

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,  
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



# Az Androgel® hatásos és könnyen alkalmazható, felhasználóbarát tesztoszteronpótló kezelés

Ha az Ön betege  
- fáradékony  
- depressziós  
- alacsony a szexuális teljesítőképessége,  
lehet, hogy alacsony a tesztoszteronszintje?



## A gyógyszer rövidített alkalmazási elírása

**1. A gyógyszer neve:** Androgel 50 mg gél tasakban ATC kód: G03B A03 2. **Min ségi és mennyiségi összetétel:** 1 g gél tartalma: 10,0 mg tesztoszteron, 5 g gél tartalma: 50,0 mg tesztoszteron. A segédanyagok teljes listáját ld. a 6.1 pontban. **3. Gyógyszerforma:** Gél, átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen gél jellegzetes illattal. **4.1 Terápiás javallatok:** Tesztoszteronpótló terápia férfiak hypogonadizmusának kezelésére klinikailag és biokémiai tesztek által igazolt tesztoszteronhiány esetén (Ld. 4.4) **4.2 Adagolás:** felnőtt és idős férfiak részére az ajánlott adag 5 g gél (azaz 50 mg tesztoszteron) naponta egyszer, lehet leg reggel alkalmazva. A napi adagot az orvos határozza meg az egyes betegeknek a kezelésre adott, laboratóriumi értékekben tükröződő, valamint klinikai választástól függően, de a napi adag nem haladhatja meg a 10 g gélt. A gélt a betegek magának kell alkalmaznia a vállak vagy a karok vagy a has tiszta, száraz, egészséges b r felületén. Felöltözés előtt 3-5 percig száradni kell hagyni a bevonatot. A gél alkalmazása után szappannal és vízzel kezét kell mosni. A gélt nem szabad a genitáliai területén alkalmazni, mivel magas alkoholtartalma helyi irritációt okozhat. A tesztoszteron egyensúlyi plazmakoncentrációja körülbelül az Androgel-kezelés 2. napján alakul ki. Az Androgel gyermekek általi használata nem indikált, alkalmazását 18 éven aluli serdülő fiúk esetében sem értékelték klinikailag. **4.3 Ellenjavallatok:** Az Androgel alkalmazása ellenjavallt ismert prosztatákarcinóma vagy mellttumor, ill. tesztoszteron, ill. aluli serdülő fiúk esetében sem értékelték klinikailag. **4.4 Figyelmeztetések:** Az Androgelt csak igazolt - hyper- vagy hypogonadotrop - hypogonadizmus esetén szabad alkalmazni, és a kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a tünetek esetleges más etiológiájú eredetét. Az Androgel nem szolgál férfisterilitás vagy impotencia kezelésére. Súlyos szív-, máj- vagy veseelégtelenségben szenved betegeknek az Androgel-kezelés súlyos szöv dményeket okozhat, melyek jellemzően az ödéma congestív szívelégtelenséggel vagy a nélkül. Ilyen esetben azonnal le kell állítani a kezelést. Szükség lehet diuretikum alkalmazására is. Az Androgelt óvatosan szabad csak alkalmazni ischaemiás szívbetegségben szenvedők esetében. A tesztoszteron megemlelheti a vérnyomást, ezért az Androgel óvatosan alkalmazandó hipertensív betegeknek. Az Androgelt óvatosan kell alkalmazni epilepsziás, valamint migrénes betegeknek, mivel ezek az állapotok súlyosbodhatnak a kezelés következtében. Ha a beteg az alkalmazás helyén mutat súlyos reakciókat, a kezelést újra kell gondolni és szükség esetén le kell állítani. Az esetleges virilizáló hatás miatt az Androgelt nem alkalmazhatják. Potenciális tesztoszteronátvitel: az átvitel elkerülhet , ha a beteg ruhával fedi az alkalmazás helyét vagy érintkezés el tt lezuhanyozik. Vizsgálatok szerint a gél alkalmazása és a fűrés vagy zuhanyozás között legalább 6 órának kell eltelnie. Ha egyes esetekben mégis a gél alkalmazását 1-6 órával követően kerül sor fűrésre vagy zuhanyozásra, az a kezelés eredményességét lényegesen nem befolyásolja. **4.5 Gyógyszerköcsönhatások és interakciók:** Orális antikoagulánsok mellett az antikoaguláns hatás változása lehetséges. Ajánlott a protrombinid fokozott ellen rzése és az INR meghatározása. Tesztoszteronnak ACTH-val vagy kortikoszteroidokkal együtt való alkalmazása fokozhatja ödéma kialakulásának kockázatát. Ezeket a gyógyszereket óvatosan kell alkalmazni, különösen szív-, vese- vagy májbetegség esetében. **4.6 Terhesség és szoptatás alatti alkalmazása:** Az Androgel csak férfiak kezelésére szolgál. Az Androgel nem javasolt terhes vagy szoptató nők kezelésére. E kezeléssel kapcsolatban nem kón nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Terhes nők kerülniük kell Androgellel kezelt b r felülettel való bármilyen kontaktust (ld. 4.4 pont). A készítmény nemkívánatos virilizáló hatást gyakorolhat a magzatra. Kezelt b r felülettel való érintkezés esetén mielőbb meg kell mosakodni szappannal és vízzel. **4.7 Gépjárm vezetés, gépek kezelése:** Az Androgelnek nincs hatása a gépjárm vezetéshez, valamint gépek kezeléséhez szükséges képességekre. **4.8 Mellékhatások:** A javasolt 5 grammos napi adag alkalmazása mellett b reakciók voltak a leggyakrabban (10%) megfigyelt mellékhatások: reakciók az alkalmazás helyén, erythema, akne, bőrszárazság. Az alábbi nemkívánatos hatások fordultak elő a betegek körében Androgellel végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során: laborértékek változásai (polycythaemia, lipidek), fejfájás, prosztatatabántalmak, gynecomastia, mastodynia, szédülés, paraesthesia, amnesia, hyperaesthesia, hangulati problémák, hipertensio, diarrhoea, alopecia. A prosztatatarak kockázatára vonatkozó adatoknak a tesztoszteronkezeléssel való összefüggése nem meggyőző. A készítmény - alkoholtartalma miatt - gyakori alkalmazás esetén b r irritációt és -szárazságot okozhat. **6. Gyógyszerészeti jellemzők 6.1 Segédanyagok:** Izopropil-mirisztát, karbomerek (980), nátrium-hidroxid, 96%-os etanol, tisztított víz. **6.2 Inkompatibilitások:** Nem ismertek. **6.3 Felhasználhatósági időtartam:** 3 év. **6.4 Különleges tárolási elírások:** Különleges tárolást nem igényel. **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése:** 5,0 g gél átlátszatlan LDPE/Al/PET egyadagos tasakban. 30 egyadagos tasak dobozban. Megjegyzés: + Osztályozás: II/2 csoport Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer. „Sz” jelzéssel. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGSÚLTJA:** Laboratores BESINS INTERNATIONAL 3, rue du Bourg l'Abbé 75003 PARIS France. **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA MAGYARORSZÁGON:** OGYI-T-20 015/02 (30 db). **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELS KIADÁSÁNAK/MEGUJÍTÁSÁNAK DÁTUMA MAGYARORSZÁGON:** 2007. július 3. **10. A SZÖVEG ELLEN RZÉSÉNEK DÁTUMA MAGYARORSZÁGON:** 2007. július 3. **B vebb információért olvassa el a gyógyszer teljes alkalmazási elírását!** Androgel 50 mg gél tasakban 30x fogyasztói ára: **11 721 Ft.** EU.tér. 90% 19. alapján a beteg térítési díja: **1 172 Ft.** Forrás: www.oep.hu 2008.01.01.

Magyarországon forgalmazza:

SOLVAY PHARMA KFT.  
1112 Budapest, Hegyella út 100/a.  
Telefon: 309-5500, Fax: 309-5501  
E-mail: info@solvaypharma.hu  
www.solvaypharma.hu



SOLVAY  
PHARMA Kft.

**Androgel®**  
1%-os tesztoszterongél

# MBA

## A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,  
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS A  
MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

### ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- |   |     |  |
|---|-----|--|
| DR. PÉTER FERENC  | 150 | NÉHÁNY GYERMEKENDOKRINOLÓGIAI MEGFIGYELÉS (1963–2007)  |
| DR. TOLDY ERZSÉBET<br>DR. LŐCSEI ZOLTÁN<br>DR. KOVÁCS L. GÁBOR  | 159 | A TESZTOSZTERON-SZINTEK MÉRÉSE ÉS ELLENŐRZÉSE; TÖREKVÉSEK A BIOLÓGIAILAG AKTÍV FRAKCIÓ MEGHATÁROZÁSÁRA   |
| DR. MAGONY SÁNDOR<br>DR. JULESZ JÁNOS   | 166 | DAGANATOS BETEGSÉGEK ENDOKRIN MEGNYILVÁNULÁSAI – ÁTTEKINTÉS  |
| DR. BOYLE BELEMA<br>DR. PATÓCS ATTILA<br>DR. LIKÓ ISTVÁN<br>DR. BERTALAN RITA<br>DR. LENDVAI NIKOLETTA<br>DR. SZAPPANOS ÁGNES<br>DR. BUTZ HENRIETT<br>DR. RÁCZ KÁROLY<br>DR. BALÁZS CSABA | 171 | A GLUKOKORTIKOID-RECEPTOR GÉN POLIMORFIZMUSOK SZEREPE  |
| DR. HUBINA ERIKA<br>DR. DRÁVUCZ SÁNDOR<br>DR. GÓTH MIKLÓS   | 176 | CENTRÁLIS EREDETŰ NŐI INFERTILITÁS   |
| DR. NAGY VIKTOR   | 185 | A ROSIGLITAZON-KEZELÉS KARDIOVASZKULÁRIS (MELLÉK)HATÁSAI 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN  |
| DR. RUZICSKA ÉVA<br>DR. SÁRMÁN BEATRIX<br>DR. BINNYEI BALÁZS<br>DR. SOMOGYI ANIKÓ   | 193 | CUKORBETEGSÉGBEN KIALAKULÓ LÁBFERTŐZÉSEK ANTIMIKROBÁS KEZELÉSE   |
|   |     | <b>TALLÓZÁS A NEMZETKÖZI SZAKIRODALOMBAN</b>   |
| DR. LUCZAY ANDREA   | 192 | NYÍLT BETEGELÉGEDETTSÉGI KÉRDŐÍVES VIZSGÁLAT AZ ÚJ ELEKTRONIKUS HUMÁN NÖVEKEDÉSIHORMON-ADAGOLÓ AUTOINJEKTOR (EASYP0D®) MINDENNAPOS HASZNÁLATÁRÓL |

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- DR. JERMENDY GYÖRGY 203 A CUKORBETEGSÉG ÉS AZ EMELKEDETT  
DR. NÁDAS JUDIT ÉHOMI VÉRCUKOR PREVALENCIÁJA A HAZAI  
SZIGETHY ENDRE FELNŐTTKORÚ (20-69 ÉVES) LAKOSSÁG  
DR. SZÉLES GYÖRGY KÖRÉBEN: REPRÉZENTATÍV KERESZTMETSZETI  
DR. HIDVÉGI TIBOR SZŰRŐVIZSGÁLAT EREDMÉNYEI  
DR. PARAGH GYÖRGY  
DR. ADÁNY RÓZA
- BALLA BERNADETT 208 A MENOPAUZA HATÁSA A CSONTSZÖVETI  
KÓSA JÁNOS GÉNKIFEJEZŐDÉSRE POSZTMENOPAUZÁS  
DR. TAKÁCS ISTVÁN ÉS PREMENOPAUZÁS KORÚ NEM  
DR. KISS JÁNOS OSZTEOPOROTIKUS NŐKBEN  
DR. PODANI JÁNOS  
BORSY ADRIENN  
DR. LAZÁRY ÁRON  
DR. BÁCSI KRISZTIÁN  
DR. NAGY ZSOLT  
DR. SPEER GÁBOR  
DR. OROSZ LÁSZLÓ  
DR. LAKATOS PÉTER

## ESETTANULMÁNYOK

- DR. NAGY ZSUZSANNA 220 PROPILTIOURACIL INDUKÁLTA AUTOIMMUN  
DR. NEMES ORSOLYA, KÓRKÉPEK  
DR. RUCZ KÁROLY  
DR. KESZTHELYI  
ZSUZSANNA  
DR. BÓDIS BEÁTA  
DR. KARÁDI OSZKÁR  
DR. BAJNOK LÁSZLÓ  
DR. MEZŐSI EMESE
- DR. GYÖRKÖS ANDREA 224 TERÁPIÁS NEHÉZSÉGEK ADRENOCORTICALIS  
DR. SZABOLCS ISTVÁN CARCINOMÁS FIATAL BETEGÜNKÉNél  
DR. RUZSA ÁGNES  
DR. GASZTONYI BEÁTA

## KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ

- DR. REISMANN PÉTER 229 BESZÁMOLÓ A MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG XIX.  
KONGRESSZUSÁRÓL

## A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

- RÁNKI JÚLIA 230 KOKAS KLÁRA: TANÍTÓNAK LENNI MÉLTÓSÁG ÉS  
MŰVÉSZET

\*\*\*

- 232 A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE  
TÁRSASÁG XXII. KONGRESSZUSÁN ELHANGZÓ  
ELŐADÁSOK ÉS POSZTERBEMUTATÓK  
ÖSSZEFOGLALÓI

A Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza (7100 Szekszárd, Béri B. Á. u. 5-7.)  
szakvizsgázott vagy szakvizsga előtt álló orvosok részére pályázatot hirdet az alábbi osztályra:

### **Belgyógyászati osztály (Pincehely)**

Pályázati határidő a megjelentéstől számított 30 nap. Az állás a benyújtott pályázat elbírálását követően  
azonnal betölthető. Első és ráépített szakvizsga megszerzését támogatjuk. Bérezés Kjt. alapján.

A pincehelyi kórház területén szolgálati lakás áll rendelkezésre.

A pályázatokat a fenti címre Dr. Muth Lajos főigazgató főorvos részére lehet benyújtani.

## E SZÁMUNK SZERZŐI

### **Balla Bernadett**

Molekuláris biológus, diplomáját 2005-ben szerezte az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Karán. Egyetemi tanulmányai alatt elméleti immunológia témakörben tudományos diákkörös munkát végzett. 2005 szeptemberétől a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán ösztöndíjas PhD-hallgató. A doktori fokozat megszerzéséhez tudományos munkáját a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján végzi. Szakmai érdeklődési területe a különböző csontanyagcsere-betegségek molekuláris biológiai vizsgálata, illetve a csontszöveti metabolikus folyamatok immunológiai vonatkozásai.

### **Dr. Boyle Belema**

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán végzett 2004-ben. 2004–2007 között a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának nappali tagozatos, ösztöndíjas hallgatójaként a Budai Irgalmasrendi Kórházban és a II. Belgyógyászati Klinika molekuláris biológiai laboratóriumában dolgozott. 2008-tól a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika Mária utcai részlegén központi gyakornok. Fő érdeklődési területe az autoimmun szem-betegségek patofiziológiája.

### **Dr. Györkös Andrea**

1987-ben szerzett diplomát a Szegedi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. Végzése óta a Zala Megyei Kórház Belgyógyászati osztályán dolgozik, 2003 óta részlegvezető főorvosként. 1993-ban belgyógyászatból, 1998-ban endokrinológiából szerzett szakvizsgát. Érdeklődési területe az endokrinológiai kórképeken belül a pajzsmirigybetegségek.

### **Dr. Hubina Erika**

A Semmelweis Orvostudományi Egyetemen 1988-ban általános orvosi, 1994-ben belgyógyász, 1997-ben endokrinológus szakorvosi képesítést, majd 2004-ben PhD-diplomát szerzett. 2001-ben Erasmus ösztöndíj keretében 3 hónapot töltött a koppenhágai egyetemi kórház endokrinológiai részlegén. 2004 őszétől egyéves kutatómunkában vett részt a londoni Queen Mary Egyetem endokrinológiai és onkológiai részlegén a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság, valamint a Royal Society ösztöndíjával. 2007-től a Cedars-Sinai kórház endokrinológiai részlegén végez kutatómunkát Los Angelesben, a Magyar Endokrinológiai Társaság ajánlásával. Számos magyar és nemzetközi kongresszuson, szakmai továbbképzésen és klinikai vizsgálatban vett részt. Több első szerzős közleménye jelent meg a hypothalamus-hypophysis betegségek tárgykörében.

### **Dr. Jermendy György**

A Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosa, az orvostudomány (MTA) doktora, a Semmelweis Egyetem egyetemi magántanára. A Magyar Belgyógyász Társaság és a Magyar Hypertonia Társaság vezetőségének, valamint a Belgyógyász Szakmai Kollégium tagja.

### **Dr. Magony Sándor**

Orvosi diplomáját 1993-ban a Szegedi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán szerezte. A Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar endokrinológiai önálló osztályán és kutatólaboratóriumában egyetemi tanársegédként dolgozik. 1999-ben belgyógyászatból, 2001-ben endokrinológiából szakvizsgázott. 2003-ban orvos-közzgazdász diplomát szerzett. Érdeklődési területe az agyalapi mirigy daganatok és az ezekhez társuló hormontermelési zavarok patofiziológiája és klinikuma.

# MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA  
JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY  
OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

**Dr. Szathmári Miklós**

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

**Dr. Lehoczky Dezső**

Előző főszerkesztők (Past Editors):

**Dr. Hetényi Géza** (1947–1949)

**Dr. Gömöri Pál** (1950–1958)

**Dr. Julesz Miklós** (1959–1962)

**Dr. Magyar Imre** (1963–1982)

**Dr. Lehoczky Dezső** (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of the Editorial Board: **Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

**Dr. Balázs Csaba**

**Dr. de Châtel Rudolf**

**Dr. Herszényi László**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Rácz Károly**

**Dr. Romics László**

**Dr. Sonkodi Sándor**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Szemere Pál**

**Dr. Tenczer József**

**Dr. Udvardy Miklós**

**Dr. Vasas Livia**

**Dr. Wittmann Tibor**

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

**Dr. Jakó János**

**Dr. Süle Tamás**

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

**Szerkesztőség / Editorial Office:**

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

**Kiadja a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.**

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutti Péter

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

4200 Ft, közületeknek 6825 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági

díja tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2008. Minden

jog fenntartva. A folyóiratban megjelent

valamennyi eredeti írásos és képi anyag köz-

lési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot

illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részé-

nek bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

**Index: 25 532 • ISSN 0133-5464**

INTERNET <http://www.tudomany-kiado.hu>

**Dr. Nagy Viktor**

Az orvosi pályát 1978-ban kezdte a Károlyi Kórház II. (Kardiológiai) Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász és kardiológus szakvizsga megszerzését követően, 1996 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján. Tagja a Magyar Kardiológusok Társasága Tanácsadó Testületének. Európai Kardiológus Diplomával rendelkezik. Az Orvosi Hetilap és a Lege Artis Medicinae szerkesztője.

