizsgálatra lenne szükség.

Az a tény, hogy az atheroszklerózis kockázati tényezőinek tanulmányunkban észlelt kiemelkedően magas prevalenciája ellenére a mellékvese adenoma műtéti eltávolítása nem csökkenti szignifikánsan a kockázati tényezők illetve az atheroszklerotikus szövődmények gyakoriságát, arra utal, hogy a kedvezőtlen metabolikus paramétereknek legalábbis a fenntartásában ezen adenomáknak feltehetően nincs szerepe. Vizsgálati eredményeink összeegyeztethetőek azzal az – időről időre újból felvetett (Reincke 1996, Peppia 2010) – alternatív hipotézissel, ami szerint a mellékvese adenoma nem az oka, hanem csak részjelensége a metabolikus szindrómának.

5/2 A nyál kortizol és szérum oszteokalcin diagnosztikai értékének összehasonlítása manifeszt és szubklinikus Cushing-szindrómás betegek körében

A bevezetőben is említett számos, a nyál kortizol meghatározással foglalkozó tanulmány birtokában vizsgálatunknak az elsődleges célja az volt, hogy a „valós” életben, azaz hazai viszonyaink között, klinikánk beteganyagában, saját laboratóriumunkban nyert vizsgálati eredményeket felhasználva értékeljük a nyál kortizol elektrokemilumineszcens módszerrel történő meghatározásának diagnosztikus teljesítőképességét, és elvágási határra tegyünk javaslatot. Automatizált elektrokemilumineszcens immunoassay-vel végzett nyál kortizol vizsgálatot munkacsoportunk publikált elsőként (Bekő 2010). Kiemelem, hogy jelen vizsgálatunkban a kontroll csoportot nem egészséges egyének, hanem olyan betegek alkották, akiknél a hiperkortizolizmus kizárása valóban differenciál-diagnosztikai

teendőként jelent meg (incidentálisan felfedezett mellékvese adenoma, magas vérnyomás, súlyos elhízás és policisztás ovárium szindróma).

Míg a Cushing-szindróma diagnosztikájában az éjszakai nyál kortizol meghatározás napjainkban már elfogadott, jól használható, gyors, egyszerű, ambulánsan is alkalmazható szűrővizsgálatnak bizonyult, addig a nyál kortizol meghatározásnak a szubklinikus Cushing-szindróma diagnosztikájában betöltött szerepéről az adatok még igencsak hiányosak (Nunes 2009, Masserini 2009). A mellékvese incidentalomás betegek körében végzett vizsgálat alkalmával szubklinikus Cushing-szindrómás betegek esetében az éjszakai nyál kortizol szenzitivitása 22,7%, specificitása 87,7% volt (Masserini 2009) - az adenoma műtéti eltávolítását követően posztoperatív követésre az éjszakai nyál kortizol jól használhatónak bizonyult (Nunes 2009).

Munkacsoportunk korábbi eredményei (Szappanos 2009) alapján célszerűnek tartottuk, hogy a nyál kortizol meghatározás diagnosztikus érzékenysége mellett a más munkacsoportok által nem vizsgált szérumszteokalcin meghatározás eredményeit is értékeljük. Hangsúlyozni kívánom, hogy a korábbi publikációnk (Szappanos 2009) és a PhD dolgozatomban szereplő Cushing-szindrómás betegek- valamint a kontroll csoportok között nem volt átfedés.

Vizsgálatunkban a manifeszt Cushing-szindrómás betegek esetében mind az éjszakai nyál kortizol, mind az oszteokalcin szintje szignifikánsan különbözött a többi betegcsoport értékeitől, a reggeli nyál kortizol értékekben azonban nem mutatkozik különbség. A szubklinikus Cushing-szindrómás betegek ezen paraméterei pedig egyáltalán nem különböznek a hormonálisan inaktív mellékvese adenomás betegek illetve a HPA tengely betegségét nem mutató páciensek adataitól. 7 paraméterből 5 esetben (éjszakai szérumszteokalcin és nyál kortizol, dexamethason teszt utáni kortizol, a vizelet szabad kortizol és a szérumszteokalcin) a görbe alatti terület magas volt, a diagnosztikai szenzitivitás meghaladta a 90 %-ot manifeszt Cushing-szindrómások körében. Az éjszakai szérumszteokalcin és nyál kortizol valamint a dexamethason teszt utáni kortizol elfogadható, ám kisebb diagnosztikai értékkel bírt a szubklinikus Cushing-szindrómások kiszűrésére. Mások eredményeivel összhangban (Nunes 2009; Masserini 2009) azt találtuk, hogy a vizelet szabad kortizol és az éjszakai nyál kortizol szubklinikus Cushing-szindrómások körében a normál tartományban maradt.

A manifeszt és a szubklinikai Cushing-szindróma diagnózisához használható elvágási határérték (cut-off érték) meghatározásához - a mindennapos gyakorlathoz legközelebb álló módon - helyi kontrollcsoportként olyan betegek adatait használtuk fel, akiknél a klinikai kép alapján felmerült a Cushing-szindróma gyanúja, azonban a részletes kivizsgálás során a gyanú elvethető volt. A cut-off értékek meghatározását ROC-analízissel végeztük el, eltérően számos más tanulmánytól, amelyekben cut-off értéként gyakran a gyártó által meghatározott referencia tartományokat használták fel, esetleg 100% specificitást, vagy a lehető legjobb szenzitivitást és még jó specificitást célul kitűzve, esetleg egyszerűen a kontroll csoport átlaga feletti 2 SD értéknél határozták meg (Papanicolaou 2002; Raff 2009; Yaneva 2004).