**Dr. Nagy Zsuzsanna**

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerzett diplomát 1993-ban, jelenleg az egyetem I. Belgyógyászati Klinikájának adjunktusa. Belgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, endokrinológus szakorvos, a hypertonia minősített orvosa. 1993–1995 között DAAD ösztöndíjasként Berlinben, a Humboldt Egyetemen végzett molekuláris biológiai kutatásokat. PhD-értekezését 2001-ben védte, témája a hypertonia és a hyperlipidaemiák molekuláris genetikája. Fő kutatási területe a hypertonia, az endokrinológiai és immunológiai kórképek molekuláris biológiai háttere.

**Dr. Ruzicska Éva**

1999-ben fejezte be tanulmányait a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2004-ben szerzett PhD-fokozatot („Diabetes and natriuretic peptides”). 2002. október 1-től a Semmelweis Egyetem központi gyakoronokaként dolgozik. Fő tudományos érdeklődési területe a cukorbetegség és késői szövődeményeinek kialakulása és kezelése.

**Dr. Salamonné Dr. Toldy Erzsébet**

Egyetemi diplomáját a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1978-ban szerezte. Pályakezdőként Vas megyébe került, 1988-tól a szombathelyi Markusovszky Kórház Központi Laboratóriumaik RIA és immuno-assay részlegének a vezetője, a harmadik szakvizsgáját klinikai laboratóriumi vizsgálatokból szerezte meg. Egyetemi doktori disszertációját biopharmacia témakörében 1990-ben, PhD-disszertációját klinikai endokrinológiai tárgykörben, 2005-ben a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen védte meg, mindkettőt summa cum laude minősítéssel. 2006-tól a PTE-EFK, Diagnosztikai és Menedzsment Intézet Gyakorlati Diagnosztikai Tanszékén tanszékvezető főiskolai tanár. A Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaságban elnökségi, az Orvosi Laboratóriumi Vizsgálatok Szakmai Kollégiumának „Szakmai Irányelvek és Protokollok” munkabizottságának tagja. 2007-től a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság vezetőségi tagja. Főbb érdeklődési területe a klinikai endokrinológia és a klinikai immunológia. Munkásságával a laboratóriumi vizsgálatok diagnosztikai pontosságának javítását kívánja előmozdítani.

**Dr. Péter Ferenc**

Gyermekgyógyász, endokrinológus, az orvostudomány doktora. Debrecenben szerzett diplomát. Pár éves elméleti intézeti munka után meghívást kapott a Gyermekklinikára (1959). Innen adjunktusként pályázott 1973-ban a Budai Gyermekkorházba. E két munkahelyén megszervezte az endokrin szakrendelést és az izotóplaboratóriumot. 1976–96 között főigazgató (2001-ig osztályvezető főorvos is); ill. orvos-igazgató (2004-ig). Vezetése idején deklarálták a Budai Gyermekkorházat október-2004-ig kórházzá (1994). Jelenleg endokrinológusi feladatot lát el. Berlinben, ill. Oxfordban volt tanulmányúton egy-egy évig. 1986-ban egyetemi tanári címet kapott, 1994-ben habilitált. Első közleményei a jóanyagcsere témakörből jelentek meg. Úttörő munkát végzett a hazai pediatriai izotóp- (1959-től), illetve növekedéshormon-alkalmazás (1966-tól), majd a neonatális hypothyreosis-szűrés (1976-tól) területén. A pajzsmirigybetegekről kandidátusi, a hypothalamicus hormonokról doktori értekezést írt (1970, ill. 1985). Megalakulásától MEAT-vezetőségi tag, többféle tisztséget betöltve. Vezetésével jött létre a hazai gyermekendokrinológiai munkacsoport (1971–83). Első vezetője a Növekedési Hormon Bizottságnak (1977–2000). Alapító elnöke a Gyermekendokrinológiai Szekciónak (1982), később a Pajzsmirigy Szekció is elnökévé választotta. 1976–96 között a MTA és Eü. Min. Endokrin Bizottságának is tagja. Az Európai Pajzsmirigy Társaságba 1974-ben vették fel. Régiókból első tagja az Európai Gyermekendokrinológiai Társaságnak, majd elnöke 1983-ban. Tanítványai közül öten vezető hazai gyermekendokrinológusok lettek. A WHO egyik szervezete (jódhiány) vezetőségének magyar tagja (2002–). Nemzetközi elismertségét jelzik a rendszeres szekció-elnöki felkérések. Öt könyv szerkesztője; ezek egyike a „Gyermekendokrinológia algoritmusokkal”. Több mint hatvan könyvfejezet és kétszáznál több in extenso közlemény szerzője. Új megfigyelései közül kiemelhetők: a csecsemők csökkenő pajzsmirigyműködésének leírása magas környezeti hőmérséklet esetén, a GH-szint jellegzetes változásainak dokumentálása i.v. somatostatin hatására, alacsony FT4/TSH hányados leírása Down-kórhban, Graves'-kóros gyermekek TRAb-eltűnési görbéinek prognosztikai értékű csoportosítása, gyermekek volumetriás BMD-standardjának kidolgozása országos mintavétel alapján, magas anti-hCG titer kimutatása hCG-vel kezelt gyermekekben, hlgG kiváló gyógyhatásának leírása neonatális thyreotoxicosisban. Számos szakmai kitüntetés birtokosa.

## A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIÁÉRT ÉREM DÍJAZOTTJA 2008-BAN: PÉTER FERENC EGYETEMI TANÁR



Gyermekgyógyász, endokrinológus, az orvostudomány doktora. Debrecenben szerzett diplomát. Pár éves elméleti intézeti munka után meghívást kapott a Gyermekklinikára (1959). Innen adjunktusként pályázott 1973-ban a Budai Gyermekkorházba. E két munkahelyén megszervezte az endokrin szakrendelést és az izotóplaboratóriumot. 1976–96 között főigazgató (2001-ig osztályvezető főorvos is); ill. orvos-igazgató (2004-ig). Vezetése idején deklarálták a Budai Gyermekkorházat oktató-továbbképző kórházzá (1994). Jelenleg endokrinológusi feladatot lát el. Berlinben, ill. Oxfordban volt tanulmányúton egy-egy évig. 1986-ban egyetemi tanári címet kapott, 1994-ben habilitált. Első közleményei a jódanyagcserre témakörből jelentek meg. Úttörő munkát végzett a hazai pediatriai izotóp- (1959-től), illetve növekedési hormon-alkalmazás (1966-tól), majd a neonatális hypothyreosis-szűrés (1976-tól) területén. A pajzsmirigybetegségekről kandidátusi, a hypothalamicus hormonokról doktori értekezést írt (1970, ill. 1985). Megalakulásától MEAT-vezetőségi tag, többféle tisztséget betöltve. Vezetésével jött létre a hazai gyermekendokrinológiai munkacsoport (1971–83). Első vezetője a Növekedési Hormon Bizottságnak (1977–2000). Alapító elnöke a Gyermekendokrinológiai Szekciónak

(1982), később a Pajzsmirigy Szekció is elnökévé választotta. 1976–96 között a MTA és Eü. Min. Endokrin Bizottságának is tagja. Az Európai Pajzsmirigy Társaságba 1974-ben vették fel. Régióinkból első tagja az Európai Gyermekendokrinológiai Társaságnak, majd elnöke 1983-ban. Tanítványai közül öten vezető hazai gyermekendokrinológusok lettek. A WHO egyik szervezete (jódhiány) vezetőségének magyar tagja (2002–). Nemzetközi elismertségét jelzik a rendszeres szekció-elnöki felkérések. Öt könyv szerkesztője; ezek egyike a „Gyermekendokrinológia algoritmusokkal”. Több mint hatvan könyvfejezet és kétszáznál több in extenso közlemény szerzője. Új megfigyelései közül kiemelhetők: a csecsemők csökkenő pajzsmirigyműködésének leírása magas környezeti hőmérséklet esetén, a GH-szint jellegzetes változásainak dokumentálása i.v. somatostatin hatására, alacsony FT4/TSH hányados leírása Down-kórban, Graves'-kóros gyermekek TRAb-eltűnési görbéinek prognosztikai értékű csoportosítása, gyermekek volumetriás BMD-standardjának kidolgozása országos mintavétel alapján, magas anti-hCG titer kimutatása hCG-vel kezelt gyermekekben, hIgG kiváló gyógyhatásának leírása neonatális thyreotoxicosisban. Számos szakmai kitüntetés birtokosa.

# NÉHÁNY GYERMEKENDOKRINOLÓGIAI MEGFIGYELÉS (1963–2007)

Dr. Péter Ferenc

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, Budai Gyermekkorház-  
Rendelőintézet Telephely

„A Magyar Endokrinológiáért Érem” elnyerésével járó megtisztelő feladat: valamilyen összegző munka közlése, ami többféle lehetőséget kínál. Kissé formabontóan a néhány mozaikból álló visszatekintés módszerét választottam, a tárgyalt megfigyelések témáinak némi szakirodalmi kiegészítésével. A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság vezetőségének e döntését köszönettel és örömmel fogadva be kell valljam, hogy felfogásom szerint csupán kapott talentumokat igyekeztem hasznosítani.

Illőnek vélem, hogy a visszaemlékezés a Mesterek megemlékezésével kezdődjék; ehhez is kapcsolhatók mai tudományos érdekességek. 1955-ben, a debreceni Orvosi Vegytani Intézet diákköröként vérjód-meghatározó ultramikro-módszerek összehasonlító tanulmányozását vállaltuk ketten.<sup>68</sup> Az Intézet akkori vezetője, *Straub János* professzor (1893–1956) a húszas évek közepétől jódivizsgálatokkal foglalkozott és e téren a hazai kutatások külföldön is elismert vezető személyisége volt.<sup>96</sup> A meghatározás arra épül, hogy a ceriszulfát-arzénessav színváltozással járó kémiai reakcióját a jód jelen lévő mennyisége mértékében katalizálja. A sikeres pályamunka elkészítésekor megtanult eljárást – minimális módosítással – a WHO legutóbbi ajánlásában általános alkalmazásra javasolja most, fél évszázaddal később.<sup>103</sup>

A következő feladatot *Jeney Endre* professzortól (1891–1970) kaptam, akinek széles látókörű felkészültségét bizonyítja, hogy előbb Szegeden a Kór- és Gyógyszertani Intézetet, majd Debrecenben – olykor egyidejűleg – a Közegészségtani, Gyógyszertani, illetve Mikrobiológiai Intézetet vezette. Három flavon-festék (rutin, kvercetin, kvercitrin) golyvakeltő hatásának mechanizmusát kellett vizsgálnunk patkánykísérletekben, hasznosítva jódmeghatározási ismereteimet és megtanulva egyéb jódcse- vizsgálatok technikáit (pl. radiojód-alkalmazást, patkánypajzsmirigy-eltávolítást stb.). Az akkori eredményekkel<sup>29</sup> összhangban a közelmúlt (2008) szakirodalmában is megtalálható a kvercetin ilyen értelmű tárgyalása molekuláris szintű közelítésben.<sup>24</sup>

Néhány év elméleti intézeti tevékenység után meghívást kaptam a Gyermekklinikára, ahol az akkori igazgatónak, *Kulin László* Kossuth-díjas professzornak (1901–1989) jódcse- vizsgálatokra volt szüksége a csecsemőkori sorvadással kapcsolatos elmélete<sup>34</sup> továbbfejlesztéséhez. Az általa kidolgozott klíma-terápia lényege a 28–30 °C-os, 60–70% rela-

tív páratartalmú környezet. Vizsgálataink eredménye szerint e párás meleg milióban a sorvadts csecsemők beszűkült pajzsmirigy-aktivitása a normális felé fokozódott, míg az eutrophiás csecsemők pajzsmirigy-működése csökkent.<sup>73</sup> Tudomásom szerint ez az első olyan közlemény, mely a környezeti hőmérséklet pajzsmirigyműködésre kifejtett hatását tanulmányozta csecsemőben. Egy évvel utánunk közölték ennek az összefüggésnek a fordítottját az újszülöttkori „fiziológiai hyperthyreosis” kiváltásában. Megszületéskor ugyanis a TSH- és T4-szint átmeneti emelkedését minden egészséges újszülöttnél elsősorban a környezeti hőmérséklet jelentős csökkenése okozza.<sup>17</sup>

Igen hálás vagyok, hogy mindhárman a fentiekben túl is bőven elláttak útravalóval.

A sorvadts csecsemőknél végzett vizsgálatainkhoz kapcsolódóan került sor a radiojód első hazai gyermekgyógyászati alkalmazására a pajzsmirigy-diagnosztikában.<sup>72</sup> A hazai beszámolóhoz akkor „elhatárolódó” szerkesztőségi megjegyzést fűztek („a radioizotópok alkalmazása a gyermekkorban általában nem engedhető meg”). Ma már a radiojód diagnosztikai alkalmazása e korcsoportban is általánosan elfogadott,<sup>10</sup> sőt a Graves–Basedow kór kezelésére az általunk adott 1 µCi/vizsgálat dózis (akkoriban, s még évtizedekig, ennél kisebb teszt dózist senki sem alkalmazott) 500–2000-szeresét adják gyermekkorban is – világszerte.<sup>90</sup>

Az *in vivo* radiojód-alkalmazást ért kritika, de még inkább az 1950-es évek végén (Hamolsky-teszt), illetve az 1970-es évek elején (ETR) kifejlesztett *in vitro* eljárások<sup>23,38</sup> – a hormon-RIA eljárások hozzáférhetősége előtt – ezek felé fordították érdeklődésüket.<sup>31,71</sup> A vörösvérsejtek <sup>131</sup>J-T3-felvételén alapuló Hamolsky-próbát újszülöttek vizsgálatában is alkalmazva, néhány korábbi téves szakirodalmi állásfoglalást sikerült cáfolni.<sup>76</sup> Az előző közleményekben a vizsgálatok nem vették figyelembe, hogy az anyai és köldökzsinórvér hematokritértékei jelentősen eltérőek, ami torzíthatja a Hamolsky-teszt eredményét. Megfelelő hematokritkorrekciót alkalmazva ezt kiküszöböltük, a korábbiaktól eltérő végeredménnyel.

Az ETR (Effective Thyroxine Ratio)-teszt olyan eljárás, amely a székum össz-T4 – kompetitív fehérjekötő analízissel történő – megmérése után a szérumfehérjék szabadhormon-kötő képességét is meghatározza ioncserélőgyanta-csík alkalmazásával. Újszülöttek ETR-értékeit is elsőként tanulmányoztuk



– vércsere alatt. Ez az eljárás a hormonkötő fehérjék módosító hatását korrigálja, ami újszülöttek esetében igen fontos. Noha a cserélő (felnőtt-) vér ETR-szintje alacsonyabb volt az újszülöttekénél, a vércsere alatt az ETR-értékek további folyamatos emelkedését mutattuk ki.<sup>67</sup> Ez is arra utalt, hogy az újszülött jó önálló hormontermelő kapacitással rendelkezik; az újszülött 1 g pajzsmirigy naponta 25 µg T<sub>4</sub>-et képez, míg a felnőtté csak 5 µg-ot.<sup>15,16</sup>

A fentiekben idézett irodalmi hivatkozások szerzői között rendszeresen szerepel *dr. Kertész László* neve, aki akkor a MTA Atommagkutató Intézete Orvosi-biológiai Laboratóriumának vezetője, a hazai nukleáris medicina egyik megteremtője volt. Ma is hálásan emlékezem kitűnő együttműködésünkre.

Az 1960-as években 38 jóanyagcserével foglalkozó közleményem jelent meg. Feltehetően ennek köszönhetően, hogy 1971-ben az Országos Csecsemő- és Gyermekegészségügyi Intézet (OCsGyI) pajzsmirigy-munkacsoportjának megszervezésére kértek fel – debreceni klinikai adjunktus létemre. Első munkánk annak a felmérésére törekedett, hogy országosan milyen gyakorisággal fordulnak elő e profilhoz tartozó betegségek és milyenek az ellátás feltételei. A témában illetékesnek tartott 30 vezető gyermekorvosnak, illetve endokrinológiai érdeklődésű kollégának küldtem részletes kérdőívet, és a 26 visszaküldött válaszból kiderült, hogy 1966–1970 között évi bontásban országosan átlagosan 40 új hypothyreoticus csecsemő és kisdéd kerül felismerésre.<sup>45</sup> Az akkori születési számra vetítve ez 1:4000 gyakoriságot jelentett.

A válaszolók kisebb része (11 fő) ítélte úgy, hogy számukra a szükséges diagnosztikai feltételek elérhetők. Ezért a felmérésről szóló 1972-es beszámolómban a következőket írtam: „A kezelés eredményessége nagyrészt a betegség kialakulása és kezelésbevétele között eltelt idő függvénye. Az újszülöttkorban azonban a veleszületett hypothyreoticus csecsemők jelentős részében nincsenek hypothyreoticus tünetek. Óriási előrelépés lenne, ha ezeknek a kezelését nem akkor kezdhethetnék meg, amikor már a szülőknek is feltűnnek...” „A ... mielőbbi pontos kórismezés érdekében – a phenylketonuria szűréséhez hasonlóan – központilag kellene egy kijelölt laboratóriumban ... a feltételeit biztosítani.”<sup>745</sup>

Sajnos mindez csak magyarul került közlésre. Az újszülöttkori szűrést megelőző időszakról a gyakoriságot illetően a szakirodalomban *Alm és munkatársai* 1978-ban közölt 1:6900-as svédországi adatát szokás idézni,<sup>1</sup> pedig később a szűrés eredményei a mi számításainkat igazolták.<sup>8,14</sup> A megoldásra vonatkozóan is adekvátnak bizonyult a helyzetmegítélés; egyidejűleg kezdtek megjelenni hasonló értelmű állásfoglalások a nemzetközi irodalomban<sup>32,86</sup> és az első módszertani javaslat a szűrés kivitelezhetőségéről.<sup>11</sup>

Annyi előny származott mindebből, hogy a hazai regionális és „pilot study”-k<sup>2,46</sup> már az 1970-es években elkezdődtek. Akkor már – 1973-tól – a Budai

Gyermekkorházban dolgoztam. A témakör első nemzetközi konferenciájára 1979-ben került sor<sup>6</sup> és nálunk a TSH-szűrés 1984-től – elsőként a régióban – teljes körűvé vált.<sup>63,74</sup> A két szűrőcentrum egyikében, a Budai Gyermekkorházban e program rutinszerű végzése 1982 és 2007 között kifogástalanul működött; több mint 1,3 millió mintát vizsgáltunk meg és kerekén 400 esetben diagnosztizáltuk fiatal csecsemők kongenitális hypothyreosisát (CH).