Jelen munkánk eredményei szerint a szérum oszteokalcin figyelemreméltóan jó diagnosztikai erővel bír a többi vizsgált laboratóriumi paraméterhez viszonyítva a manifeszt Cushing-szindróma diagnosztikájában, hiszen nem találtunk szignifikáns különbséget a szérum OC és az éjféλι nyál, valamint az éjféλι szérum, továbbá a kis dózisú dexamethason adása utáni szérum kortizol koncentráció diagnosztikus teljesítőképessége között (a görbe alatti területek 95%-os konfidencia intervallumai átfedik egymást). Érdeemesnek tartjuk megjegyezni, hogy a Cushing-szindrómás és a kontroll betegcsoport elkülönítését célzó ROC analízis során a szérum OC Youden-index módszerrel kapott elvágási határa (12,9 ng/ml) csaknem azonos volt a szérum OC referencia értékének a gyártó által megadott alsó határával (premenopauzás nőknél 12 ng/ml, férfiaknál 11 ng/ml). Az oszteokalcin lehetséges diagnosztikai szerepét a Cushing-szindróma diagnosztikájában erősíti az a megfigyelésünk is, hogy a szérum oszteokalcin szignifikáns korrelációt mutatott az éjféλι szérum és nyál kortizollal, a reggeli szérum kortizollal és a kis dózis dexamethason adása után mért szérum kortizollal. Kiemeljük továbbá, hogy a gyártó által meghatározott szérum oszteokalcin referencia tartományának alsó határértéke (12 ng/ml premenopauzában lévő nők, 11 ng/ml férfiak esetében) nagyon közel esik ahhoz az értékhez (12,9 ng/ml), amelyet magunk határoztunk meg ROC analízissel, saját betegeink és saját kontroll csoportunk felhasználásával. Szubklinikus Cushing-szindrómás betegek esetében a szérum oszteokalcin hasonló értékeket mutatott, mint a kontroll csoportban, ami azt jelzi, hogy a szubklinikus Cushing-szindrómás betegek esetében a kortizoltúlermelés mértéke nem elég nagy ahhoz, hogy az a csontanyagcserét megváltoztassa.

5/3 Gasztrointesztinális stróma tumor, mint hormonálisan inaktív mellékvese daganat

A gasztrointesztinális stróma tumorok (GIST) a gasztrointesztinális traktus leggyakoribb lágyrész eredetű daganatai (Fletcher 2002, Sági 2001), melyek legtöbbször a gyomorban (60%-ban) és a vékonybelekben (30%) alakul ki. Ritkábban (a CD117 pozitív daganatok 5%-a (Goh 2009)) az azonos szövettani és immunhisztokémiai tulajdonságokkal rendelkező tumorok a májból (Hu 2003), az epehólyagból (Ortiz-Hidalgo 2000, Mendoza-Marin 2002), a pankreasból (Yamura 2004, Daum 2005, Showalter 2008), az omentumból (Miettinen 1999), a rektovaginális szeptumból (Zhang 2009), a húgyhólyag falából (Mekni 2008) és a retroperitoneumból (Goh 2009, Ozdal 2006, Reith 2000) származnak. A GIST tumorokkal azonos immunhisztokémiai tulajdonságú, de a gasztrointesztinális traktussal kapcsolatban nem lévő mezenchimális tumorokat extragasztrointesztinális stróma tumoroknak (EGIST) nevezzük. A rektovaginális szeptumból, prosztatából, skrotumból származó EGIST irodalmi ritkaság. Betegünk esetében a mellévese régióban alakult ki a nagy méretű daganat. Ritkaságuk miatt az EGIST tumorok klinikopathológiai és immunhisztokémiai tulajdonságai, prognosztikai paraméterei kevésbé ismert, mint a GIST tumoroké.

A GIST a gasztrointesztinális fal izomrétegében található interstitiális Cajal (ICC) (pacemaker) sejtekből indul ki (Hirota 2006). A Cajal sejtek CD117-et (c-kit, transzmembrán tirozin kináz receptor) és CD34-et (glikozilált sejt felszíni antigén) termelnek (Hirota 2006). A CD117 és/vagy CD34 immunhisztokémiai kimutatása a GIST patológiai diagnózisának fő kucsfontosságú eleme (Hirota 2006, Miettinen 2000, Miettinen 2001). Esettanulmányunkban 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.

Ellentétben a GIST daganatok tisztázottnak tekinthető kórereditével, az EGIST daganatok származására vonatkozó elképzelések nem egységesek (Goh 2009). Egyesek szerint az EGIST daganatok a pluripotens mezenchimális sejtekből származhatnak, mások szerint az EGIST daganatok – a GIST daganatokhoz hasonlóan – a gasztrointesztinális traktusból indulnak ki, de növekedésük során elvesztik a gasztrointesztinális traktussal való kapcsolatukat (Goh 2009). A mellékvese eredetű

lágyrész daganatok kiindulhatnak a mellékvese tokján kívülről és belülről is (Carney 1987); a mellékvese leiomyosarkóma a centrális mellékvese vénák és mellékágaik simaizom sejteiből eredhet (Lack 1991). Betegünk EGIST tumora szorosan kapcsolódott a mellékvese fibrózus tokjával, tumorinvázió illetve intraadrenalis kiindulás részletes szövettani vizsgálattal sem igazolódott.