Néha a nemzetközi színvonalhoz történő felzárkózás késése eredményezi a nem várt összefüggés észlelését. Az újszülöttkori hypothyreosis szűrés bevezetésekor például a „nyugati világban” már T<sub>4</sub>-hormonpótlást alkalmaztak, amikor nálunk még a pajzsmirigy-kivonat, a Thyranon adása volt az általános gyakorlat. Később fokozatosan mi is bevezethettük az l-tiroxin-hormonpótlást. Ekkor feltűnt, hogy az új módon hormonpótlott csecsemők ellenőrző vizsgálatokor később rendeződik a TSH-szint, mint a Thyranon adása idején. Tíz-tíz Thyranont (25 mg/nap), illetve l-tiroxint (50 µg/nap) kapó csecsemő TSH-szintje a kezelés harmadik hetében a következő volt: 2,2±1,2 mIU/l (Thyranon), illetve 36,8±12,1 mIU/L (l-tiroxin). 1988-ban a CH témájáról rendezett harmadik nagy nemzetközi konferencián bemutattva eredményeinket,<sup>9</sup> a különbséget elsősorban a Thyranon T<sub>3</sub>-tartalmával magyaráztuk.<sup>61</sup> Akkor nem ismertük azt az egyetlen francia közleményt, amelyik két évvel korábban – kevesebb esetben és kevésbé pregnáns különbséggel – hasonló eredményekről számolt be.<sup>97</sup> A nagyszámú hozzászólót, akik prioritásként kezelték a megfigyelést, teljesen megosztották a T<sub>3</sub> jelentőségére utaló adataink. A T<sub>4</sub> + T<sub>3</sub> esetleges együttes adását ellenzők úgy érveltek, hogy a thyreoida sicca készítmények standardizáltsága lényegesen elmarad a T<sub>4</sub>-készítményekétől, az esetleges kombinált T<sub>4</sub> + T<sub>3</sub> készítmények T<sub>3</sub>-talmának felezési ideje sokkal rövidebb a T<sub>4</sub>-énél, ugyanakkor magasabb adagjának nagyobb a kardiológiai kockázata. A vér T<sub>3</sub>-tartalmának nagy többsége egyébként is a T<sub>4</sub> szövetekben történő dejodinációjának eredménye. Akkoriban – állatkísérletek alapján – azt gondolták, hogy a TSH-képzés visszaszorításában a T<sub>4</sub> a domináns.<sup>39</sup> 1987-ben jelent meg az a – felnőttekre vonatkozó – klinikai megfigyelés, mely szerint „a pituitér tireotropin-szuppresszió sokkal inkább a szérumban trijód-tironin-szintjével függ össze, mint a tiroxinéval”.<sup>13</sup> Később egy másik szempont is megjelent: a szövetek T<sub>3</sub>-szintje nem feltétlenül tükrözi a vér szintjét, mert az egyes szövetek dejodináló képessége eltérő.<sup>12</sup>

Ma a hormonpótlás T<sub>4</sub>-gyel történik, de a témakör nem tekinthető lezártnak. Egy 1999-ben megjelent dolgozat szerint felnőttekben – főleg neuropszichológiai szempontból – előnyösebb a kombinált hormonpótlás.<sup>5</sup> CH-ban is összehasonlították (7-7 esetben) a kétfajta hormonpótlást azzal a következtetéssel, hogy nincs előnye a kombinált kezelésnek.<sup>7</sup> Ez a dolgozat azonban nagyon félrevezető, mert a T<sub>4</sub>:T<sub>3</sub> arányt ros-

szul választották meg (20:1; emlékeztetőül az évekig hazai forgalomban lévő Thyreotomban 4:1!), amit a vizsgálat során nyert számos paraméter jelez. A kérdés legújabb irodalma *Földes* dolgozatában olvasható.<sup>22</sup> Számunkra a megfigyelés egyetlen közvetlen haszna egyik munkatársam – részben e témakört elemző – kandidátusi értekezése lett.<sup>39</sup>

A hypothyreosis témaköréhez kapcsolódik a Down-szindrómával (DS) foglalkozó megfigyelésünk. Harmincöt 21-triszomiás gyermek pajzsmirigy-hormon-vizsgálati eredményeit közöltük 1983-ban.<sup>66</sup> Egnél primer hypothyreosist, kettőnél hashitoxicosist diagnosztizáltunk. A többi 32 eredményeit az *I. táblázat* tartalmazza.

A leletek alapján azt közöltük, hogy a TSH-,  $T_4$ - és TBG-átlagokat egyaránt emelkedettnek találtuk. A kontrollokéval azonos volt a  $T_3$ - és  $rT_3$ -szint. A normális tartományon belüli és csoportként sem szignifikáns mértékben csökkent  $FT_4$ -értékeket nyertünk. A „hypothyreoticus típusú”  $FT_4$ /TSH hányados viszont alacsonynak adódott. Konklúzióinkban kis adagú pajzsmirigyhormon-pótlást javasoltunk az  $FT_4$ -szint növelésére és a TSH csökkentésére.<sup>66</sup> Ismereteim szerint ilyen adatokat korábban nem közöltek.

*Gardner* 1969-ben megjelent gyermekendokrinológiai és genetikai kézikönyvében részletes DS-fejezet van.<sup>93</sup> Az akkori eszköztárral (koleszterin, protein bound iodine, Hamolsky-teszt, antitesttiter, a pajzsmirigy radiojód-felvétele, csontkor) végzett nagyszámú vizsgálat eredményeként csak a pajzsmirigy-ellenes antitest gyakori pozitívítását írják a DS-re jellemzőnek. Ezt később sokan megerősítették.

Újszülöttkori pajzsmirigyszűrés kapcsán 1984-ben közölték, hogy DS-ban gyakran magasabb a TSH.<sup>21</sup> Ezt ők CH-nak értelmezték, és gyakoriságát a DS-ra nézve 1:140-nek adták meg. Ez a megállapítás átmeneti, enyhe TSH-emelkedések alapján egy sor téves diagnózisra épült. A közelmúltban a kanadai szü-

rőprogram eredményei kapcsán úgy foglaltak állást, hogy a primer maradandó CH gyakorisága DS-ban nem tér el az általánostól.<sup>101</sup> Mások ezt 3% körülnek írják le.<sup>26,98</sup>

Megfigyelésünket nagy anyagon *Sharav és mtsai* igazolták 1988-ban:<sup>95</sup> DS 147 esetében (4 hónapostól 27 éves) 60%-ban 5,7 mIU/l feletti TSH-értéket kaptak emelkedett, illetve normális  $T_4$ -szint mellett. A gyermekek lassult növekedése és a magasabb TSH-szint között 4 éves kor alatt összefüggést észleltek. Skót munkacsoport 200 iskoláskorú DS-es gyermek rendszeres vizsgálatok szűrőpapíron beszárított vérből végezték a meghatározásokat és emelt, 10 mIU/l határértéket választottak.<sup>41</sup> A 15 pozitív esetből 14-ben autoimmun thyreoiditist diagnosztizáltak. Módszerük átvételét és évenkénti végzését javasolják.

Évtizedünkben jelentős adatok születtek a témában. Meggyőzően igazolták, hogy DS-ban a kissé emelkedett TSH nemcsak immunoreaktív, hanem normális bioaktivitású is.<sup>33</sup> Molekuláris genetikai vizsgálatok kimutatták, hogy a pajzsmirigy viszonylagos rezisztenciája a TSH iránt nem TSH-receptor, illetve Gs(alpha) gén mutáció következménye.<sup>98</sup> Egy másik munkában 284 DS-ás újszülöttkori  $T_4$ - és TSH-értékeit elemzik; szerintük: „A csökkent  $T_4$ -koncentráció, balra tolódott normális eloszlás és az enyhén emelkedett TSH-koncentráció enyhe hypothyreoticus állapot mellett szólnak a Down-szindrómás újszülöttek esetében és támogatják egy Down-szindróma-specifikus pajzsmirigy- (regulációs) betegség létezését.”<sup>99</sup> Kilencven DS-ás csecsemőnek 2 évig mérsékelt adagú (8 µg/kg/nap)  $T_4$ -et adva – (91 placebo-t kapott) – a kezelteknél a szomatikus, mentális és motorikus fejlődés mutatóiban egyaránt előnyös eltérést kaptak.<sup>100</sup> A különbség a testhossz, testsúly és motorikus fejlődés tekintetében szignifikáns volt. Ez az észlelés alátámasztja negyedszázada tett javaslatunk indokoltságát.

Legújabbban a patomechanizmusra vonatkozó mai elgondolásomhoz közelebb álló magyarázat jelent meg „Loss of TSH set points in Down syndrome” címmel.<sup>37</sup> Ebben a tanulmányban 1066 kezeletlen DS-ás (korhatár nélkül) TSH-szintje 4,2±3,2 mIU/l, a kontrolloké (46149 minta) 2,4±4,0 mIU/l, az  $FT_4$  pedig 15,2±8,3 pmol/l, illetve 14,9±2,8 pmol/l, óriási anyagon erősítve meg korábbi adatainkat. Magyarázatul a pajzsmirigyhormonok általi feedback-re vonatkozó tireotrop set point elvesztését vetik fel, s ezért DS-ban a hormonpótló kezelés esetén TSH helyett a pajzsmirigyhormonok szintjének alakulását javasolják irányadónak.<sup>37</sup> Érdeemes emlékeztetni a közelmúltban megjelent „Update in thyroidology” c. összefoglaló munka szubklinikus hypothyreosisra foglalkozó részére.<sup>89</sup> A DS-ban feltárt összefüggést (kissé magasabb TSH normális perifériás pajzsmirigyhormon-szint mellett) ugyanis többen szubklinikus hypothyreosisként értékelik.<sup>33,98</sup> Az említett munkában, főleg randomizált, kontrollált tanulmányok alap-

1. táblázat. Down-szindrómás gyermekek pajzsmirigy-paraméterei<sup>43</sup>

Paraméter	Down-szindróma (vizsgálatszám)	Kontroll
TSH (mIU/l)	4,7±1,8 (22)	1,4±0,8
$T_4$ (nmol/l)	128,7±30,9 (32)	90,1±20,6
$T_3$ (nmol/l)	2,2±0,77 (21)	
$rT_3$ (nmol/l)	0,35±0,09 (21)	
TBG (mg/l)	29,9±6,3 (8)	20,8±4,2
$FT_4$ (pmol/l)	17,25±2,19 (8)	19,31±6,43
$FT_4$ /TSH	0,35±0,13 (8)	1,0±0,5

A táblázatban csak az eredetileg közölt számok szerepelnek. TSH: pajzsmirigy-serkentő hormon;  $T_4$ : tiroxin;  $T_3$ : trijód-tirozin;  $rT_3$ : reverz  $T_3$ ; TBG: tiroxin-kötő globulin;  $FT_4$ : szabad  $T_4$

ján, nem tudnak állást foglalni abban a kérdésben, hogy a szubklinikus hypothyreosisban – kardiovaszkuláris kockázat szempontjából – érdemes-e pajzsmirigyhormont adni. DS-ban – a fiatal korban – azonban ennél többről, a testi és szellemi fejlődés esetleges támogatásáról is szó van.

Anyai autoimmun pajzsmirigybetegségek gyermekekre vonatkozó khatásaival foglalkozó közlemény kommentárjában a set point kérdésével is foglalkoztam.<sup>59</sup> Fisher és mtsai szerint a TSH-elválasztás pajzsmirigyhormon-feedback általi „hangolásának” az érése a magzati életben olyan komplex folyamat, amely a set point folyamatos elmozdulásával jár és kiterjed a gyermek- és serdülőkorra.<sup>16</sup> Munkájukban a TSH-nak és FT<sub>4</sub>-nek egymáshoz való viszonyát (és hányadosukat) elemzik. Eszközül harmadik generációs TSH-és direkt dialízissel végzett FT<sub>4</sub>-meghatározások (felnőtt: 194 minta; gyermek: 313 minta; kezeletlen hypothyreoticus: 83 minta; kezeletlen hyperthyreoticus: 116 minta) eredményeit ábrázolják.

Az így kapott tartományon kívülre esnek a párnapos érett újszülöttek magas FT<sub>4</sub>- és TSH értékei, valamint a pajzsmirigyhormon-rezisztenciás esetek. A CH-al foglalkozva<sup>18</sup> azon eseteiket mutatják be, akiknek csak lassan vált működőképessé a feedback mechanizmusa (lassan normalizálódó TSH magas T<sub>4</sub>/FT<sub>4</sub> ellenére), mely konstellációt mi is tapasztaljuk.<sup>53</sup>

Fisher koncepciójának továbbgondolását azért tartottam időszerűnek,<sup>59</sup> mert bővült az e kategóriába sorolható kórformák listája. Nemrég elégtelenül kezelt gesztációs hyperthyreoticus betegek újszülötteinél átmeneti centrális CH kialakulását írták le.<sup>30</sup> Ilyenkor alacsony a TSH és a T<sub>4</sub>/FT<sub>4</sub> szint egyaránt. Feltehetően úgy jön létre, hogy a hyperthyreoticus anyai milióban szupprimálódó magzati TRH-TSH egység az újszülött/csecsemőkorban is alulműködik és elmarad a szükséges pajzsmirigyserkentés.<sup>30</sup> Közleményemben leírtam, hogy „a TSH/FT<sub>4</sub> hányados kóros változatainak organikus (többnyire genetikus) és funkcionális (főleg környezeti hatás) változatait feltételezhetjük: pajzsmirigyhormon-rezisztencia (mindkét paraméter magas), vagy organikus centrális kongenitális hypothyreosis (mindkét paraméter alacsony). A feedback set point érése késhet (funkcionális forma), mint az átmeneti hypertireotropinaemia (TSH magas, FT<sub>4</sub> normális, vagy akár emelkedett), vagy az előbb említett centrális kongenitális hypothyreosis az elégtelenül kezelt terhes Graves–Basedow (G-B) betegek gyermekei esetében (átmenetileg alacsony paraméterek)”. Ebbe a beosztásba jól elhelyezhetők a kis súlyú, éretlen újszülöttek alacsony paramétereikkel, továbbá a DS, emelkedett értékeivel.

Egy másik általam behatóan tanulmányozott terület az autoimmun pajzsmirigybetegségé. 1961 őszén kíséreltük meg először golyvás gyermekek vésavójában tireoglobulin-ellenanyag kimutatását.<sup>44</sup> Igen újszerű vizsgálatnak számítottak ezek akkori-

ban, hiszen a pajzsmirigy-ellenanyagok szerepének 1956 óta tulajdonítanak jelentőséget experimentális adatok alapján<sup>92</sup> és a humán patológiában.<sup>91</sup> Saját idevágó közleményeink megjelenésével<sup>44,80-83</sup> szinte egyidejűleg kezdett a téma ismertté válni a nemzetközi gyermekendokrinológiai szakirodalomban is.<sup>25,27,36,40</sup> Az 1960-as években a tireoglobulin-ellenes antitest kimutatására házilig előállított, igen specifikus, de kevésbé szenzitív szemikvantitatív precipitációs eljárást alkalmaztunk.<sup>44,80</sup> 1966-ban – még nem lévén szonográfás vizsgálat – így foglaltunk állást: „Leányoknál prepubertásban észlelt golyva esetén a Hashimotothyreoiditisre is kell gondolni, s ha a klinikai kép...” alapján felvethető a gyanú, „...akkor antithyreoid antitest-titer meghatározást kell végezni. Ennek pozitív volta tübiopsziás vizsgálatot indikálhat.”<sup>80</sup> Azóta a fő változás a diagnosztikus algoritmusban az, hogy a szonográfia került az első helyre, s a citológiát – gyermekek esetében – csak az UH-kép és szerológiai lelet ellentétes volta esetén szorgalmazzuk.<sup>65</sup>

Százötven vizsgálat alapján már első közleményünkben leírtuk az átmeneti pozitívitás jelenségét.<sup>80</sup> A későbbiekben 600-nál több antitestvizsgálat és 52 hisztológiai lelet birtokában – 28 strúmás eset kapcsán – megerősítettük az átmeneti pozitívitás létezését, miközben 12 thyreoiditises és 27 diabeteses gyermek esetében ismételtén csak pozitív eredményt kaptunk, és a strúmasok rendelkezésre álló hisztológiai leletei is alátámasztották a lymphocyter thyreoiditis fennállását.<sup>44,81-83</sup> Leírtuk továbbá, hogy jódihiányos, strúmás területen szignifikánsan gyakoribb a pozitívitás – graviditás alatt is, – mint golyvamentes vidéken élők között.<sup>44,82,83</sup> Ezekről akkoriban alig voltak szakirodalmi adatok, ma is kevés van.<sup>28,42,102</sup>

A nagyszámú antitestvizsgálatot dr. Szécsényi-Nagy Lászlónak köszönhetem, aki 1957 és 1976 között a Péterfy Sándor utcai Kórház Laboratóriumának vezetőjeként kiváló metodikai felkészültségével és együttműködő-készségével mindig segítségemre volt.

A G-B-kór legspecifikusabb rutintesztjének ma a TSH-receptor elleni antitestek (TRAb) kimutatását tartják. Ehhez képest a gyermekendokrinológiai irodalomban alig találkozunk említésével, értékelésével. Ha található a gyermek- és serdülőkori G-B-vel foglalkozó munkákban a TRAb-re utalás, akkor Foley és mtsai 1987-ben publikált dolgozatára hivatkoznak,<sup>20</sup> pedig egy évvel korábban van egy másik is.<sup>4</sup> Tapasztalatgyűjtésünk 1983-ban úgy kezdődött, hogy az Európában általánosan alkalmazott TRAK-teszt kidolgozója, Rees Smith referátumot tartott Budapesten az európai gyermekendokrinológiai kongresszuson<sup>87</sup> és magával vitte Cardiffba néhány fagyaszta tárolt, pozitívitásra gyanús mintánkat. A hosszabb-rövidebb tárolási és a meghatározásig eltelt idő elég volt ahhoz, hogy az eredmények megérkezéséig öt gyermek esetében a definitív kezelést (műtét) mellett határozzunk, belátva, hogy a tartós gyógyszeres kezelés nem eléggé eredményes.<sup>78,79</sup> Utóbb

kiderült, hogy ennek az ötnek volt a legmagasabb a TRAb-értéke. Bizonyára ez a tapasztalat is befolyásolt abban, hogy korán bevezettük a tesztet a viszonylag nagy számú G-B-kóros betegünk vizsgálatmencébe.