A pre- és postoperatív képalkotók nem jeleztek reziduális tumort illetve áttétképződést a 18. posztoperatív hónapig, így daganat ellenes gyógyszeres kezelést nem kezdtünk. Jelenleg még nem ismert, hogy a GIST általánosan elfogadott prognosztikai jelzői alkalmazhatók-e EGIST daganatok esetében is (Fletcher 2002). A GIST jelenleg alkalmazott prognosztikai rendszere a tumorméretre és mitotikus aktivitáson alapul (Fletcher 2002). Ha a GIST 10 cm-nél nagyobb méretű, a tumort nagy kockázatúnak minősítjük, függetlenül a mitotikus aktivitástól (Fletcher 2002). Egyes szerzők szerint ez a kritériumrendszer illetve mérethatár nem vonatkoztatható az EGIST tumorokra (Yamamoto 2004). Néhány tanulmány (Franzini 2008, Zhang 2009, Showalter 2008) szerint a nagy tumorméret ellenére az EGIST daganatok prognózisa jó. Betegünk eddigi kórlefolyása az EGIST tumorok viszonylag kedvező kórjóslatára vonatkozó véleményeket erősíti.

A rezekálható GIST tumorok elsődleges terápiája a sebészi eltávolítás. Míg a hagyományos kemoterápiás szerek nem hatékonyak a GIST terápiájában (Rubin 2007), a tirozin kináz inhibitor imatinib mesylat 80%-ban hatékony, és napjainkban az inoperábilis és/vagy metasztatikus GIST tumorok első vonalbeli terápiájának számít. A c-KIT mutációs állapot szerepet játszhat a gyógyszeres terápia megtervezésében, mivel a c-KIT exon 11-es mutációja esetén a betegek a standard dózisú imatinibre (400 mg/nap) rendszerint érzékenyek, míg az exon 9-es mutációjakor nagyobb (800 mg/nap) kezdő dózis javasolt (Gronchi 2010). Az imatinibre rezisztens betegek esetében eredményes lehet a sunitinib terápia, mely a tirozin kináz inhibitorok újabb képviselője (Rubin 2007). Több tanulmány szerint az imatinib a primer GIST műtéti eltávolítása után adjuváns terápiaként is használható, a látszólag tumormentes betegeknél is növeli a tumor-mentes túlélést, a placebóval összehasonlítva.

Esettanulmányunk azt igazolja, hogy a hormonálisan inaktív mellékvese daganatok klinikopatológiai differenciál diagnosztikája során az EGIST daganatokat is figyelembe kell venni. A CD117 (c kit) immunhisztokémiai kimutatásának fontos

szerepe van a GIST daganatok diagnosztikájában. A daganat GIST/EGIST természetének tisztázása – a tirozin-kináz inhibitorok célzott használata esetén - még metasztatizáló és nem rezekálható tumorok esetében is jelentősen javítja a betegek életkilátásait.

6. fejezet: Következtetések

1. Eredményeink szerint a hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenoma műtéti eltávolítása nem javítja a betegek anyagcsere-állapotát, nem csökkenti a hipertónia, diabetes mellitusz, hiperlipidémia gyakoriságát illetve az elhízás mértékét. Ezzel összhangban a mellékvese adenoma eltávolítása nem eredményezte a hosszú-távú kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkenését sem.

2. Az éjszakai nyál kortizol meghatározással nyert adataink megerősítik a vizsgálat diagnosztikai értékét manifeszt Cushing-szindrómás betegekben. Igazoltuk, hogy az automata elektrokemilumineszcenciás vizsgálattal történő nyál kortizol meghatározás más módszerekhez hasonló diagnosztikus értékkel bír, és a saját gyakorlatunk számára használható cut-off értékre tettünk javaslatot. Az éjféli nyál kortizol szubklinikus Cushing-szindrómás betegek esetében nem különbözik a kontroll csoportétól. Eredményeink szerint a szérum oszteokalcin szenzitív markere az endogén hiperkortizolizmusnak és szerepe lehet a manifeszt Cushing-szindróma diagnosztikájában.

3. Ismertetett EGIST esetünkkel tovább bővült az incidentálisan felfedezett mellékvese daganatok klinikopatológiai differenciál diagnosztikai spektruma.

Összefoglalás

A hormonálisan inaktív mellékvese adenomás betegekben a hipertónia, diabetes mellitusz, hiperlipidémia és elhízás nagy gyakorisága jól ismert, azonban nem, vagy csak szórványos adatokkal rendelkezünk ezen betegek hosszútávú atheroszklerotikus morbiditásáról, továbbá arról, hogy a mellékvese daganat eltávolítása miként befolyásolja ezen betegek hosszútávú atheroszklerotikus morbiditását. Ezért 125, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg daganatos beteg prospektív újvizsgálatát végeztük el, az első kivizsgálást követően átlagosan 9,1 évvel. A hipertónia, csökkent glükóz tolerancia vagy diabetes mellitusz, hiperlipidémia és obezitás gyakorisága 82, 43, 58 és 50% volt a kiinduláskor, és 89, 58, 82 and 50% volt az újvizsgálás időpontjában. Az atheroszklerotikus kockázati tényezők prevalenciája nem különbözött az adrenalektómiával kezelt valamint a nem operált betegek között, és ezt nem befolyásolta a szubklinikai Cushing-szindróma jelenléte vagy hiánya sem. Ezen megfigyeléseink arra utalnak, hogy a hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenoma és az atheroszklerotikus kockázati tényezők társulása között nincs ok-okozati összefüggés.

Az éjszakai nyál kortizol elektrokemilumineszcens meghatározás diagnosztikai teljesítőképességének meghatározása céljából prospektív vizsgálatot végeztünk 151 olyan beteg bevonásával, akiknél hiperkortizolémia lehetősége felmerült. Ezen túlmenően vizsgáltuk a szérumban oszteokalcint is, amelyet egy korábbi vizsgálatunkban a hiperkortizolizmus lehetséges laboratóriumi markereként értékeltünk. A Cushing-szindrómás betegeknek az egészségesektől való elkülönítésében az éjszakai szérumban és nyálban kortizol, a kis dózisú dexametazon utáni nyálban kortizol, a vizelettel történő napi kortizol ürítés és a szérumban oszteokalcin ROC-görbe alatti területei egyaránt nagyok voltak és szenzitivitásuk 90% feletti bizonyult. Vizsgálatunk megerősíti, hogy az éjszakai nyálban kortizol automatizált elektrokemilumineszcens módszerrel történő meghatározása jól alkalmazható a manifest Cushing-szindróma laboratóriumi diagnosztikájában. Eredményeink szerint a szérumban kortizol és oszteokalcin koncentrációk között szoros korreláció áll fenn, ami arra utal, hogy a szérumban oszteokalcin az endogén hiperkortizolizmus szenzitív biológiai markerének tekinthető,

és így a jövőben szerepet kaphat a Cushing-szindróma laboratóriumi diagnosztikájában.

Esetleírásunkban elsőként ismertettünk egy beteget, akinek incidentálisan felfedezett mellékvese daganata extragasztrointesztinális stróma sejtes daganatnak bizonyult. Esetünk egyúttal azt is példázza, hogy az extragasztrointesztinális stróma sejtes daganat még a kifejezetten nagy méret esetén sem feltétlenül rossz prognózisú.

Summary

Despite increased prevalences of hypertension, type 2 diabetes mellitus, increased lipid levels and obesity in patients with non-functioning adrenal adenomas, there is a paucity of data on the long-term atherosclerotic morbidity as well as the long-term cardiovascular effects of adrenalectomy in these patients. Therefore, we conducted a study including 125 patients with non-functioning adrenal adenomas who were prospectively reinvestigated after a mean follow-up time of 9.1 years. The prevalences of hypertension, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus, increased lipid levels and obesity were 82, 43, 58 and 50% at baseline, and 89, 58, 82 and 50% at follow-up, respectively. None of the investigated atherosclerotic risk factors' prevalences were different between patients treated and not treated with adrenalectomy, and between patients with and without subclinical Cushing's syndrome. Our observations support the possibility that the association between non-functioning adrenal adenomas and the high prevalence of adverse atherosclerotic risk profile does not necessarily reflect a cause and effect relationship.

To investigate the diagnostic performance of electrochemiluminescence immunoassay for midnight salivary cortisol in patients with possible hypercortisolism, a prospective study including 151 patients with suspected hypercortisolism was conducted. In addition, serum osteocalcin considered as a sensitive marker of hypercortisolism was also investigated. Serum and salivary cortisol at 2400 h, serum cortisol after low dose dexamethasone test, urinary free cortisol and serum osteocalcin had high area under the curves and diagnostic sensitivity greater than 90% for the discrimination of patients with overt Cushing's syndrome from patients of the control group. Our study confirms the diagnostic applicability of automated electrochemiluminescence immunoassay for midnight salivary cortisol measurements in the diagnosis of overt Cushing's syndrome. Furthermore, our results, showing strong correlations between serum cortisol and osteocalcin concentrations, suggest that serum osteocalcin may be considered as a sensitive biological marker of endogenous hypercortisolism, and it may have a role in the laboratory diagnosis of overt Cushing's syndrome in the future.

We reported the first patient whose incidentally discovered adrenal tumor proved to be an extragastrointestinal stromal cell tumor. Our case represents an additional case in the literature suggesting that the prognosis of even a very large EGIST is not definitely grave.

Irodalomjegyzék:

Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance and management. *Am J Surg* 1985 149:783

Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years follow-up from Framingham Heart Study. *JAMA* 1987 257: 2176-2180

Baid SK, Sinaii N, Wade M, Rubino D, Nieman LK. Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 92(8):3102-3107.

Bardet S, Rohmer V, Boux de Casson F, Coffin C, Ronci N, Sabatier JP, Lecomte P, Audran M, Henry-Amar M, Tabarin A. Bone mineral density and biological markers of bone repair in patients with adrenal incidentaloma: effect of subclinical hypercortisolism. *Rev Med Interne.* 2002 23(6):508-517.

Barzon L, Scaroni C, Sonino N. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 83:55-62

Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 84: 520-526.

Barzon L, Zucchetta P, Boscaro M, Marzola MC, Bui F, Fallo F. Scintigraphic patterns of adrenocortical carcinoma: morpho-functional correlates. *Eur J Endocrinol.* 2001 145:743-748

Baumgartner-Parzer SM. Increased prevalence of heterozygous 21-OH germline mutations in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol* 2002 56: 811-816.

Beko G, Varga I, Glaz E, Sereg M, Feldman K, Toth M, Racz K, Patocs A. Cutoff values of midnight salivary cortisol for the diagnosis of overt hypercortisolism are highly influenced by methods. *Clin Chim Acta.* 2009 Dec 5.

Belldegrun A, Hussain S, Seltzer S. Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet* 1986 163: 203

Bencsik Zs. Szabolcs I, Kovács Zs, Ferencz A, Vörös A, Kaszás I, Bor K, Gönczi J, Góth M, Kovács I, Dohán O, Szilágyi G. Low dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 81: 1726-1729

Bennett PH. Impact of the new WHO classification and diagnostic criteria. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999 1: 1-6.

Bernini G, Moretti A, Lacconi P, Miccoli P, Nami R, Lucani B, Salvetti A. Antropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol.* 2003 148: 213-219.

Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, Bardini M, Taurino C, Salvetti A. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *British J Cancer* 2005 92: 1104-1109

Beuschlein F, Schulze E, Mora P, Gensheimer HP, Maser-Gluth C, Allolio B, Reincke M. Steroid 21-hydroxylase messenger ribonucleic Acid Expression in human adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998: 2585-2588

Bhattoa HP. A csontspecifikus biokémiai markerek. In: *Metabolikus csontbetegségek.* (szerk: Lakatos P – Takács I). Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2006. 109-115.

Bülow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thorén M, Wahrenberg H, Valdemarsson S, Wängberg B, Ahrén B. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006 154: 419-423.

Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg* 1994 129: 291-296.

Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 6: 344-350.

Chiodini I, Tauchmanová L, Torlontano M, Battista C, Guglielmi G, Cammisa M, Colao A, Carnevale V, Rossi R, Di Lembo S, Trischitta V, Scillitani A. Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 12: 5491-5494.

Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M, Trischitta V, Scillitani A. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 5: 2237-2241.

Chiodini I, Mascia ML, Carnevale V, Muscarella S, Minisola S, Oldani M, Arosio M, Santini S, Guglielmi G, Scillitani A. Prevalence of subclinical hypercortisolism in

subjects screened for osteoporosis. Program of the 88th Annual Meeting of The Endocrine Society, Boston, MA, 2006, p105 (Abstract OR23-3)

Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int*. 2009 20: 843-851.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr & Roccella EJ. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 42: 1206-1252.

Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M & Lombardi G. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 84: 2664-2672.

Cook DM, Loriaux DL. The incidental adrenal mass. *Am J Med*. 1996 101: 88-94

Copeland DM. The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Intern Med* 1983 98: 940-945

Cortet B, Cortet C, Blanckaert, d'Herbomez M, Marchandise X, Wémeau JL, Decoulx M, Dewailly D. Quantitative ultrasound of bone and markers of bone turnover in Cushing's syndrome. *Osteoporos Int* 2001 12:117-123

Daum O, Klecka J, Ferda J, Treska V, Vanecek T, Sima R, Mukensnabl P, Michal M. Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of KIT gene mutation. *Virchows Arch* 2005 446: 470-472

Deutschbein T, Unger N, Hinrichs J, Walz MK, Mann K, Petersenn S. Late-night and low-dose dexamethasone-suppressed cortisol in saliva and serum for the diagnosis of cortisol-secreting adrenal adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2009 161: 747-753.

Di Somma C, Pivonello R, Loche S et al Severe impairment of bone mass and turnover in Cushing's disease: comparison between childhood-onset and adulthood-onset disease. *Clin Endocrinol*. 2002 56:153-158

Elamin MB, Murad MH, Mullan R et al Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 93:1553-1562

Eller-vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Carnevale V, Beck-Peccoz P, Arosio m, Ambrosi B, Scillitani A, Chiodini I. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? *Eur j Endocrinol.* 2010 162:91-99

Emral R, Uysal AR, Asik M, Gullu S, Corapcioglu D, Tonyukuk V, Erdogan G. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endoc J.* 2003 50: 399-408

Erbil Y, Ademoglu E, Özbey N, Barbaros U, Tulumoglu Yanik B, Salmaslioglu A, Bozboru A & Özarmagan S. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with Subclinical Cushing Syndrome before and after surgery. *World J Surg.* 2006 30: 1665-1671.

European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Executive Summary. *Eur Heart J.* 2003 24: 1601-1610

European Society of Hypertension –European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertension.* 2003 21: 1011-1053

Favia G, Lumachi F, Basso S, D'Amico DF Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy. *Surgery.* 2000 128: 918-924

Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG. Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol.* 2002 57:587-593

Fernandez-Real JM, Ricart EN, Simo R, Salinas I & Webb SM. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumors. *Clin Endocrinol* 1998 49: 53-61.

Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002 33:459-65.

Fontana D, Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Ali A, Terzolo M. What is the role of ultrasonography in the follow-up of adrenal incidentalomas? *Urology* 1999 54: 612-616

Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG, Massi F, Arnaldi G, Mantero F. Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 57: 587-93

Franzini C, Alessandri L, Pisciole I, Donato S, Faraci R, Morelli L, Del Nonno F, Licci S. Extra-gastrointestinal stromal tumor of the greater omentum: report of a case and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2008 23;6:25.

Frilling A, Tacklenborg K, Weber F, Kühl H, Müller S, Stamatidis G, Broelsch C. Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy. *Surgery*. 2004 136:6

Garappa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F & Faloi E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 86: 5301-5306.

Giovanella L, Squin N, Ghelfo A, Ceriani L. Chromogranin A immunoradiometric assay in diagnosis of pheochromocytoma: comparison with plasma metanephrines and 123I-MIBG scan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 50: 344-347.

Gláz E, Rácz K. Hormonálisan inaktív (hiperfunkcióval nem járó) mellékvesedaganatok. A mellékvese daganatok differenciál diagnózisa. *Endokrinológia* 440-448.

Gláz E, Rácz K. Hormonálisan inaktív (hiperfunkcióval nem járó) mellékvesedaganatok. A mellékvese daganatok differenciál diagnózisa. *A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve (szerk: Lővegy András)* Medicina Kiadó 2001

Goh BK, Chow PK, Kesavan SM, Yap WM, Chung YF, Wong WK. A single-institution experience with eight CD117-positive primary extragastrointestinal stromal tumors: critical appraisal and a comparison with their gastrointestinal counterparts. *J Gastrointest Surg*. 2009 13:1094-1098

Gross M, Shapiro B. Clinically silent adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 77: 888.

Grossrubatscher E, Vignati F, Possa M, Lohi P. The natural history of incidentally discovered adrenocortical adenomas: a retrospective evaluation. *J Endocrinol Invest* 2001 24: 846-855

Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, Gambacorta M, Pugliese R, Boniardi M, Rossetti O, Marocchi A, Bertuzzi M, Lohi P. The role of chromogranin A in the

management of patients with pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 65: 287-293.

Hadjidakis D, Tsagarakis S, Roboti C, Sfakianakis M, Iconomidou V, Raptis SA, Thalassinou N. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? *Clin Endocrinol* 2003 58: 72-77(6)

Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003 299: 708-710

d'Herbomez M, Gouze V, Huglo D, Nocaudie M, Pattou F, Proye C, Wémeau JL, Marchandise X. Chromogranin A assay and (131)I-MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 2001 42: 993-997.

Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy II PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991 110:1014-1021

Hirota S, Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 2006 56: 1-9

Hornsby PJ. Physiological and pathological effect of steroids on the function of the adrenal cortex. *J Steroid Biochem* 1987 27: 1161

Hu X, Forster J, Damjanov I. Primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 2003 127: 1606-1608

Hungarian Central Statistical Office. *Yearbook of Health Statistics*. Budapest. 1999
International Diabetes Federation, Diabetes e-Atlas based on the Diabetes Atlas second edition

Imai Y, Abe K, Sasaki S, Minami N, Nihei M, Munakata M, Murakami O, Matsue K, Sekino H, Miura Y. Altered circadian blood pressure rhythm in patients with Cushing's syndrome. *Hypertension* 12:11-19

Invitti C, Pecori Geraldini F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: Results of an Italian multicentre study *J Clin Endocrinol Metab* 1999 84: 440-448

Jaresh S, Korneley E, Kley HK, Schlagecke R. Adrenal incidentaloma in patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol* 1992 74: 685-689.

Jermendy G, Nádas J, Szigethy E, Széles G, Nagy A, Hídvégi T, Paragh G, Adány R. Prevalence rate of diabetes mellitus and impaired fasting glycemia in Hungary: cross-sectional study on nationally representative sample of people aged 20-69 years. *Croat Med J* 2010 51: 151-156

Jockenhövel F, Kuck W, Hauffa B, Reinhardt W, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Conservative and surgical management of incidentally discovered adrenal tumors (incidentalomas). *J Endocrinol Invest.* 1992 15: 331-337

Kann P, Laudes M, Piepkorn B, Heintz A, Beyer J. Suppressed levels of serum cortisol following high-dose oral dexamethasone administration differ between healthy postmenopausal females and patients with established primary vertebral osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2001 20: 25-29.

Khanine V, Fournier JJ, Requeda E, Luton JP, Simon F, Crouzet J. Osteoporotic fractures at presentation of Cushing's disease: two case reports and a literature review. *Joint Bone Spine.* 2000 67: 341-345. Review

Kidambi S, Raff H, Findling JW. Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007 157:725-731.

Kjellman M, Holst M, Backdahl M, Larsson L, Farnebo LO, Wedwill A. No overpresentation of congenital adrenal hyperplasia in patients with adrenocortical tumours. *J Clin Endocrinol* 1999 50: 343-346.

Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995 16:460-484.

Kristo C, Jemtland R, Ueland T, Godang K, Bollerslev J. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *Eur J Endocrinol* 2006 154:109-118

Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endoc Reviews* 2001 22:75-110

Lam KY. Adrenal tumours in Chinese. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992 421:13-16.

Lam KY The pathology of adrenal tumours. *The Cancer Journal.* 1994 7:181-187

Lazúrová I, Dudášová D, Wagnerová H, Dravecká I & Petrášová D. Adrenal incidentalomas and the metabolic syndrome – are there any differences between adenoma and hyperplasia? *Neoplasma* 2006 53: 324-327.

Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E & Gross DJ. Preclinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol* 1996 44: 717-722.

Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002 147: 489-494.

Luton JP, Martinez M, Coste J, Berthrat J. Outcome in patients with adrenal incidentaloma selected for surgery: analysis of 88 cases investigated in a single clinical center. *Eur J Endocrinol* 2000 143: 111-117.

IV. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia *Metabolizmus* 2010 8. évfolyam 1. szám

Maison P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? Evidence supporting obesity as the central feature. *Diabetes Care* 2001 24: 1758-1763

Majnik J, Szücs N, Patócs A, Tóth M, Balogh K, Varga I, Gláz E, Rácz K. Effect of single doses of dexamethasone and adrenocorticotrop hormone on serum bone markers in healthy subjects and in patients with adrenal incidentalomas and Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2004 27:747-753

Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein S. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *The endocrine society* 2004 25: 309-340.

Mantero F, Arnaldi G. Investigation protocol: adrenal enlargement. *Clin Endocrinol.* 1999 50: 141-146

Mantero F Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2000 29: 107-125

Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alí A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85: 637-644.

Masserini B, Morelli V, Bergamaschi S, Ermetici F, Eller-Vainicher C, Barbieri AM, Maffini MA, Scillitani A, Ambrosi B, Beck-Peccoz P, Chiodini I. The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2009 160: 87-92.

Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab*. 2006 17: 144-149.

McLeod MK, Thompson NW, Gross MD, Bardeson AG, Bardeson L. Sub-clinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. Pitfalls in diagnosis and management. *Am Surg* 1990 56: 398-403.

Mendoza-Marin M, Hoang MP, Albores-Saavedra J. Malignant stromal tumor of the gallbladder with interstitial cells of Cajal phenotype. *Arch Pathol Lab Med* 2002 126: 481-483

Mekni A, Chelly I, Azzouz H, Ben Ghorbel I, Bellil S, Haouet S, Kchir N, Zitouna M, Bellil K. Extragastrointestinal stromal tumor of the urinary wall bladder: case report and review of the literature. *Pathologica*. 2008 100:173-175.

Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, Marques R, Pianovski MA, Lacerda L, Cristofani LM, Jenkins J, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol*. Mar 1 2004;22(5):838-45.

Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 54: 797-804.

Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000 13: 1134-1142

Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001 438: 1-12

Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in

the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999 23: 1109-1118

Milton MD, Gross MD, Shapiro B. Clinically silent adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 77: 885-889.

Minetto M, Reimondo G, Osella G, Ventura M, Angeli A, Terzolo M. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporos Int.* 2004 15: 855-861.

Nádas J, Putz Zs, Kolev G, Nagy S, Jermendy G: Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monit.* 2008 14: CR15-18,.