Az 1980-as évek végétől egyre nagyobb számú TRAb-eredmény alapján számolhattunk be tapasztalatainkról. Tokiói pajzsmirigy-kongresszuson 86 gyermek 247 mintáját elemezve a TRAb felezési idejét 14 sorozatmérés alapján 10 hónapban határoztuk meg, de beszámoltunk azokról az esetekről is, amikor hosszú ideig alig változott a TRAb-szint a gyógyszeres kezelés alatt. A betegség kezdetén, hat héten belül ismételve a meghatározást, a TRAb-szint szignifikáns emelkedését ( $p < 0,05$ ) mutattuk ki 9 eset kapcsán. A 20 negatívra vált betegünk közül 12 recidivált 2–7 év követés alatt.<sup>50</sup>

Két németországi beszámolómban<sup>52,62</sup> már 424, majd 860 eredmény alapján bizonyíthatónak ítéltük, hogy az alacsony kezdeti TRAb-szint, valamint a gyorsabb felezési idejű trend az ismételt vizsgálatok során a remisszió jobb reményével kecsegtet. A nagyobb anyagban (24 sorozatvizsgálat) rövidebb volt a felezési idő (6,8 hó). Egyéb paraméterekkel keresve a TRAb korrelációját, azt a legmagasabbnak az ATPO-val, illetve a  $T_3$ -szinttel találtuk.

Később 1500 vizsgálatról részletesen beszámolva<sup>55</sup> meg lehetett erősíteni, hogy nem kevés a „mozdulatlan”, sőt emelkedő TRAb-görbelefutás. 115 gyermek sorozatosan elvégzett tesztje alapján hatféle típusba volt besorolható; 32% a TRAb szempontjából a gyógyszeres kezelésre nem vagy nem elfogadhatóan reagálnak bizonyult. Ők előbb-utóbb definitív ellátásban részesültek, ami esetünkben műtét, a nemzetközi gyakorlatban gyakran radiojód-kezelés.<sup>90</sup> A műtét után sorozatosan végzett meghatározásaink azt is megerősítették, hogy valóban indokolt a pajzsmirigy „near total” eltávolítása, mert műtét után a betegek magas TRAb-szintje egy éven belül csak 20%-ban normalizálódott.

Nagyszámú G-B-betegünk lehetővé tette, hogy a szuperszenzitív TSH assay előtt náluk rutinszerűen elvégzett TRH-tesztben a prolaktinszint alakulását is tanulmányozzuk.<sup>48,64</sup> A TSH-emelkedéssel nem válaszoló 18 beteg közül 9 nem adott prolaktinválaszt ( $\Delta = 4,1$  mIU/l; a válaszolóké: 579,9 mIU/l) sem. A nem válaszolóknak szignifikánsan magasabb volt a  $T_3$ -,  $T_4$ - és  $FT_4$ -szintje ( $p < 0,01$ ). Megállapíthattuk, hogy juvenilis G-B-ban a TSH-szuppresszióhoz lényegesen alacsonyabb pajzsmirigyhormon-szint elegendő, mint a prolaktinéhoz.

Végül a G-B-kórral kapcsolatos egyedülálló terápiás megoldásról pár adat. 1995-ben terhesség alatt elhatalmasodó (és elégtelenül kezelt) G-B-beteg anya egyhetes újszülöttjét thyreotoxicus állapotban hozták osztályunkra. Az újszülött súlyos állapotán kívül részben a körelőzmény, részben a már 1 cm átmérőjűvé csökkent nagykutacs miatt az állapotot

magzati életben kezdődőnek feltételeztük. Az igen magas hormonszintek mellett a TRAb-érték is szokatlanul nagy, 78%-os volt.<sup>69</sup> A szokásos antithyreoid kezelés bevezetése mellett gyors hatású beavatkozással szándékoztunk megoldani a helyzetet. Erre a nagy adagú jódadás az irodalmi ajánlat,<sup>3</sup> ami nem számol ilyen magas TRAb-értékkel. A jód gátló hatása ugyanis 2 hét körül ellenkezőjére fordulhat („jód-átcsapás”; „iodide escape”). Az anyai eredetű TRAb ilyen magas szintje viszont kérdéses, hogy „lecseng-e” addig. Ezért immunológiai konzílium után – egyéb súlyos újszülöttkori immunológiai kórképek (pl. immunthrombocytopenia) analógiájára – immunglobulin vénás adására (1. és 4. kezelési napon 1-1 g Intraglobin F) szántuk el magunkat. Fokozatos, gyors klinikai javulás mellett pajzsmirigyhormon-paraméterei hat nap után a normális tartományban voltak ( $T_3$  6,0 ng/ml-ről  $\rightarrow$  2,05 ng/ml-re, a  $T_4$  23,3  $\mu$ g/dl-ről  $\rightarrow$  11,9  $\mu$ g/dl-re csökkent), aminek megfelelően klinikailag is teljesen megnyugodott. Még hetekig kapta a kis adagú Metothyrint, és fokozatosan csökkentve hagytuk ki. A csecsemő állapotának a tapasztalt rövid idő alatti rendeződését mindenképpen IgG-hatásnak tartjuk.<sup>69</sup>

Beavatkozásunkat követően örömmel olvastuk a *Volpé-csoport* állatkísérletes közlését arról, hogy a humán immunglobulin súlyos, kombinált immunhiányos (SCID) egerekbe beültetett Graves-pajzsmirigyszövetből gátolta a hormonkiáramlást.<sup>88</sup> Ők magyarázatul felvetették – többek között – az autoantitest-neutralizáció lehetőségét. Jól fejlődő betegünk hosszú távú megfigyelése bizonyítja, hogy a koponya korai elcsontosodását sikerült megelőznünk, miközben semmilyen immunológiai károsodás nem történt.

A „pajzsmirigy-tudomány” már idézett, legutóbbi összefoglalója a legnagyobb teret a pajzsmirigy-rák témájának szánta, hivatkozva a közlemények áradatára.<sup>89</sup> Ebben bizonyosan szerepet játszik a csernobili történet is. Megvizsgáltam a pajzsmirigy-rák gyakoriságának hazai alakulását Csernobil óta gyermek- és ifjúkorban.<sup>56,57</sup> A nagy valószínűséggel teljes körűnek tekinthető adatgyűjtés eredménye szerint a pajzsmirigy-rák előfordulása e korcsoportban két 8 éves periódusban (1986–1993; 1994–2001) szignifikánsan ( $p < 0,01$ ) különbözött: 18, illetve 33 igazolt esetet találtam. Ha azt is analizáljuk, hogy az életkor, nemek aránya, szövettani diagnózis, klinikai agresszivitás szerint a nem sugár okozta, ún. sporadikus formára, illetve az ettől eltérő, sugárártalom miatti változatra jellemző kép található eseteinkben, akkor a sporadikus pajzsmirigy-rák előfordulásának gyakoribbá válását valószínűsíthetjük, amit egyébként világ-szerte regisztrálnak.<sup>56</sup>

Visszatekintésemben csak a pajzsmirigyvel kapcsolatos megfigyeléseim néhány példáját igyekeztem bemutatni. Ahogyan 1978-ban az OCsGyl pajzsmirigy-munkacsoportja – vezetésemmel – endokri-

lógiai munkacsoporttá bővült, saját endokrinológiai érdeklődésem is szélesedett<sup>54</sup> a hypothalamo-hypophyser regulációtól (pl. 47. irodalom) a növekedési zavarokig (pl. 49., 75., 84. irodalmak), a pubertástól (pl. 58., 77. irodalom) a csontanyagcseréig (pl. 60., 70., 94. irodalmak). Törekvéseimben számos kiváló partnerre,<sup>19,51,85</sup> és még több együttműködő munkatársra találtam, akiknek itt is kifejezem köszönetemet. Nagy örömöm, hogy közülük többen is egyre szélesedő körben folytatják a gyermekendokrinológia művelését.

## Irodalom

- Alm J, Larson A, Zetterström R: Congenital hypothyroidism in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1978; **67**: 1-3.
- Andréka B, Háfenscher I, Petrovicz É, Méhes K: A győri újszülöttek hypothyreosis szűrővizsgálata. *Orv Hetil* 1981; **122**: 1391-1393.
- Brown RS, Huang S: The thyroid and its disorders. In: Brook C, Clayton P, Brown R (eds): *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Blackwell Publishing, 2005; **239-241**.
- Brown RS, Kertiles LP, Rosenfield C, Kleinmann RE, Crigler JF: Thyrotropin-receptor autoantibodies in children and young adults with Graves' disease. *Am J Dis Child* 1986; **140**: 238-241.
- Bunivicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange Jr AJ: Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; **340**: 424-429.
- Burrow GN, Dussault JH (eds): *Neonatal thyroid screening*. Raven Press, New York, 1980.
- Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, Balsamo A, Bal M, Gualandi S: Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics* 2003; **111**: 1055-1060.
- Delange F, Beckers C, Höfer R, König MP, Monaco F: Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. In: Burrow GN, Dussault JH (eds): *Neonatal thyroid screening*. Raven Press, New York, 1980; **107**.
- Delange F, Fisher DA, Glinoer D (eds): *Research in congenital hypothyroidism*. Plenum Press, New York-London, 1989; **1-367**.
- Domenech-Torné FM, Hahn K, Roca I (eds): *1st European Symposium on pediatric nuclear medicine*. Barcelona, 1992; **1-276**.
- Dussault JH, Laberge C: Thyroxin (T4) determination in dried blood by radioimmunoassay. A screening method for neonatal hypothyroidism? *Union Med Can* 1973; **102**: 2062-2064.
- Escobar-Monreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Monreale de Escobar G: Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomised rats. *J Clin Invest* 1995; **96**: 2828-2838.
- Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH: Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987; **316**: 764-770.
- Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, Klein AH, LaFranchi S: Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979; **94**: 700-705.
- Fisher DA, Dussault JH, Sack J, Chopra IJ: Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man, sheep, and rat. *Rec Progr Horm Res* 1977; **33**: 59-116.
- Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB: Maturation of human hypothalamo-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid* 2000; **10**: 229-234.
- Fisher D, Oddie TH: Neonatal thyroidal hyperactivity: A response to cooling. *Am J Dis Child* 1964; **107**: 574-581.
- Fisher DA, Schoen EJ, LaFranchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI, Goshi JH: The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2722-2727.
- Foley Jr TP, Péter F: Thyroid. In: Hochberg Z (ed): *Practical algorithms in pediatric endocrinology*. Karger, Basel, 1999; **74-91**; 2nd revised ed. Karger, Basel, 2007; **76-93**.
- Foley TP Jr, White C, New A: Juvenile Graves' disease: usefulness and limitations of thyrotropin receptor antibody determinations. *J Pediatr* 1987; **110**: 378-386.
- Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, Richman R, Post EM, David R: Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 1984; **104**: 545-549.
- Földes J: Újabb szempontok a hypothyreosis kezelésében. *Magy Belorv Arch* 2007; **60**: 129-134.
- Freedberg AS, Hamolsky MW, Stein M: The thyroid hormone-plasma protein complex in man. II. A new *in vitro* method for study of uptake of labelled hormonal components by human erythrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1957; **17**: 33-43.
- Giuliani C, Noguchi Y, Harti N, Napolitano G, Tatone D, Bucci I, Piantelli M, Monaco F, Kohn LD: The flavonoid quercetin regulates growth and gene expression in rat FRTL-5 thyroid cells. *Endocrinology* 2008; **149**: 84-92.
- Greenberg AH, Czernichow P, Hung W, Shelley W, Winship T, Blizzard RM: Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis: clinical, laboratory and histological correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; **30**: 293-301.
- Gruneiro de Papendieck L, Chiesa A, Bastida MG, Alonso G, Finkelstein G, Heinrich JJ: Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; **15**: 1543-1548.
- Hahn HB, Hayles AB, Woolner LB: Lymphocytic thyroiditis in children. *J Pediatr* 1965; **66**: 73-78.
- Hjort T, Pederson GT: Thyroid antibodies and "thyroglobulin" in the serum in pregnant and parturient women and in newborn infants. *Lancet* 1962; **II**: 259-263.

29. **Jeney E, Péter F, Kertész L, ifj. Jeney A, Medveczky L:** Experimente über die strumigene Wirkung der Flavonfarbstoffe. *J Hyg Epid Microbiol and Immunol* 1962; **6:** 230-235.; *Kísérl Orvostud* 1963; **15:** 497-502.
30. **Kempers MJE, Van Tijn DA, van Trotsenburg ASP, de Vijlder JJM, Wiedijk BM, Vulsma T:** Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88:** 5851-5857.
31. **Kertész L, Péter F:** Unsere Erfahrungen über die *in vitro* Radiojodprobe zur Schilddrüsendiagnostik. *Radiobiol Radiother* 1963; **4:** 567-573.; *Kísérl Orvostud* 1963; **15:** 497-502.
32. **Klein AH, Meltzer S, Kenny FM:** Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972; **81:** 912-915.
33. **Konings CH, van Trotsenburg AS, Ris-Stalpers C, Vulsma T, Wiedijk BM, de Vijlder JJ:** Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; **144:** 1-4.
34. **Kulin L:** Eine neuartige Auffassung der Pathogenese der Säuglingsatrophie und die daraus abgeleitete Therapie. *Ann paediat (Basel)* 1953; **181:** 320-326.
35. **Larsen PR:** Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N Engl J Med* 1982; **306:** 23-32.
36. **Ling SM, Kaplan SA, Weitzman JJ, Reed GB, Costin G, Landing BH:** Euthyroid goiters in children: Correlation of needle biopsy with other clinical and laboratory findings in chronic lymphocytic thyroiditis and simple goiter. *Pediatrics* 1969; **44:** 695-708.
37. **Meyerovitch J, Sherl M, Antebi F, Hochberg Z:** Loss of TSH set points in Down syndrome. (Abstr.) *Horm Res* 2007; **68(Suppl 1):** 23.
38. **Mincey EK, Thorson SC, Brown IL:** A new in-vitro blood test for determining thyroid status: the effective thyroxine ratio. *Clin Biochem* 1971; **4:** 216-221.
39. **Muzsnai Á:** A hormon substitutio optimalizálásának néhány szempontja kongenitális hypothyreosisban. Kandidátusi értekezés. Budapest, 1991; **1-120.**
40. **Nilsson LR, Doniach D:** Autoimmune thyroiditis in children and adolescents. I Clinical studies. *Acta paediat scand* 1964; **53:** 255-268.
41. **Noble SE, Leyland K, Findlay CA, Clark CE, Redfern J, Mackenzie JM, Girdwood RW, Donaldson MD:** School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. *Arch Dis Child* 2000; **82:** 27-31.
42. **Parker RH, Beierwites WH:** Thyroid antibodies during pregnancy and in the the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; **21:** 792-798.
43. **Péter F:** A pubertáskori golyva mai szemlélete. *Gyermekgyógyászat* 1967; **18:** 466-469.
44. **Péter F:** Egyes környezeti tényezők pajzsmirigyre kifejtett hatásainak vizsgálata a csecsemő- és gyermekkorban. Kandidátusi értekezés. Debrecen, 1970; **1-219.**
45. **Péter F:** Pajzsmirigybetegségekben szenvedő gyermekek területi ellátása. *Magy Pediat* 1972; **6:** 355-359.
46. **Péter F:** Hypothyreose Screening bei Neugeborenen. Abstr. Intern Symp on Neonat Screening, Szeged, 1978. *Magy Pediat* 1978; **12:** 17-18.
47. **Péter F:** Hypothalamikus hormonok a gyermekkorban. Doktori értekezés. Budapest, 1985; **1-150.**
48. **Péter F:** Juvenile thyrotoxicosis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; (**Suppl 279**): 361-366.
49. **Péter F:** Resistance to growth hormone therapy. In: Laron Z, Butenandt O, Raiti S (eds): *Clinical use of growth hormone*. Karger, Basel, 1987; **164-171.**
50. **Péter F:** Measurement of TSH receptor autoantibodies (TRAb) in children with hyperthyroidism. In: Nagataki S, Torizuka K (eds): *The thyroid 1988*. Excerpta Medica. Amsterdam-New York-Oxford, 1988; **167-170.**
51. **Péter F (szerk):** A magyarországi jódellátottság és konzekvenciái. OOI-BgyK. Budapest, 1993/94; **1-95.**
52. **Péter F:** Besonderheiten der Therapie der Hyperthyreose im Kindesalter. In: Reinwein D, Weinheimer B (Hrsg): *Therapie der Hyperthyreose*. De Gruyter, Berlin-New York, 1994; **S 267-276.**
53. **Péter F:** A pajzsmirigyhormon-háztartás zavarai. In: Péter F (szerk): *Gyermek-endokrinológia algoritmusokkal*. Springer, Budapest-Berlin-Heidelberg etc, 1995; **98.**
54. **Péter F (szerk):** *Gyermekendokrinológia algoritmusokkal*. Springer. Budapest-Berlin-Heidelberg etc. 1995; **1-304.**
55. **Péter F:** Hyperthyroidism and puberty. In: Pinchera A, Mann K, Hostalek U (eds). *The thyroid and age*. Schattauer, Stuttgart-New York, 1998; **179-190.**
56. **Péter F:** A gyermekkori pajzsmirigybetegségek előfordulása hazánkban. *Orv Hetil* 2002; **143:** 2867-2873.
57. **Péter F:** Differentiated thyroid carcinoma in Hungarian children since the Chernobyl accident; a retrospective national survey. (Abstr) *Ann Meet Europ Thyroid Assoc Edinburgh*, 2003; **146.**
58. **Péter F:** Sex steroid replacement during and after the induction of puberty. *Growth Hormone & IGF Res* 2003; **13:** S 136-142.
59. **Péter F:** Thyroid dysfunction in the offspring of mothers with autoimmune thyroid diseases. *Acta Paediatrica (Stockholm)* 2005; **94:** 1008-1010.
60. **Péter F:** A csont ásványianyag-tartalmának alakulása gyermek- és ifjúkorban. *Gyermekgyógyászat* 2006; **57:** 509-516.
61. **Péter F, Blatniczky L, Breyer H:** About the form and replacement dose of thyroid hormones in the treatment of congenital hypothyroidism (CH). In: Delange F, Fisher DA, Glinoe D (eds): *Research in congenital hypothyroidism*. Plenum Press, New York-London, 1989; **338.**
62. **Péter F, Blatniczky L, Breyer H:** Basedow-Rezidiv-Marker im Kindes- und Jugendalter. In: Börner W, Weinheimer B (Hrsg): *Primäre Diagnostik und Verlaufskontrolle der Struma*. De Gruyter, Berlin-New York, 1991; **S 333-338.**
63. **Péter F, Blatniczky L, Kovács L, Tar A:** Experience with neonatal screening for congenital hypothyroidism in Hungary. *Experiment Endocrinol* 1989; **23:** 143-151.
64. **Péter F, Breyer H:** Different prolactin responses to thyrotropin releasing hormone in juvenile Graves' disease. *Neuroendocrinol Letters* 1986; **8:** 9-14.

65. Péter F, Foley TP Jr: Juvenile hypothyroidism. In: Hochberg Z (ed): Practical algorithms in pediatric endocrinology. 2<sup>nd</sup>, rev. edit., Karger, Basel, 2007; 78-79.
66. Péter F, Halász G, Kirilina S, Blatniczky L: Hypothyroid type FT4/TSH ratio in mongolism. (Abstr.) 22<sup>nd</sup> Ann Meet Europ Soc Paediat Endocrinol, Budapest, 1983; 125.; *Pediat Res* 1983; 18: 118.
67. Péter F, Ilyés I, Kecskés J: Effective thyroxine ratio in newborn infants during exchange transfusion. *Acta Paediat Hung* 1977; 18: 311-314.; *Orv Hetil* 1976; 117: 591-592.
68. Péter F, Jeney A: A vérjódfrakciók (speciell az anorganikus jód) meghatározására alkalmas Demeczky-Szabó és Erich Klein-féle ultramikro-módszerek összehasonlító tanulmányozása. Debrecen, Díjnyertes pályamunka, 1955/56; 1-25.
69. Péter F, Kalmár Á, Kucsera R, Muzsnai Á: Human immunoglobulin therapy in serious neonatal Graves disease. Long term (9 yrs) follow up. *Horm Res* 2005; 64 (Suppl 1): 249-250.
70. Péter F, Kántor I, Blatniczky L, Micskey É, Viola S, György I, Muzsnai Á: Radial bone mineral density (BMD) in Hungarian children and adolescents. In: Schönau, E (ed): Paediatric osteology. Elsevier Science, Amsterdam etc, 1996; 83-96.
71. Péter F, Kertész L: Untersuchungen mit dem Hamolsky-Test. I. Verwendung des Hamolsky-Tests in der Kinderheilkunde. *M Schr Kinderheilk* 1964; 112: 60-61.; *Gyermekgyógyászat* 1964; 15: 56-59.
72. Péter F, Kertész L, Szerdahelyi F: Probleme und Ergebnisse der Schilddrüsendiagnostik mit Radiojod im Säuglings- und Kindesalter. *Radiobiol Radiother* 1961; 2: 165-168.; *Orsz Atomenerg Biz Izotópalk Szakbiz Kiadvány* 1962; 3: 83-89.
73. Péter F, Kertész L, Szerdahelyi F: Der Einfluss des Klimamilieus auf dem Jod-Stoffwechsel des atrophischen Säuglings. *M Schr Kinderheilk* 1963; 111: 14-17.
74. Péter F, Kovács L, Blatniczky L: Erste Ergebnisse des Nationalprogrammes für Hypothyreose Screening in Ungarn. *Exp Clin Endocr* 1985; 86: 94-95.
75. Péter F, Kovács I, Szabó B: Emberi növekedési hormonál szerzett diagnosztikai és terapiás tapasztalataink. *Gyermekgyógyászat* 1970; 21: 86-91.
76. Péter F, Lampé L, Asztalos M: Untersuchungen mit dem Hamolsky-Test. II Beiträge zum Studium der Schilddrüsentätigkeit bei Neugeborenen. *M Schr Kinderheilk* 1964; 112: 62-64.; *Orv Hetil* 1964; 105: 1128-1130.
77. Péter F, Muzsnai Á, Blatniczky L, Tar A: Constitutional advance of (growth and) puberty. Definition; potential improvement of final height (FH). (Abstr) 5<sup>th</sup> Intern Conf on the Control of the Onset of Puberty. Liege, 1999; 71.
78. Péter F, Rees Smith B, Blatniczky L: Comparative study on diagnostic and prognostic value of FT4 level, TRH test and TSH receptor binding assay in Graves' disease (GD). (Abstr) *Pediat Res* 1984; 18: 1223.
79. Péter F, Rees Smith B: TSH-receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease (GD). (Abstr) *J Endocrinol Invest* 1986; 9(Suppl 3): 115.
80. Péter F, Szécsényi-Nagy L, Szombathy G: Immunthyreoiditis a gyermekkorban. *Orv Hetil* 1966; 107: 487-490.
81. Péter F, Szécsényi-Nagy L: Die Bedeutung der Schilddrüsenantikörper im Säuglings- und Kindesalter. In: Klein E (Herausg): Die Pathogenese des Diabetes mellitus. Die endokrine Regulation des Fettstoffwechsels. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1967; 343-346.
82. Péter F, Szécsényi-Nagy L, Szombathy G, Bánfi J: Immunopathological studies of thyroid disorders in childhood. *Acta paediat scand* 1969; 58: 199-200.
83. Péter F, Szécsényi-Nagy L, Krasznai G: Die Häufigkeit von chronischer lymphocytärer Thyreoiditis in Ost-Ungarn. Proc. of XIII. Intern Congr Paediat 1971; 8: 245-250.; *Gyermekgyógyászat* 1971; 22: 521-525.
84. Péter F, Tar A, Muzsnai Á: Növekedési hormon elválasztását serkentő hormon alkalmazása növekedési hormonhiány kezelésében. *Gyermekgyógyászat* 2007; 58: 84-88.
85. Péter F, Wiersinga W, Hostalek U (eds): The thyroid and environment. Schattauer, Stuttgart-New York, 2000; 1-383.
86. Raiti S, News G: Cretinism: Early diagnosis and its relation to mental prognosis. *Arch Dis Child* 1971; 46: 692-694.
87. Rees Smith B: Immunoendocrinological aspects of the TSH receptor. 22<sup>nd</sup> Ann Meet Europ Soc Paediat Endocrinol Budapest, 1983.
88. Resetkova E, Kawai K, Volpé R: Administration of normal human immunoglobulins (hIgs) inhibited thyroid function and humoral responses from Graves' tissues xenografted into severe combined immunodeficient (SCID) mice. (Abstr) *Thyroid* 1996; 6(Suppl 1): S2.
89. Ridgway EC, Tomer Y, McLachlan SM: Update in thyroidology. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3755-3761.
90. Rivkees SA, Dinauer C: An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 797-800.
91. Roitt IM, Doniach D, Campbell RN, Hudson RV: Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter). *Lancet* 1956; 2: 820-821.
92. Rose NR, Witebsky E: Studies in organ specificity. Changes in the thyroid gland of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J Immunol* 1956; 76: 417-427.
93. Roy Berg W: Mongolism (Down's syndrome). In: Gardner LI (ed): Endocrine and genetic diseases of childhood. Saunders, Philadelphia-London, 1969; 608-631.
94. Schönau E, Saggese G, Péter F, Baroncelli GI, Shaw NJ, Crabtree NJ, Zadik Z, Neu CM, Noordam C, Radetti G, Hochberg Z: From bone biology to bone analysis. *Horm Res* 2004; 61: 257-269.
95. Sharav T, Collins Jr RM, Baab PJ: Growth studies in infants and children with Down's syndrome and elevated levels of thyrotropin. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1302-1306.
96. Straub J: Adatok a golyva jódhiányelméletének helyességéhez. In: Verzár F (szerk): A Magyar Biológiai Kutatóintézet II. osztályának munkáiból. 1931; 4: 1-5.
97. Tennenbaum D, Munsch T, Juif MH, Danvergne M, Touzery C, Pelletier JL, Nivelon JL, Pierson M: Traitement de l'hypothyroïdie neonatale. *Arch Fr Pediatr* 1986; 43: 607-609.

98. **Tonacchera M, Perri A, De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Banco ME, Corrias A, Bellone J, Tosi MT, Vitti P, Martino E, Pincera A, Chiovato L:** TSH receptor and Gs(alpha) genetic analysis in children with Down's syndrome and subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2003; **26:** 997-1000.
99. **van Trotsenburg ASP, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJM:** Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88:** 1512-1515.
100. **van Trotsenburg ASP, Vulsma T, Rutgers van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JCD, Heymans HSA, Tijssen JGP, de Vijlder JJM:** The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90:** 3304-3311.
101. **Van Vliet G:** How often should we screen children with Down's syndrome for hypothyroidism? *Arch Dis Child* 2005; **90:** 557-558.
102. **Weetman AP:** The thyroid autoimmunity in children and adolescents. In: Krassas GE, Rivkees SA, Kiess W: *Diseases of the thyroid in childhood and adolescence*. Karger, Basel 2007; **104-117**.
103. **WHO:** Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3<sup>rd</sup> ed. WHO, Geneva, 2007; **68**.
104. **Winter J, Eberlein WR, Bongiovanni AM:** The relationship of juvenile hypothyroidism to chronic lymphocytic thyroiditis. *J Pediatr* 1966; **69:** 709-718.

Levelezési cím: Dr. Péter Ferenc

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai Budai Gyermekkorház  
Rendelőintézet Telephely  
1023 Budapest, Bolyai u. 9.  
E-mail: peter\_f@budaigyk.hu

## A Belgyógyászati Szakmai Kollégium

2008. március 12-i ülésén

- Borsod–Abaúj–Zemplén Megyei Kórház,  
I. Belgyógyászat Kardiológiai Osztály
- Pest Megyei Flór Ferenc Kórház,  
I. Belgyógyászat Sürgősségi Osztály  
II. Belgyógyászat Angiológiai Osztály  
III. Belgyógyászat Kardiológiai Osztály  
IV. Belgyógyászat Gasztroenterológiai Osztály  
V. Belgyógyászat Lipidológiai Osztály

Dr. Csapó Kálmán  
Dr. Andrassy Péter

Dr. Ferenczy Tamás  
Dr. Pécsvárady Zsolt  
Dr. Medvegy Mihály  
Dr. Péter Zoltán  
Dr. Simonyi Gábor

2008. április 23-i ülésén

- Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika  
klinika igazgatói  
Geriatríai Tanszéki Csoport tanszéki csoportvezető
- Debreceni Kenézy Kórház–Rendelőintézet Egészségügyi Szolgáltató Kft.,  
Belgyógyászati Osztály

Dr. Szathmári Miklós  
Dr. Kiss István

Dr. Bodnár Zoltán

pályázókat ajánlotta osztályvezető főorvosi, klinika igazgatói, illetve tanszéki csoportvezetői kinevezésre.

*Dr. Romics László*



## A TESZTOSZTERON-SZINTEK MÉRÉSE ÉS ELLENŐRZÉSE: TÖREKVÉSEK A BIOLÓGIAILAG AKTÍV FRAKCIÓ MEGHATÁROZÁSÁRA

Dr. Toldy Erzsébet,<sup>(1,2)</sup> Dr. Lócsei Zoltán,<sup>(3)</sup> Dr. Kovács L. Gábor<sup>(4)</sup>

(1) Pécsi Tudományegyetem, ETK, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszék, Szombathelyi Képzési Központ, Szombathely

(2) Vas Megyei Markusovszky Kórház Non-profit Zrt., Központi Laboratórium, Szombathely

(3) Vas Megyei Markusovszky Kórház Non-profit Zrt., Általános Belgyógyászati Osztály, Szombathely

(4) Pécsi Tudományegyetem AOK, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A plazmában keringő összes tesztoszteron (TT) szintje férfiakban közel hússzor, a szabad tesztoszteron (fT) negyvenszer magasabb, mint a nőkben. Ez a nagyságrendbeli eltérés lehet az egyik oka annak, hogy a TT-szintek méréséhez alkalmazott immunológiai alapú mérőeljárások (immunoassay; IA) többnyire az alacsonyabb mérési tartományban pontatlanok. Napjainkban egyre több tanulmány jelenik meg a nők elégtelen androgénszokréciónak adódó szindrómákról. Ezeknek a kórképeknek a diagnosztikája és az androgénpótlás monitorozása feltételezi a nagyon alacsony (<0,6 nmol/l) TT-szintek pontos meghatározását is. A plazmában mért TT-szint nem a biológiailag hasznosítható frakcióról ad információt, mert jelentős része specifikus és aspecifikus kötőfehérjékhez kapcsolva kering. Az összes keringésben jelen levő formának csak 2–3%-a az fT. Mindemellett, a szexhormont kötő globulinnak (SHBG) a hormonhatás kifejtésében is kulcsfontosságú a szerepe. A szerzők áttekintést adnak az androgének, illetve a tesztoszteron (T) keletkezéséről, szokréciónak. Kitérnek a szérum TT-, fT- és SHBG-szintje meghatározásának laboratóriumi lehetőségeire. Közleményükkel felhívják a figyelmet arra, hogy az fT rutinszerű mérése nem megoldott, és a számítható biológiailag aktív tesztoszteron (BA-T) klinikai relevanciája sokkal nagyobb, mint a gyakran félrevezető TT-eredményé.

**Kulcsszavak:** immunoassay, mérési bizonytalanság, összes keringő és biológiailag aktív tesztoszteron szint, SHBG, albumin

Toldy E, Lócsei Z, Kovács LG: DETERMINATION AND VALIDATION OF TESTOSTERONE LEVELS: EFFORTS FOR MEASURING THE BIOLOGICALLY ACTIVE FRACTION

**SUMMARY:** Circulating levels of total testosterone (TT) in the plasma of human males are 20-fold, those of free testosterone (fT) about 40-fold higher than the corresponding levels in females. This large difference may be one of the reasons why the immunoassay methods measuring TT are inaccurate in the low range. On the other hand, increasing number of publications indicate the clinical significance of insufficient androgen secretion in females. The diagnosis of these diseases as well monitoring of androgen replacement therapy require the exact measurement of circulating TT levels in low ranges (<0.6 nmol/l). Plasma level of TT does not provide reliable information about the bioavailable T, since a large proportion of this hormone is bound – with either specific or non-specific binding mechanisms – to various circulating proteins. The fT represents not more than 2–3% of TT. In addition, the sex hormone binding globulin (SHBG) has an important key role in mediating the action of T on T-sensitive cells. The authors of this review give an overview of synthesis and secretion of androgen hormones, including T. They discuss laboratory methods of the measurement of TT, fT and SHBG, and call the attention on the fact that the routine measurement of fT has remained unresolved. The clinical relevance of the calculated level of biologically active testosterone (BA-T) seems to be much better than that of TT.

**Key words:** immunoassay, uncertainty, total versus biologically active testosterone, SHBG, albumin

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 159–165.

**A tesztoszteron (T)-szint meghatározásának klinikai indikációi**

A klinikai gyakorlatban a T-szint mérésének legfőbb indikációit nőkben a különböző hyperandroge-

nizmussal járó kórképek, mint a policisztás ovárium szindróma (PCOS), kongenitális adrenális hyperplasia, (CAH), androgéntermelő tumor, alopecia, acne, infertilitás képezik. Napjainkban egyre több tanulmány jelenik meg a nők elégtelen androgénszokréciónak adódó szindrómákról. Ezeknek a kórképeknek a diagnosztikája és az androgénpótlás monitorozása feltételezi a nagyon alacsony (<0,6 nmol/l) TT-szintek pontos meghatározását is. A plazmában mért TT-szint nem a biológiailag hasznosítható frakcióról ad információt, mert jelentős része specifikus és aspecifikus kötőfehérjékhez kapcsolva kering. Az összes keringésben jelen levő formának csak 2–3%-a az fT. Mindemellett, a szexhormont kötő globulinnak (SHBG) a hormonhatás kifejtésében is kulcsfontosságú a szerepe. A szerzők áttekintést adnak az androgének, illetve a tesztoszteron (T) keletkezéséről, szokréciónak. Kitérnek a szérum TT-, fT- és SHBG-szintje meghatározásának laboratóriumi lehetőségeire. Közleményükkel felhívják a figyelmet arra, hogy az fT rutinszerű mérése nem megoldott, és a számítható biológiailag aktív tesztoszteron (BA-T) klinikai relevanciája sokkal nagyobb, mint a gyakran félrevezető TT-eredményé.

ójából adódó szindrómákról is, de ennek jelentősége még nem bizonyított.<sup>19</sup>

Férfiakban a T meghatározását indokoló állapotok közül T-t termelő tumorban és androgénrezisztenciában nagyobb, primer vagy szekunder hypogonadismusban alacsonyabb T-értékek mérhetők.