Nádas J, Jermendy G: A metabolikus szindrómától a kardiometabolikus kockázat fogalmáig. *Orv Hetil* 2009 150: 821-829

Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 43: 545-550

NIH State-of-the-Science Statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements.* 2002 19: 1–23.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 93: 1526-1540.

Nieman LK. Approach to the Patient with an adrenal incidentaloma *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 95: 4106-4113

Nunes ML, Vattaut S, Corcuff JB, Rault A, Loiseau H, Gatta B, Valli N, Letenneur L, Tabarin A. Late-night salivary cortisol for diagnosis of overt and subclinical Cushing's syndrome in hospitalized and ambulatory patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 94: 456-62.

Ortiz-Hidalgo C, de Leon Bojorge B, Albores-Saavedra J. Stromal tumor of the gallbladder with phenotype of interstitial cells of Cajal: a previously unrecognized neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2000 24: 1420-1423

Osella G, Terzolo M, Borretta G, Magro G, Ali A, Piovesan A. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metabol* 1994 79: 1532-1539

Osella G, Terzolo M, Reimondo G, Piovesan A, Pia A, Termine A, Paccotti P, Angeli A. Serum Markers of Bone and Collagen Turnover in Patients with Cushing's Syndrome and in Subjects with Adrenal Incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 82: 3303-3307

Osella G, Reimondo G, Peretti P, Ali A, Paccotti P, Angeli A, Terzolo M. The Patients with Incidentally Discovered Adrenal Adenoma (Incidentaloma) Are Not at Increased Risk of Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86: 604-607

Ozdamar OL, Ozden C, Urgancioglu G, Han O, Seçkin S, Memis A. Extragastrintestinal stromal tumor of the retroperitoneum mimicking kidney tumor. *Minerva Urol Nefrol.* 2006 58:161-163.

Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 83:1163-1167

Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 87: 4515-4521.

Patocs A, Toth M, Barta G, Sasvari-Szekely M, Varga I, Szucs N, Jakab C, Iaz E, Racz K. Hormonal evaluation and mutation screening for steroid 21-hydroxylase deficiency in patients with unilateral and bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002 349-355

Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, Cavagnini F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 92: 4123-4129

Penzel R, Aulmann S, Moock M, et al. The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated. *J Clin Pathol.* 2005 58: 634-639.

Peppas M, Koliaki C, Raptis S. Adrenal incidentalomas and cardiometabolic morbidity: an emerging association with serious clinical implications. *J Intern Med* 2010 258: 555-566

Peppercorn PD, Grossman AB, Reznick RH. Imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Clin Endocrinol* 1998 48:379-388

Piovesan A, Terzolo M, Reimondo G et al Biochemical markers of bone and collagen turnover in acromegaly or Cushing's syndrome. *Horm Metab Res* 1994 26:234-237

Putignano P, Toja P, Dubini A, Pecori Giraldi F, Corsello SM, Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 88:4153-4157.

Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 83:2681-2686.

Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 94:3647-3655.

Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal „incidentalomas”: comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 75: 826-832.

Reincke M, Fassnacht M, V ath S, Mora P, Allolio B. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocrine Research* 1996 22: 757-761.

Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000 13: 577-585

Ross MS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 1990 323: 1402-1405

Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, Nuzzo V, Lombardi G. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85: 1440-1448.

Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2007 369(9574):1731-41.

Rurik I. Obesity and diabetes type 2 – the most common metabolic disorders in Hungarian primary care *Primary Care* 2003 3: 207.

S api Z, Kov acs RB, Bod o M. Gastrointestinal stromal tumors. Observations on the basis of 29 cases. *Orv Hetil.* 2001 142:2479-2485.

Sartorio A, Ambrosi B, Colombo P, Morabito F, Faglia G. Osteocalcin levels in Cushing's disease before and after treatment. *Horm Metab Res* 1988 20:70

Sartorio A, Conti A, Ferrero S, Giambona S, Re T, Passini E, Ambrosi B. Evaluation of markers of bone and collagen turnover in patients with active and preclinical Cushing's syndrome and in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 1998 138: 146-152

Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young Jr WF. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 88: 553–558.

Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev.* 2005 26: 97-122.

Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications in the management of osteoporosis. *Clin Biochem Rev.* 2006 27: 123-138.

Seppel T, Schlaghecke R. Subclinical hypercortisolism in incidentally detected adrenal adenoma. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1996 121: 503-507.

Shen WT, Lee J, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Selective use of steroid replacement after adrenalectomy: lessons from 331 consecutive cases. *Arch Surg.* 2006 141: 771-774.

Showalter SL, Lloyd JM, Glassman DT, Berger AC. Extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report and a review of the literature. *Arch Surg.* 2008 143:305-308.

Sirén J, Tervahartiala P, Sivula A, Haapaiaainen R. Natural course of adrenal incidentalomas: seven-year follow-up study. *World J Surg* 2000 24: 579-582.

Sonir R Antonini, Baldacchino V, Tremblay J, Hamet P, Lacroix A. Expression of ACTH receptor pathway genes in glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 2006 64: 29-36

Sullivan M, Boileau M, Hodges CV Adrenal cortical carcinoma *J Urol* 1978 120:660-665

Szappanos A, Tőke J, Lippai D, Patócs A, Igaz P, Szücs N, Fütő L, Gláz E, Rácz K, Tóth M. Bone turnover in patients with endogenous Cushing's syndrome before and after successful treatment. *Osteoporos Int.* 2009 Jun 10.

Széles Gy, Vokó Z, Jenei T, Kardos L, Pozsai Zs, Bajtay A, Papp E, Pásti G, Kósa Zs, Molnár I, Lun K, Ádány R. A preliminary Evaluation of a health monitoring programme in Hungary. *European Journal of Public Health* 2005 15: 26-32.

Szonda Ipsos Egészség-szegmentáció kutatás 2007 www.szondaippos.hu/site/a—felzott-lakosság-tobb-mint-fele-tul-sulyos-vagy-elhizott

Szulcz P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Rosen CJ, Compston JE, Lian JB (szerk): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington, *American Society for Bone and Mineral Research* 2008 174-179.

Szücs N, Gláz E, Varga I, Tóth M, Kiss R, Patócs A, Jakab Cs, Perner F, Járay J, Horányi J, Dabasi G, Molnár F, Major L, Fütő L, Rácz K, Tulassay Zs.: A primer aldosteronismus diagnosztikája és a kezelés eredményei 187 beteg adatainak retrospektív elemzése alapján. *Orvosi Hetilap* 2006 147: 51-59.

Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T, Yoshimoto T, Shimizu T, Seki T, Takagi S, Imaki T, Takano K. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. *Horm Metab Res* 2001 33: 444-450.

Tauchmanová L, Rossi R, Nuzzo V, del Puente A, Esposito-del Puente A, Pizzi C, Fonderico F, Lupoli G, Lombardi G. Bone loss determined by quantitative ultrasonometry correlates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. *Eur J Endocrinol.* 2001 145: 237-239.

Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 87: 4872-4878.

Terzolo M, Osella G, Alí A, Boretta G, Magro GP, Termine A, Pacotti P, Angeli A. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 81: 740-744.

Terzolo M, Osella G, Alí A, Boretta G, Cesario F, Pacotti P, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol* 1998 48: 89-97.

Terzolo M, Pia A, Alí A, Osella G. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002 87: 998-1003.

Terzolo M, Bovio S, Pia A, Conton PA, Reimondo G, Dall'Asta C, Bemporad D, Angeli A, Opocher G, Mannelli M, Ambrosi B, Mantero F. Midnight serum cortisol as

a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol* 2005 153: 307-315.

Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005 34: 423-439.

Torlontano M, Chiodini I, Pileri M, Guglielmi G, Cammisa M, Modoni S, Carnevale V, Trischitta V, Scillitani A. Altered bone mass and turnover in female patients with adrenal incidentaloma: the effect of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 84 :2381-2385

Tóth M, Rácz K, Varga I, Adleff V, Jakab CS, Fütő L, Kiss R, Gláz E. Plasma dehydroepiandrosterone sulphate levels in patients with hyperfunctioning and non-hyperfunctioning adrenal tumors before and following adrenal surgery. *Eur J Endocrinol* 1997 136: 290-295.

Tóth M, Rácz K, Adleff V, Varga I, Fütő L, Jakab C. Comparative analysis of plasma 17-hydroxyprogesterone and cortisol responses to ACTH in patients with various adrenal tumors before and after unilateral adrenalectomy *J Endocrinol invest* 2000 23: 287-294

Trainer PJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991 34: 317-330

Tsagarakis S, Kokkoris P, Roboti C, Malagari C, Kaskarelis J, Vlassopoulou V, Alevizaki C, Thalassinou N. The low-dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: comparisons with clinically euadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 48: 627-633.

Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinou N. Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest* 2006 29: 471-482.

Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T. Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clin Chim Acta*. 1981 110: 245-53.

Varga I, Jakab Cs, Szücs N, Patócs A, Tóth M, Kiss R, Gláz E, Rácz K. Plasma and salivary 6_-hydroxycortisol measurements for assessing adrenocortical activity in patients with adrenocortical adenomas. *Horm Metab Res* 2003 35: 421-426

Vaughan ED. Diseases of the adrenal gland. *Med Clin N Am* 2004 443-466

Vierhapper H, Heinze G, Gessl A, Exner M. Adrenocortical tumors: prevalence of impaired glucose tolerance and of „Paradoxal Rise” of cortisol during an oral glucose tolerance test. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2003 111: 415-420.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000. Geneva, World Health Organization.

Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, Nakamura N, Takahira T, Tamiya S, Saito T, Oshiro Y, Ohta M, Yao T, Tsuneyoshi M. c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). *Am J Surg Pathol* 2004 28: 479-488

Yamaura K, Kato K, Miyazawa M, Haba Y, Muramatsu A, Miyata K, Koide N. Stromal tumor of the pancreas with expression of c-kit protein: report of a case. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 19: 467-470

Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugué MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 89: 3345-51.

Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007 356:601-610.

Zhang W, Peng Z, Xu L. Extragastrointestinal stromal tumor arising in the rectovaginal septum: report of an unusual case with literature review. *Gynecol Oncol.* 2009 113:399-401.

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, Csöreg É, 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 Chemica Acta 411:(5-6) pp. 364-367. (2010) Impact factor: 2,535

2. Szappanos Á, Patócs A, Tőke J, Boyle B, Sereg M, Majnik J, Borgulya G, Varga I, Likó I, Rác K, Tóth M.

BclII 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 Á, Bertalan R, Belema B, Tőke J, Sereg M, Nagy ZZ, Sólyom J, Tóth M, Gláz E, Rácz 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)

Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Tóth Miklós Docens Úrnak, aki irányította és segítette a munkámat.

Hálás köszönetem Dr. Rácz Károly Professor Úrnak, aki lehetőséget biztosított a téma vizsgálatára.

Köszönettel tartozom Dr. Patócs Attilának, aki tanácsaival segítette munkámat.

Köszönöm a segítséget és a közös munkát minden TDK-s és PhD-s munkatársamnak.

Köszönöm a molekuláris biológiai labor, a hormondiagnosztikai labor és DEXA-labor minden dolgozójának kedvességét és segítségét.

Végül, de nem utolsósorban köszönet a családomnak, akik végig mellettem álltak, és munkámhoz biztosították a szükséges időt és energiát.