### A tesztoszteron (T) keletkezése, szekréciója

Pubertáskorig a T-szint alacsony és a TT (<0,2–0,7 nmol/l; <0,05–0,2 ng/ml) a plazmából pontatlanul mérhető. A T szintje a pubertás elérésével fokozatosan emelkedik. Fiúkban, ha a here térfogata eléri a 4 ml-t, már mérhető az értéke, majd később, a Tanner 2.-3. stádiumban a 0,7–8 nmol/l (0,2–2,4 ng/ml) tartományba esik. A kamaszkor végén a TT mennyisége eléri a felnőtt referenciaértékeket. Egészséges férfiak TT-szintje megközelítőleg 10–35 nmol/l (3–10 ng/ml), a nőké 0,6–2,5 nmol/l (0,2–0,7 ng/ml). Az androgének keletkezésének helye (mellékvesekéreg, gonádok) és biokémiai útvonala (1. ábra) lényegében azonos a két nemből. A különbség a T átalakulásának irányában és sebességében, illetve keletkezésének mennyiségében van. A T keletkezése a mellékvesekéregben és a here Leydig-sejtjeiben azonos biokémiai úton halad a koleszterinből az androsztendion (AND) keletkezéséig. Ezenkívül a herében képződik még T a dehidroepiandroszteron (DHEA) átalakulásával keletkező AND-ból és az androsztendiolból is.<sup>12</sup>

A T-elválasztás szabályozásában a gonadotropinok (luteinizáló hormon, LH; humán koriongonadotro-

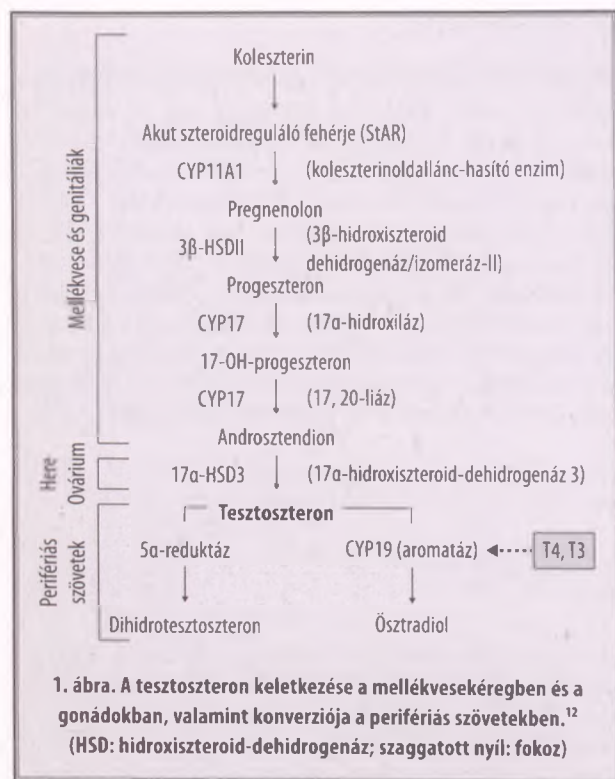
pin, hCG) játszanak fontos szerepet. Leírtak ezenkívül parakrin és endokrin kontrollmechanizmusokat is, így tesztikuláris és ovariális peptideket (inhibin és aktivin), növekedési faktorokat (fibroblast növekedési faktor, FGF; transzformáló növekedési faktor, TGF; inzulin-szerű növekedési faktor-1, IGF-1), citokineket (interleukinek, tumor nekrozis faktor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), vazóaktív peptideket (pitvari nátriuretikus peptid, ANP; angiotenzin II, endotelin).<sup>12</sup> A TT szintje normálisan egyéni varianciát mutat. Nyolchetes periódusban ez a variancia elérheti a 25%-ot is.<sup>21</sup> Férfiakban a plazma TT-szintje reggel magasabb, mint késő este.<sup>12</sup> A T a perifériás szövetekben dihidrotesztoszteronra és ösztradiollá alakul át.

Mennyiségileg a nők több androgént szekretálnak, mint ösztrogént, ha az összes keletkező androgén-szteroidok közé soroljuk a dehidroepiandroszteron-szulfátot (DHEASO<sub>4</sub>) dehidroepiandroszteront (DHEA), AND-t, a T-t és az 5 $\alpha$ -dihidrotesztoszteront (DHT), jöllehet csak az utóbbi kettő kötődik az androgénreceptorokhoz. A nőkben keletkező androgének főbb útvonalaait a 2. ábra összegzi.<sup>3</sup> A plazmában keringő DHEA 50%-a mellékvese-eredetű, 20%-a az ovarium thecasejtjeiből, 30%-a a vérkeringésben jelenlevő DHEASO<sub>4</sub>-ból keletkezik. Úgy a DHEA, mind a DHEASO<sub>4</sub> egyik fontos forrása a periférián keletkező androgéneknek: a 3 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz (3 $\beta$ -HSD) enzim AND-ná alakítja. A plazmában keringő AND többsége közel azonos arányban keletkezik a mellékvesekéregben és az ovariumban. Ovariectomia és menopauza után az AND plazmaszintje közel 30%-kal alacsonyabb.

A T a reprodukzív életkorú nőkben két fő mechanizmus útján keletkezik.<sup>5</sup> Egyrészt az ovarium szekretálja, a keletkező TT egyharmada innen származik, másrészt extragonadális szövetekben, főként a bőrben és az adipocitákban képződik. A mennyiség 5%-a a keringő AND-ból a 17 $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (17 $\beta$ -HSD) segítségével konvertálódik. Egészséges nőkben a napi T-keletkezési ráta 0,1–0,4 mg/nap.<sup>3,17</sup>

Érzékeny módszerekkel bizonyítást nyert, hogy a TT szintje nőkben is a kora reggeli órákban a legmagasabb. Ez a jelenség posztmenopauzában megszűnik, ilyenkor az életkor előrehaladtával az ovarium elsősorban az androgéneket egyenletesen szekretáló szervvé alakul át, majd atrofizál, így idősebb korban a T főként a mellékveséből származik.<sup>17</sup> A T-t az aromataz (CYP19) enzim alakítja át ösztradiollá, főként az adipocitákban, ezt a biokémiai utat a pajzsmirigyhormonok serkentik.<sup>12,20</sup>

A DHT túlnyomó többsége nőkben a T perifériás konverziójának eredményeként – főként a bőrben az 5 $\alpha$ -reduktáz enzim segítségével – keletkezik, de szekretálja csekély mennyiségben a mellékvese is. A keringésből a kimutatható legalacsonyabb koncentráció 0,02 ng/ml, nagyon érzékeny módszerrel.



## A TT a plazmában, a receptorokhoz kötődésének feltétele

A vérkeringésben jelen levő TT közel 97%-a transzportfehérjékhez kötött. Férfiakban a TT közel 44%-a specifikusan a szexhormont kötő globulinhoz (SHBG), 50%-a aspecifikus módon az albuminhoz, 3–5%-a a kortizolt kötő globulinhoz (CBG) kötve kering. Így az összes vérkeringésben jelen levő formának, csak 2–3%-át teszi ki a szabad tesztoszteron (fT).<sup>2,8</sup> A szabad hormon-hipotézis értelmében csak a szabad frakció jut be a sejtbe és fejt ki a biológiai aktivitást. A T az albuminhoz 1000-szer kisebb affinitással kötődik, mint az SHBG-hez, ugyanakkor az albumin koncentrációja fiziológiai körülmények között annyival nagyobb, hogy a kötőkapacitás hasonló. A fehérjéhez kötött T a kapillárisokban disszociálni képes, éppen ezért az összes albuminhoz kötött frakciót elvben felveheti a célszövet.<sup>12</sup> Emiatt a biológiailag aktív frakció nagyobb, mint az ekvilibrium dialízist követően mért fT. A biológiailag hasznosítható T (BA-T: fT+albuminhoz kötött frakció) férfiakban hozzávetőlegesen a TT mennyiségének a fele.

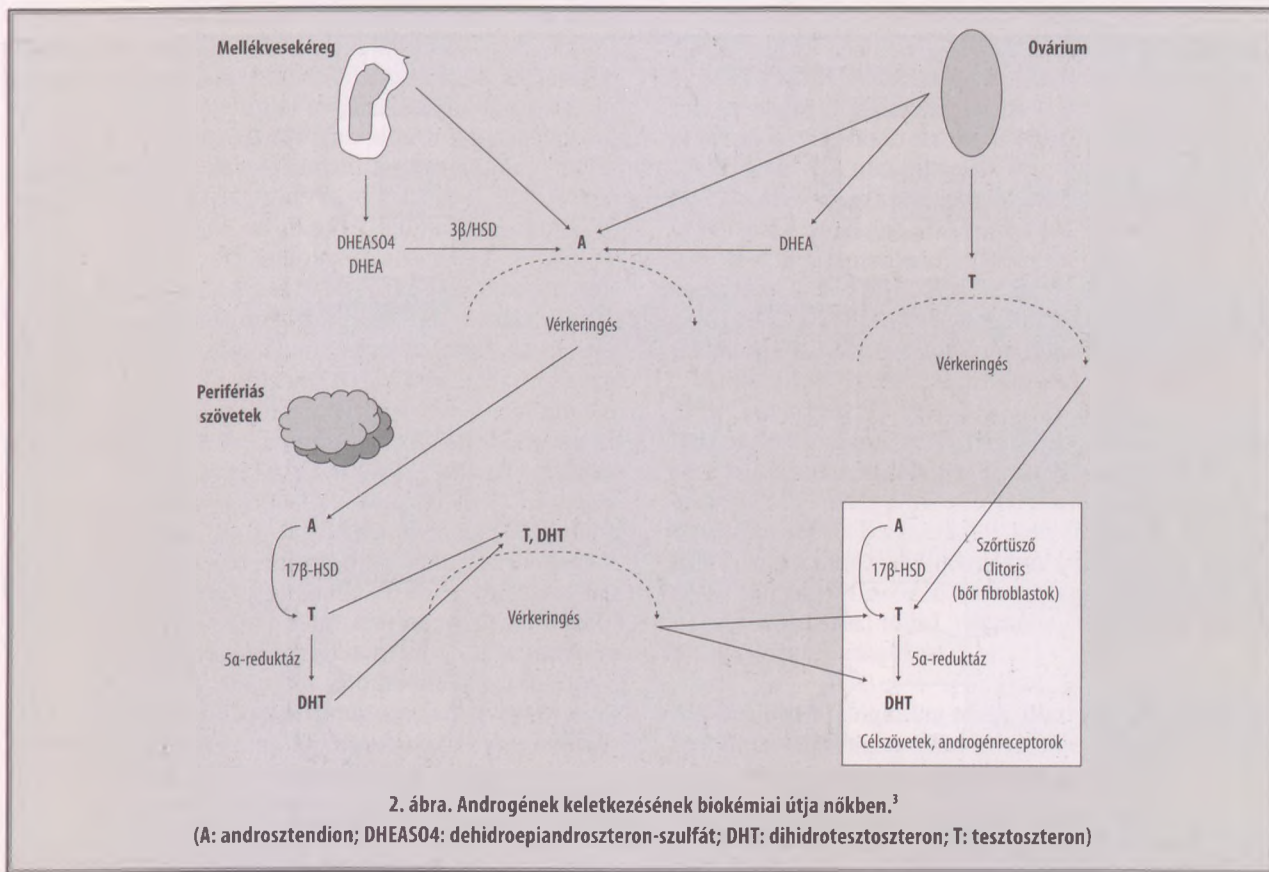
## A szexuáliszteroidokat kötő fehérje (SHBG)

Az SHBG homodimer glikoprotein, amely 373 aminosavból, 3 oligoszacharid-oldalláncból és két diszul-

fidhiből áll. A teljes molekulatömeg közel 12%-át teszik ki az oligoszacharidok. A molekulák eltérő glikoziláltsága elsősorban katabolizmusukra van hatással, viszont nem befolyásolja a szteroidkötés kapacitását.

Az SHBG homológiát mutat a protein SC-terminális végével, ugyanakkor a szteroidkötő részek tekintetében nincs hasonlóság, így a protein S nem köti a DHT-t és nem ad keresztreakciót az SHBG elleni antitesttel sem. Érdekes módon a CBG az SHBG-vel nem homológ, annak ellenére, hogy a CBG is köti valamelyest a T-t.<sup>15</sup>

Az SHBG-nek fontos szabályozó szerepe van a tesztoszteron és az ösztradiol célszövetekbe való bejutásában. Az SHBG-szintek változása befolyásolja a szexuáliszteroid hormonok megoszlását a kötött és a szabad frakciók között, késlelteti a megkötött szteroid sejtbe való bejutását, ugyanakkor a nagyon alacsony SHBG-szint, a fokozott androgén- (pl. PCO, hirsutismus, acne) vagy ösztrogénkínálat miatt patológiai állapotot okozhat. Korábban azt tartották, hogy egy SHBG-molekula csak egy szteroidkötő hellyel rendelkezik,<sup>22</sup> de újabb vizsgálatok bebizonyították, hogy két hormonszteroid helye is van.<sup>1</sup> A két monomerre disszociált SHBG nem köti a szteroidokat, csak a dimer molekula rendelkezik megfelelő affinitású szteroidkötő hellyel. A legnagyobb affinitást ( $K_d = 10^{-10}$  M) az SHBG iránt a DHT mutatja, kétszer erősebben kötő-



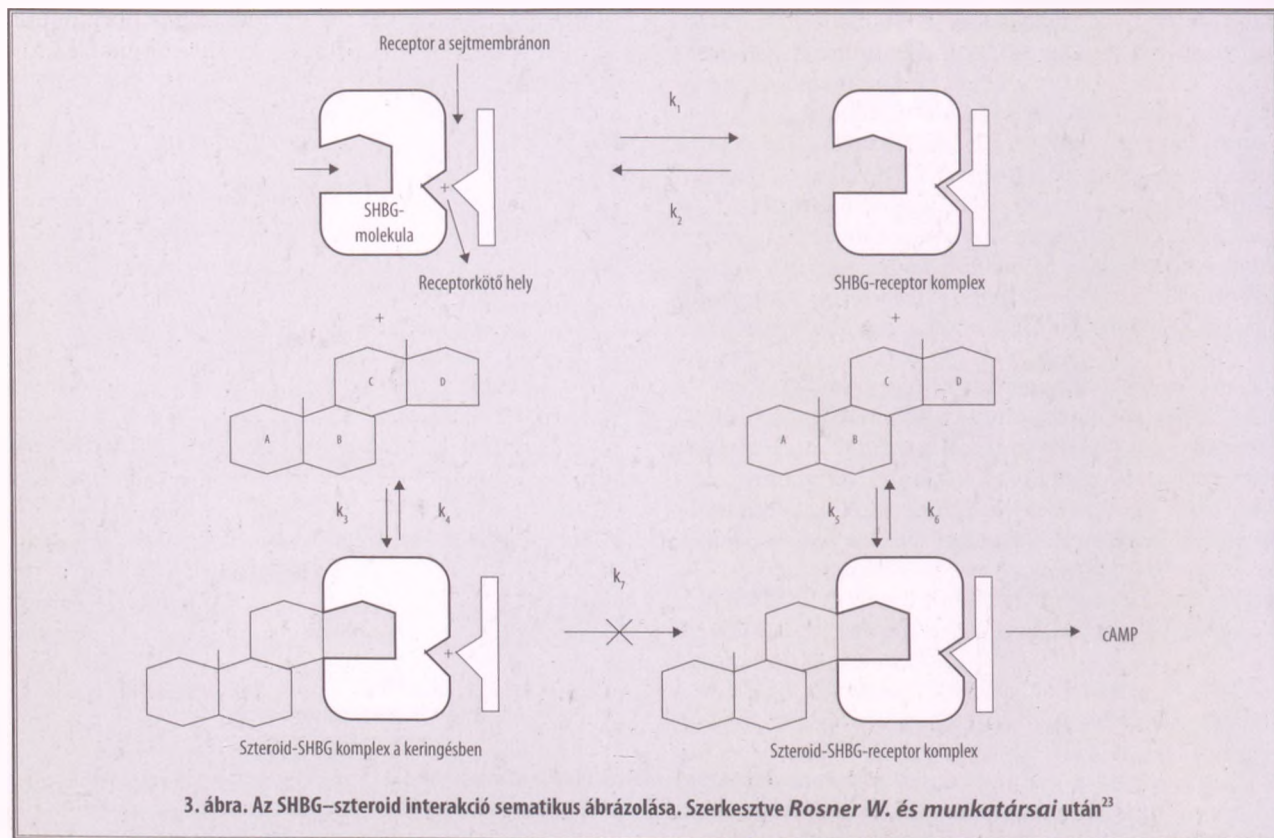
dik az SHBG-hez, mint a T, viszont az ösztradiolhoz képest a T tízszer erősebben kötődik. A sejtmembránokon való SHBG-kötődés mechanizmusát a 3. ábra szemlélteti. A szteroid-SHBG interakció felfüggeszti az SHBG-nek a sejtmembránhoz való kötődését. Ez a gátlás nem kompetitív, hatása attól függ, hogy milyen erősen kötődik a szteroid az SHBG-hez. A hormon affinitása az SHBG iránt független a szteroid biológiai aktivitásától, így pl. az ösztrogének biológiailag semleges metabolitja sokkal erősebben kötődik, mint a T vagy az ösztradiol, és ez a biológiailag indifferens molekula sokkal jobban gátolja az SHBG kötődését a sejt felszíni receptorhoz, mint a biológiailag aktív szexuális szteroidok. A különböző sejtek plazmamembránjai nagy affinitással kötik az SHBG-t, és ha ezt követően a szteroiddal való interakció létrejön, akkor második messenger (cAMP) generálódik a sejtben. Ugyanakkor a megkötött szteroid a receptortól való elszakadást is elindítja. Mivel ez a folyamat rendkívül lassú (féléletideje >30 h), elég idő marad a cAMP generálásához. Ez hasonló folyamat, mint amelyet a sejtbe bejutott szabad szteroidok indítanak el. Ez az oka annak, hogy ha egy szteroid kötődik az SHBG-hez, akkor lehet agonista, de antagonist is.<sup>23</sup>

Az SHBG-szintek a pubertás előtt hasonlóak leányokban és fiúkban, viszont az életkor előrehaladtával csökkennek. Ez a csökkenés sokkal enyhébb leányokban, míg fiúkban kifejezettebb. A jelenség az adrenális androgénszintek növekedésével magyaráz-

ható. Ez is lehetővé teszi, hogy az fT-szintek fiúkban jóval magasabbak.<sup>12,13</sup> Az SHBG szintjét növelik az ösztrogének (pl. terhesség, antikonciptensek, ill. az ösztradiolpótlás), és csökkentik az androgének. A férfiak SHBG-szintje a nők plazmaszintjének közel az 1/3-1/2-ét teszi ki, míg hipogonád férfiakban magasabb szintek mérhetők. Az idősebb életkorban viszont az SHBG-szintben uralkodó nemek közti különbség már nem olyan kifejezett, mivel menopauzában az SHBG csökken, idősödő férfiakban viszont növekszik.<sup>1,8,12,15,22</sup> Megjegyzendő még, hogy az SHBG szintjének csökkenése hypothyreosisban, emelkedése thyreotoxicosisban figyelhető meg.<sup>6,12</sup>

### A szérumban TT-szintjének meghatározása

Az elmúlt 30 évben a TT meghatározása klasszikus radioimmunoassay (RIA) módszerrel történt. A RIA kivitelezését extrakciós vagy kromatográfias lépés előzte meg. Napjainkra a monoklonális antitestek kiterjedt használata nélkülözhetővé tette mindezt. A radioaktív anyaggal történő jelölést többnyire az alternatív módszerek (kemilumineszcencia, fluoreszcencia) váltották fel. Ezeknek a módszereknek több előnyük van, ugyanakkor hátrányként jelölhető meg, hogy jobban ki vannak téve a mátrixeffektusból adódó interakcióknak, mint a radioaktív metodikák. Az utóbbiakban ugyanis nem zavarják a normálistól eltérő fehérjeszintek, a hemolízis, vagy a gyógyszerek



jelenléte, míg az alternatív módszerekben a jel detektálását nehezíthetik, és ezáltal okozhatnak hamis eredményt. Egy tanulmányban négy automatizált alternatív módszert hasonlítottak össze két hagyományos RIA metodikával, referenciaként a tömegspektrometriás aranystandard módszert alkalmazták. A legjobb eredményeket a klasszikus RIA módszer mellett az elektrokemilumineszcens módszerrel kapták. Megállapították, hogy az automatizált módszerek többsége különösen az alacsony (nők, pubertás) mérési tartományban nem nyújt megbízható, jól reprodukálható eredményeket.<sup>11,27</sup> Egy másik tanulmányban öt gyakran alkalmazott alternatív és teljesen automatizált TT-módszert vetettek össze egy extrakciót követő hagyományos RIA módszerrel. Arra a következtetésre jutottak, hogy mindegyik alternatív jelölést alkalmazó módszer szignifikánsan magasabb TT-szinteket mért, mint a RIA. Megállapították,<sup>11</sup> hogy a különbségek sokkal nagyobbak alacsony TT-szintek esetén (<10 nmol/l). *Moal és mtsai*<sup>20</sup> szerint nincs olyan IA, amelyik megbízható lenne <3,47 nmol/l koncentrációtartományban, erre egyedüli módszer a tömegspektrometria.

A módszerek többsége ma már teljesen automatizált. A legtöbb automata a jelet kinetikusan olvassa le, azaz mielőtt az immunkémiai reakció elérné az egyensúly bekövetkeztét. Ennek nagy előnye a rövid inkubálási időből adódó gyorsabb leletszolgáltatás. Ugyanakkor nagy hátránya, hogy jobban kihangsúlyozza a mátrixok közötti (a beteg széruma és a standard minta között fennálló) különbséget. Ezen túl az automatizáció inkompatibilis a minták extrakciós lépésével, ezért a mintában lévő kémiai hasonlóság szerkezetű androgéneket (pl. dihidrotesztoszteron, androsztendion) is megkötheti a nem kellően specifikus antitest.<sup>27</sup>

A gyakorlatban a módszerek kalibrálása nem egységes, valamint az alkalmazott antitestek, a jelölési és detektálási eljárások is eltérők. Mindezekért, ha két módszer jól egyezik is egymással, a mért abszolút T-értékekben eltérések lehetnek. Ezért a referenciartományok szigorúan módszerfüggők. Azonos külső kontrollszérumokkal ellenőrizve a különböző laboratóriumok TT-eredményei a 7,5 és 12,0 nmol/l között voltak, és a célértékétől még azonos módszer alkalmazása esetén is 6–23%-ban eltértek.<sup>27</sup> Tehát a hypogonadismus diagnosztikájának megerősítéséhez nem adható egyetlen cut-off érték, amely mindegyik TT-módszerre érvényes lenne. Ennek megfelelően az eltérő módszerekkel nyert eredmények nem használhatók a betegek követésében sem. A hazánkban leggyakrabban alkalmazott immunanalitikai módszerek férfiakra vonatkoztatott referenciartományának alsó értéke 4,6–9,9 nmol/l, funkcionális szenzitivitásuk 0,42–1,7 nmol/l között van.

A rutin laboratóriumi diagnosztikában alkalmazott IA-módszerekkel nyert TT-szintek az aranystandardnak számító referens (folyadékkromatográfiát követő

tandem tömegspektrometria) módszerhez képest átlagosan 20%-kal felülmérik a valós TT-szinteket.<sup>10,16,27</sup>

A jelenleg érvényben lévő szakmai protokoll alapján a férfiak androgénhiányát a hypogonadismus klinikai jelein túl a reggeli órákban vett vérből mért ismételt alacsony TT-szinttel is bizonyítani kell, mert ez indikálja a hormonpótlás szükségességét. *Morley és mtsai* arra hívják fel a figyelmet, hogy ha a hypogonadismus diagnosztikáját csupán a TT-szintek alapján végezték, az esetek 42%-át tévesen diagnosztizálták.<sup>21</sup> Ennek orvosi jelentőségét növeli, hogy a TT-szint mérése a terápia monitorozásának is az alapját képezi.<sup>2,12,16</sup>

A fentiek miatt nem kétséges, hogy a nagy analitikai bizonytalanság miatt a TT-szint mérése – különösen, ha ezt egyedüli paraméterként alkalmazzuk – nem teszi lehetővé biztonságos klinikai következtetések levonását. Különösen nagy a bizonytalanság az alacsonyabb mérési tartományban (pl. nők, hipogonád férfiak<sup>4,19,27</sup>). Ezenkívül sokszor a normálistól eltérnek az SHBG-szintek is (pl. 55 évnél idősebb férfiak, HIV-fertőzöttek, májbetegségek, elhízás, antikoncepció, ösztrogéntartalmú gyógyszer, illetve anabolikumok szedése, fehérjehiány, pl. nephrosis) és félrevezetően magas vagy alacsony TT-értékek mérhetők. Mindezek miatt újabb támpontokat kell keresnünk a leletek klinikai relevanciájának javítására.<sup>8,9,11,12,14,18,24-26</sup>

### Mért szabadtesztoszteron (fT)-szintek

Az fT mérésének aranystandardja az ekvilibrum dialízist követő RIA módszer, de kivitelezésének körülményessége, időigényessége miatt nem válhatott rutin módszerre. Újabban az ultrafiltrációt követő tömegspektrometriát alkalmazzák referenciamódszerként, de ez is még csak kutatási szinten hozzáférhető.<sup>12,16</sup>

A tracer analógot alkalmazó RIA módszerek sem váltották be a hozzájuk fűződő reményeket, mert nem függetlenek a kötőfehérjéktől.<sup>12,19</sup> Egyes szerzők a valós fT-szinttől 20–60%-os eltérésekről is beszámoltak az SHBG kóros szintjének függvényében.<sup>16</sup>

Ammónium-szulfáttal előkezelt szérumokból az SHBG-hez nem kötött frakció (non-SHBG-T = BA-T) határozható meg, de ez a munkaigényes módszer sem válhatott mindennapi gyakorlattá.<sup>12,16</sup> Általában elmondható, hogy az ammónium-szulfát-kezelést követően mért T-szintek jól korrelálnak a kalkulált BA-T szintekkel.<sup>16</sup> Mindezeket túl az fT-szinteket növelheti egyéb exogén szteroid, pl. levonorgestrel, norethisteron is, mind normális, mind emelkedett SHBG-szintek esetében.<sup>27</sup>

### A számított biológiailag aktív, illetve a számított szabadtesztoszteron (fTc) szint

A biológiailag aktív, vagy szabad tesztoszteron számítására, amennyiben meghatározzuk a szérumból a TT-, SHBG- és az albuminszinteket, több lehetőség

kinálkozik. Az SHBG mérésére kétféle elven működő módszert dolgoztak ki. Az egyik, a klasszikus receptoranalízisen alapuló radioreceptor assay, amelyet hazánkban először *Faredin és mtsai* alkalmaztak.<sup>9</sup> Ez a módszer H<sub>3</sub>T tracerrel telíti a beteg szteroidmentesített szérumban jelenlévő SHBG szteroidreceptorait (SHBG-bc). A kötött és a szabad tracer elválasztását követően az SHBG-receptorokkal ekvivalens T mennyiségét nmol/l-ben fejezi ki.<sup>9,25</sup>

A klasszikus IA módszerekkel a plazmában előforduló összes SHBG mennyiségét a molekula determinánsa ellen képzett specifikus antitest megkötő (SHBG-mass). Az utóbbi években ezekből a módszerekből már alternatív, teljesen automatizált (elektrokemilumineszcens) módszer is rendelkezésre áll. A két módszerrel mért SHBG-szintek között általában jó a korreláció, de nem minden esetben. Bármilyen matematikai formulát is alkalmazunk a biológiailag aktív, illetve az fTc számításához, az eredmény nem csak az eltérő TT-módszertől, hanem az SHBG-metodikától is függeni fog.<sup>1,4,16</sup> Ez a módszerből adódó különbség főként olyan klinikai körülmények között okozhat gondot, amikor az SHBG-szintek és azok szteroidkötő kapacitásai nem állnak összhangban egymással. Így pl. alacsony TT-szintekkel járó posztmenopauzában vagy a terhesség 3. trimeszterében.<sup>16</sup> Terhességben ez a különbség adódik abból is, hogy a magas koncentrációban jelen lévő ösztadiolmolekulák elfoglalják az SHBG szteroidkötő helyeit.<sup>16</sup>

### FT index kalkulálása (fTi)

Hazánkban a TT- és SHBG-szintekből származtatott fTi-t is a *Faredin professzor* által irányított szegedi munkacsoport alkalmazta először. Az fTi, vagy másik nevén a szabad androgén index (fAi) kalkulálásához a TT és SHBG mérési eredménye szükséges. Ha az IA-módszerek megbízhatóan méri a TT-t és az SHBG-t, akkor jól használható a matematikai formula [ $100 \cdot fTi = TT \text{ (nmol/l)} / SHBG \text{ (nmol/l)}$ ]. Vagy megfordítva, ha ekvilibrium dialízissel meghatározzuk az fT-t, akkor az SHBG kötőkapacitásának kiszámítására nyílik lehetőség. A laboratóriumi gyakorlatban az fTi alkalmazása egyszerűbb. A számított eredmény függ az alkalmazott SHBG-módszertől, így pl. terhességben a számított fTi szignifikánsan alacsonyabb az SHBG-bc módszer alkalmazása esetén.<sup>16</sup>

*Miller és mtsai* az androgénhiányt nőkben új klinikai szindrómaként említik.<sup>19</sup> Ez a laboratórium számára újabb kihívás, hiszen az 1 nmol/l-nél alacsonyabb TT-szintekhez tartozó fT megbízható megítélése fontossá válik. Erre eddig az ekvilibrium dialízis és a BA-T tűnt a legmegbízhatóbbnak, bár az utóbbi módszerfüggő.<sup>19</sup> A nők fiziológiás tartományában a T mérésére egy direkt RIA módszert talált a legjobbnak egy tanulmány. Az eredményeket extrakció követő RIA módszerrel összehasonlítva a két módszer között csak csekély különbséget észleltek.<sup>7</sup>

### A biológiailag hasznosítható (BA-T) és az fT frakció (fTc) számítása

A biológiailag hasznosítható (bioavailable: BA-T) tesztoszteronfrakció alatt az fT és az albuminhoz kötött frakció együttesét értjük. A BA-T és az fTc számítására több matematikai formulát dolgoztak ki. Mindegyik lényege, hogy a szérumban SHBG-, TT-, albuminkoncentrációjával és a tesztoszteronkötő fehérjék affinitási konstansával számol. Az eredmények eltérőek. Egyesek a tömeghatás törvényével összefüggő asszociációs konstansokra alapoznak, mások a kísérleti úton beállított alumínium-szulfátos precipitációt követő szabad hormonszintekkel számolnak.<sup>8</sup> Az fTc eredménye az albumin fiziológiás tartományában (40–50 g/l,  $5,8-7,2 \times 10^{-4}$  asszociációs konstanssal) érvényes, mert csak ebben a koncentrációtartományban nincs hatással jelentősen az fTc-szintekre. Ha alacsonyabb az albumin (pl. terhesség, nephrosis, cirrhosis, malnutritio, malabsorbtio), akkor már az albuminhoz kötött T is csökken. Ezért az fTc, illetve BA-T félrevezető lehet nagyon alacsony albuminszintek esetében.<sup>21</sup>

Bármelyik formulát alkalmazzuk, a BA-T alkalmasabbnak látszik a biológiailag aktív T megbecslésére, mint a TT-szintek.<sup>21,26</sup> *Li és mtsai* azt tapasztalták, hogy míg a TT-szintek az életkor előrehaladtával nem változnak, addig az fTc-szintek fokozatos csökkenést mutatnak.<sup>18</sup> Ennek oka az, hogy a férfiak SHBG-szintje az életkor előrehaladtával növekszik, ezért a BA-T realisabb képet ad a szövetek hormonellátottságáról, mint a TT.<sup>21</sup>

Ezért ezeknél a származtatott értékeknél fokozottan kell figyelni arra, hogy csak az adott módszerekre és az alkalmazott matematikai formulára kialakított saját referenciaértékek birtokában alkalmazhatók biztonsággal. Ugyanis a két-három laboratóriumi eredményből származtatott értékben az eltérő módszerek hibái nagymértékben torzíthatnak a választott kalkulációs formától függően.<sup>8,24</sup> Az interneten is elérhető matematikai modellek (www.him-link.com vagy www.issam.ch) használata a módszerek ismerete nélkül irreális, félrevezető és veszélyes.

Hazánkban jelenleg az egyszerű fTi-érték használata sem mindennapos gyakorlat. Az fTi saját referenciatartományát csak nagy forgalmú klinikai és laboratóriumi endokrin centrumok képesek megállapítani. Ehhez a laboratóriumi vizsgálatok centralizálására lenne szükség. Mindaddig, amíg ez a felismerés nem valósul meg – egy-két helytől eltekintve –, az alacsony T-szint diagnosztikája nőkben és férfiakban egyaránt bizonytalan.

### Irodalom

1. Avvakumov GV, Grishkovskaya I, Muller YA, Hammond GL: Resolution the human sex hormone-binding globulin dimer interface and evidence for two steroid-binding sites per homodimer. J Biol Chemistry 2001; 276: 34453-34457.

2. Bertalan R, Csabay L, Blazovics A, Rigo J, Varga I, Halász Z, Toldy E, Boyle B, Racz K: Maternal hyperandrogenism beginning from early pregnancy and progressing until delivery does not produce virilisation of a female newborn. *Gynecol Endocrinol* 2000; **23**: 581-583.
3. Bulun SE, Adashi EZ: The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Larsen PL, Kronenburg HM, Melmed S, Plonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*. 10<sup>th</sup> ed. Saunders, Philadelphia, 2003; 587-664.
4. Burger HG, Davis SR: The role of androgen therapy. *Res Clin Obstet Gynecol* 2002; **16**: 383-393.
5. Burger HG: Androgen production in women. *Fertility and Sterility* 2002; **77**(Suppl. 4): 3-5.
6. Davis TF, Larsen PR: Thyrotoxicosis. In: Larsen PL, Kronenburg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*. 10<sup>th</sup> ed. Saunders, Philadelphia, 2003; 374-421.
7. Davison SL, Bell R, Montalto JG, Sikaris K, Donath S, Stanczyk FZ, Davis S: Measurement of total testosterone in women: comparison of a direct radioimmunoassay after organic solvent extraction and celite column partition chromatography. *Fertil Steril* 2005; **84**: 1698-1704.
8. De Ronde W, van der Schouw YT, Pols HAP, Goorden LGJ, Muller M, Grobbee de Jong FH: Calculation of bioavailable and free testosterone in men: A comparison of 5 published algorithms. *Clin Chem* 2006; **352**: 1777-1784.
9. Faredin I, Tóth I, Husz S: Analysis of steroids and binding protein in the blood of women with androgenetic alopecia. *Orv Hetil* 1994; **135**: 1589-1593.
10. Gallagher LM, Owen LJ, Keevil BG: Simultaneous determination of androstenedione and testosterone in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ann Clin Biochem* 2007; **44**: 48-56.
11. Goncharov N, Katsya G, Dobracheva A, Nizhnik A, Kolesnikova G, Todua T, Lunenfeld B: Serum testosterone measurement in men: evaluation of modern immuno-assay technologies. *Aging Male* 2005; **8**: 194-202.
12. Griffin JE, Wilson JD: Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Larsen PL, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10<sup>th</sup> ed. Saunders, Philadelphia, 2003; 709-769.
13. Grumbach MM, Styne DM: Puberty, Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and Disorders. In: Larsen PL, Kronenburg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10<sup>th</sup> ed. Saunders, Philadelphia, 2003; 1115-1286.
14. Gruschke A, Kuhl H: Validity radioimmunological methods for determining free testosterone in serum. *Fertil Steril* 2001; **76**: 576-582.
15. Hammond GL, Bocchinfuso WP: Sex hormone-binding globulin/androgen binding protein: steroid-binding and dimerization domains. 1995; **53**: 543-552.
16. Hsing AW, Stanczyk FZ, Bélanger A, Schroeder P, Chang L, Falk RT, Fears TR: Reproducibility of serum sex steroid assays in men by RIA and MASS Spectrometry. *Am Ass Cancer Res* 2007; **16**: 1004-1008.
17. Kafrisen M, Adashi EZ: Fertility control: Current approaches and global aspects. In: Larsen PL, Kronenburg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10<sup>th</sup> ed. Saunders, Philadelphia, 2003; 665-708.
18. Li JY, Li M, Zhang GK, Ma FL, Liu ZM, Zhang NY, Meng P: Decline of serum levels of free testosterone in aging healthy chinese men. *Aging Male* 2005; **8**: 203-206.
19. Miller KK, Rosner W, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, Klibanski A: Measurement of free testosterone in normal women and men with androgen deficiency: comparison of methods. *Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 525-533.
20. Moal V, Mathieu E, Reyner P, Malthiery Y, Gallos Y: Low serum testosterone assayed by liquid chromatography-tandem spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques. *Clin Chim Acta* 2007; **386**: 12-19.
21. Morley JE, Patrick P, Perry III HM: Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism* 2002; **51**: 554-559.
22. Petra PH: The plasma sex steroid binding protein (SBP or SHBG). A critical review of recent developments on the structure, molecular biology and function. *J Steroid Biochem Molec* 1991; **40**: 735-753.
23. Rosner W, Hryb DJ, Khan MS, Nakhla AM, Romas NA: Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1999; **69**: 481-485.
24. Ross HA, Meuleman EJ, Sweep FC: A simple method for estimating equilibrium constants for serum testosterone binding resulting in an optimal free testosterone index for use in elderly men. *Clin Chem Lab Med* 2005; **43**: 613-616.
25. Szarvas F, Regényi J, Tóth I, Faredin I: Increase androgen-binding capacity and decreased free androgen index in male alcoholics with liver disease. *Orv Hetil* 1989; **130**: 1597-1601.
26. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM: A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **84**: 3666-3672.
27. Wang C, Catlin DH, Demers ML, Starcevic B, Swerdloff RS: Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem Mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 534-543.

Levelezési cím: Dr. Toldy Erzsébet

Vas Megyei Markusovszky Lajos Általános, Rehabilitációs és Gyógyfürdő Kórház, Egyetemi Oktatókórház,  
Központi Laboratórium RIA részlege  
9700 Szombathely, Markusovszky u. 3.  
E-mail: toldy.erszebet@markusovszky.hu

# DAGANATOS BETEGSÉGEK ENDOKRIN MEGNYILVÁNULÁSAI – ÁTTEKINTÉS

Dr. Magony Sándor, Dr. Julesz János

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Osztálya

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az ektópiás és ugyanakkor paraneoplasziás hormon-hiperszekréció jelensége a szervezetben szétszórtan fellelhető neuroendokrin sejtekből kiinduló daganatokhoz (többnyire rosszindulatú daganatokhoz) kapcsolódik. A neuroendokrin sejteknek az a szunnyadó képessége, hogy szabályozópeptideket termeljenek, felébredhet a malignus daganat képződésével járó dedifferenciálódás, illetve diszifferenciálódás következtében. A hormonális jelenségek főbb közös jellemzői: a hormonelválasztás negatív visszacsatolással nem befolyásolható; a klinikai tünetek későn jelentkeznek; megfelelő onkoterápiával a daganat hormonelválasztása is többnyire visszaszorítható; lehetséges, hogy a daganat által képzett hormonszerű molekula csak hatásában emlékeztet valamely természetes hormonnra, de kémiai szerkezetében nem; a hormonelválasztás paraneoplasziás eredete igazolható arteriovenosus hormongradiens kimutatásával, a hormon immun/hisztokémiai kimutatásával, vagy a hormon mRNS-ének azonosításával a daganatban. A paraneoplasziás hormonjelenségek leggyakrabban carcinoidokhoz, kissejtes tüdőrákhoz és az emésztőrendszer daganataihoz csatlakoznak. A szerzők tömör összefoglalást adnak a leggyakoribb paraneoplasziás szindrómákról (hypercalcaemia, SIADH, ektópiás ACTH/CRH, paraneoplasziás hypoglykaemia, paraneoplasziás acromegalia, paraneoplasziás hCG és egyéb hormonok paraneoplasziás túltermelése).

**Kulcsszavak:** APUD rendszer, diszpergált neuroendokrin sejtszisztéma, inappropriát hormon szekréció, ektópiás hormon szekréció, hypercalcaemia, SIADH, ektópiás ACTH, ektópiás CRH, paraneoplasziás acromegalia, paraneoplasziás hypoglykaemia

## Magony S, Julesz J: ENDOCRINE FEATURES OF TUMOROUS DISEASES – AN OVERVIEW

**SUMMARY:** Ectopic paraneoplastic hormonal hypersecretion may be consistent with tumours (mostly malignancies) originating from the dispersed neuroendocrine cell system. The sleeping abilities of the neuroendocrine cells for the production of regulating peptides will be evoked by dedifferentiation or dysdifferentiation during malignant tumorigenesis. Common characteristics of these inappropriate hormonal phenomena are: this hormonal secretion can generally not be influenced by a negative feedback; clinical symptoms are not obvious at an early stage of the disease; this type of hormonal secretion is mostly suppressible by adequate oncology; the hormonal product of a tumour may be similar to a natural hormone as to its biological effect, whereas, chemically it is not identical with it in many cases; paraneoplastic character of a hormone secretion may be proved by demonstrating an arteriovenous hormone gradient in the tumour, hormone immunohistochemistry or identification of the hormonal mRNA in the tumour. Paraneoplastic hormonal features most frequently occur in patients with carcinoids, small cell pulmonary cancer, or tumours of the gastrointestinal tract. The authors give a concise review on the more frequently occurring paraneoplastic syndromes including hypercalcaemia, SIADH, ectopic ACTH or CRH, paraneoplastic hypoglycaemia, paraneoplastic acromegaly, paraneoplastic excess of hCG, and others.

**Key words:** APUD system, dispersed neuroendocrine cell system, inappropriate hormone secretion, ectopic hormone secretion, hypercalcaemia, SIADH, ectopic ACTH, ectopic CRH, paraneoplastic acromegaly, paraneoplastic hypoglycaemia

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 166–170.

Elsőként Brown sejtette meg 1928-ban, hogy bronchus-carcinómák ACTH-t termelhetnek.<sup>4</sup> 1941-ben Albright feltételezte, hogy veserákos betegben a hypercalcaemiát oda nem illő módon a daganat parathormonelválasztása okozhatja.<sup>6</sup> 1957-ben Schwartz már gyanította, hogy a bronchus-carcinoma vazopresszint képezhet.<sup>15</sup> Liddle az ezekhez hasonló

jelenségeket ektópiás hormon szindrómának nevezte el.<sup>12</sup> Felismerték, hogy mind az endokrin szervrendszerben, mind azon kívül is fellelhetők olyan sejtek, amelyek alkalmasak biogén amin előanyagok felvételére és dekarboxilációjára (APUD sejtszisztéma).<sup>14</sup> Utóbb kitűnt, hogy e sejtszisztéma funkciójának lényegesen kevésbé az aktív biogén aminok, hanem inkább



a szabályozópeptidek képzése. Ma „APUD rendszer” helyett inkább „diszpergált neuroendokrin sejtszisztemek” nevezzük.<sup>8</sup> Nem ragaszkodhatunk már ahhoz a korábbi tetszetős feltételezéshez sem, hogy e sejtek kizárólag neuroektodermális lécs eredetűek.<sup>9</sup>

### **Maligus daganatok látszólag oda nem illő („inappropriate”) hormonszekréciója**

*Fogalmi meghatározás:* A paraneoplasziás tünetegyüttes fogalma olyan szindrómát jelöl, amelynek tüneteit valamely daganat (általában malignus) által képzett faktorok hatásai okozzák. Ektópiás a hormontermelés, ha olyan szövet (illetve abból eredő, többnyire malignus daganat) választ el hormont, amely szövet a szó mindennapi értelmében nem szokásos forrása a szóban forgó és jelentős mennyiségben kimutatható hormonnak.<sup>17</sup>

*Általános jellemzők:* A neuroendokrin sejteknek az a szunnyadó képessége, hogy szabályozópeptideket termeljenek, felébredhet a malignus daganat kialakulásával járó dedifferenciálódás, illetve diszifferenciálódás következtében.<sup>2</sup> Ezt okozhatja a hormonképzés programját hordozó valamely gén aktivációja, vagy a szuppresszor gén gátlása. Jelentősége van annak a körülménynek is, hogy a tumorban milyen prohormon-átalakító („konvertáz”) enzim van jelen. Lehetséges, hogy a tumor által elválasztott ágens egyúttal a tumor növekedési faktoraként szolgál.

Az oda nem illő („inappropriate”) hormonális jelenségek néhány közös jellemzője:

- A hormonszekréciót többnyire nem befolyásolja a negatív feedback mechanizmus.
- Klinikai tünetet viszonylag későn okoznak, mivel az így képződött hormon-szerű peptidek az egészséges variánsnál kevésbé hatásosak. Ennek következtében többnyire nem adnak támpontot a korai onkológiai diagnosztikához.
- Megfelelő onkoterápiára a hormonelválasztás is visszaszorul. Az onkológiai súlyosbodást/kiújulást az endokrinológiai tünetek súlyosbodása/visszatérése követi.
- Előfordul, hogy a daganat által képzett anyag valamely hormonhoz csupán hasonló hatású, bár nem azonos vele. Például a pancreasdaganat termelhet inzulin-szerű növekedési faktor-2-t (IGF2), bizonyos malignomák pedig parathormone-related proteint (PTHrP) (tehát nem inzulint, illetve nem parathormont).
- A hormonelválasztás paraneoplasziás voltának bizonyítása lehetséges a tumorban arteriovenosus hormongradiens igazolásával, a hormon immun/hisztokémiai detektálásával, vagy a hormon mRNS-ének kimutatásával.
- Leggyakoribbak a paraneoplasziás hormonális jelenségek a carcinoid daganatokban, a kissejtes tüdőrákban és az emésztőrendszer daganataiban.

A következő hormonok ektópiás képződéséről található szakirodalmi adatok: hypercalcaemiát okozó faktorok, vazopresszin, adrenocorticotrop hormon (ACTH), növekedési hormon releasing hormon (GHRH), IGF2, kalcitonin, koriongonadotropin, placenta-laktogén, növekedési hormon, kortikotropin releasing hormon (CRH), eritropoetin, trombo-poetin, pitvari natriuretikus peptid, renin, endotelin, gasztrointesztinális hormonok. Az eddigi tapasztalatok szerint ugyanakkor aligha várható a szteroidok, inzulin, pajzsmirigyserkető hormon (TSH) és a gonadotropinok ektópiás szekréciója.

A paraneoplasziás endokrin jelenségek közül leggyakoribb a paraneoplasziás hypercalcaemia (malignomák 5–15%-ában), amit csökkenő gyakorisággal a SIADH, ektópiás Cushing-tünetek és a hypoglykaemia követ.

A továbbiakban a vezető humorális tünetek szerinti osztályozásban adunk áttekintést a paraneoplasziás szindrómákról.<sup>3,16</sup>

### **Paraneoplasziás hypercalcaemia**

Előfordulása 15/100 000 lakos/év.

Az alábbi malignus tumorokhoz társulhat: tüdő, emlő, multiplex myeloma, a fej és nyak tumorai, vese, nyelőcső, petefészek, lymphoma, ritkán egyéb tumorkok.

A paraneoplasziás hypercalcaemia kóroki tényezői: PTHrP, hematológiai rosszindulatú daganatokban képződött proszttaglandinok és citokinek, aktív D-vitamin képződését kiváltó 1 $\alpha$ -hidroxiláz enzim (non-Hodgkin-lymphomában); esetleg a foszphaturiát közvetlenül serkentő foszfatonin.<sup>5</sup>

### *A paraneoplasziás hypercalcaemia tünetei*

*Csonttünetek:* osteoporosis, osteomalacia; csonttörések és csontdeformitások. A rosszindulatú daganatok csontmetasztázisai általában helyi oszteolízist okoznak.

*Vesetünetek:* ritkán kalciumtartalmú vesekövek, illetve nephrocalcinosis. Gyakori az urát veseköveség (a kemoterápia mellékhatásaként).

*Emésztőrendszeri tünetek:* hányinger, hányás. A hypercalcaemia velejárájaként túlzott gasztrinszekréció és szuperaciditás, akár peptikus fekély is.

*Egyéb tünetek:* bradycardia, rövid QT szakasz, I. fokú AV blokk, izomgyengeség, gyengült szellemi koncentráció, polyuria, polydipsia, alopecia.

### *A paraneoplasziás hypercalcaemia diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája*

Hypercalcaemia: mérsékelt hypercalcaemia (2,6–2,8 mmol/l) inkább primer hyperparathyreosisban, súlyos hypercalcaemia (szérumkalcium több, mint 3,4 mmol/l) inkább paraneoplasziában fordul elő.

Hypophosphataemia. A PTHRP szekréciója fokozott, viszont a valódi parathormon szintje a vérben alacsony.

#### *A paraneoplasziás hypercalcaemia kezelése*

A szérumszintjének csökkentése kötelező, ha az a 3,5 mmol/l határértéket meghaladja. Kezelést 3,0–3,5 mmol/l közötti szérumszint-kalciumkoncentráció esetén is kezdeményezünk, ha a hypercalcaemia tünetekkel jár együtt.

A kezelés eszközei: bőséges folyadékintázás vagy vénás infúzió (napi 3–6 liter is lehet) rehidráció céljából. Kacsdiuretikumok (furosemid, etakrinsav); hiba viszont disztális diuretikumokat (pl. tiazidok) alkalmazni, mivel az utóbbiak fokozzák a kalcium reabszorpcióját. Biszfoszfonát-készítmények vénás infúzióban, majd tablettában a csontbontás fékezésére, valamint mind az osteoporoticus, mind a metasztatikus csontfájdalmak mérséklésére. Nem szteroid gyulladásgátlók a daganatok által túltermelt prosztaglandinok gátlására. Esetleg glukokortikoidok (pl. prednizolon, dexamethason) a sarcoidosishoz, lymphomákhoz társuló hypercalcaemiák befolyásolására.

#### **Paraneoplasziás vazopresszinszekréció („syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion”, SIADH, Schwartz–Bartter-szindróma)**

Előfordulása: a kissejtes tüdőrákok 5–15%-ában.

Kóroki tényező: többnyire a vazopresszin prekurzorának képződése kissejtes tüdőrákban, esetleg pancreas- vagy emlőcarcinomában.

A paraneoplasziás vazopresszinszekréció tünetei: 120 mmol/l szérumszint-nátriumszint alatt vízmérgezés: hányás, főfájás, agyödéma, papillaoedema, ritkábban bradycardia, görcsös hasi fájdalom, izomgyengeség; de nincs generalizált vizenyő. Extrém hyponatraemiában (szérumszint-nátrium 110 mmol/l alatt) pseudobulbaris paralysis, tónusos izomgörcsök, kóma.

A paraneoplasziás vazopresszinszekréció diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája: a szérumszint-nátrium csökkent (akár 120–110 mmol/l). Ennek oka: hígulás és fokozott natriuresis. Hígulás miatt alacsony a szérumszint-kálium, az ureanitrogén és a húgysav szintje is. A szérumszint-oszmolalitása 280 mosm/l alá csökkent. A vizelet nátriumtartalma és oszmolalitása megnövekedett. A szérumszint-vazopresszinszintje magas (ennek mérése nem rutin laboratóriumi feladat). Vazopresszintűlsúly társulhat a kezeletlen hypothyreosishoz és hypadreniához is; ott a megfelelő hormonok pótlása ezt a zavart is helyrehozza. Hypadreniára nem hypokalaemia, hanem hyperkalaemia a jellegzetes.

A paraneoplasziás vazopresszinszekréció kezelése: a daganatos betegség sebészi, irradiációs, gyógyszeres onkológiai kezelése a SIADH-t is javítja. Ha a szérumszint-nátriumszintje nem csökken 125 mmol/l alá, akkor a táplálkozási folyadékbevitel csökkentése napi

800–1000 ml-re elegendő lehet a vízmérgezés megszüntetésére. Ha a szérumszint-nátrium 120 mmol/l alatti, akkor a nátrium bevitelét is fokoznunk kell: 3–5%-os NaCl vénás infúziója, vagy a nátriumvisszatartást növelő gyógyszerelés mellett 0,9%-os nátrium-klorid infúziója. Vigyázat! A szérumszint-nátrium emelkedése ne legyen gyorsabb óránként 0,5 mmol/l-nél (a nátrium gyorsabb növekedése végzetes lehet az agy gyors zsugorodása, myelinolysis folytán). Jó gyakorlati megoldás 0,9%-os nátrium-klorid vénás infúziója furosemiddel együtt, a kálium egyidejű pótlásával. A szérumszint-nátriumszintjét növelhetjük szájon át napi 0,1–0,3 mg fludrocortison adásával, vagy naponta 100 mg kortizol vénás infúziójával. A kortikoszteroidokkal okozott káliumürülést ugyanakkor pótolni kell. Oki kezelésnek számítana a vese vazopresszinreceptorainak gyógyszeres gátlása. Az e célból kifejlesztett vegyületek kutatása a nemzetközi klinikai vizsgálatok fázisában van. Hasonló célra megkísérelhetjük a tetracyclin-csoportba tartozó demeclocyclin, esetleg a korábban antidepresszánsként divatos lítium-karbonát adását. Az utóbbinak egyéb hatásai és mellékhatásai (kóma, nefrotoxicitás, hypothyreosis) azonban óvatosságra intenek.

#### **Paraneoplasziás Cushing-jelenség (ektópiás ACTH- és ektópiás CRH-elválasztás szindrómája)**

Gyakoriság: a Cushing-szerű klinikai állapotok 10–20%-a paraneoplasziás eredetű. A klasszikus endokrin betegségként számon tartott Cushing-kór és -szindróma nőkben 8-szor gyakoribb, mint férfiakban, míg a paraneoplasziás jelenség inkább férfiakban fordul elő.

Kóroktan: ACTH vagy azzal rokon proopiomelanokortin (POMC)-származék képződése kissejtes tüdőrákban, carcinoidban (thymus, bronchus stb.), a pancreas inzulináris daganataiban, phaeochromocytomában, medulláris pajzsmirigyrákban, ovariális adenocarcinomában. CRH képződése prostatarékban, kissejtes tüdőrákban, medulláris pajzsmirigyrákban, carcinoidokban, hypothalamicus gangliocytomában.

Tünetek: a gyors lefolyású alapterbetegségek általában nem adnak időt a klasszikus Cushing-szindróma klinikai képeződéséhez. Jellemző azonban az izomgyengeség, a perifériás vizenyő, magas vérnyomás, hypokalaemia, diabetes mellitus. Hiperpigmentáció lehetséges. Az alapterbetegség következtében a beteg szenved. Ha az alapterbetegség progressziója lassúbb (pl. bronchus- és thymus-carcinoid), a típusos Cushing-jelek is feltűnnek.

Diagnosztika, differenciáldiagnosztika: a szérumszint-kortizolszintje a normálisat meghaladja, hiányzik annak napszakos hullámzása. A plazma-ACTH többnyire magas. Hypokalaemia, amely veszélyes mértékű lehet. Nagy adag (8 mg) dexamethason 4–6 napos adása sem képes általában a megnövekedett kortizol- és ACTH-szekréció visszaszorítására, de némely kissejtes tüdőrákban, valamint bronchiális és thy-

mus-carcinoidban az ACTH- és a kortizolszintek e módszerrel mégis szupprimálhatók. Az ACTH-t vagy CRH-t elválasztó carcinoidok egy része szomatosztatinreceptor-szcintigráfiával ábrázolható. Arra felkészült szakmai központokban a sinus petrosus inferior kanülálásával nyert vérmintákban a hypophysisből ürülő ACTH koncentrációja mérhető. CRH vénás adására a sinus petrosus inferior vérmintákban az ACTH koncentrációja legalább háromszorosára nő valódi Cushing-kórban, míg ektópiás ACTH/CRH hiperszekrécióban az ACTH növekedése az alapértéket meg sem kétszerezi.

Kezelés: a daganatos alapbetegség kezelése (sebészi, irradiáció, gyógyszeres). A kortizol szekréciójának csökkentésére szteroidbioszintézist gátló gyógyszerek alkalmazhatók (pl. mitotan, aminogluthetimid, metopyron, ketoconazol). E szempontból végső megoldás a kétoldali sebészi mellékvese-eltávolítás. Az így okozott iatrogen hypadreniát glukokortikoid- és mineralokortikoid-készítményekkel kezeljük.

### **Paraneoplasziás hypoglykaemia**

Tumoros eredetű hypoglykaemia, amelynek hátterében insulinoma vagy egyéb eredetű inzulinhiperszekréció kizárható.

Kóroktan: 50%-ukban nagy méretű, de lassan növekvő mezenchimális daganat, amely IGF2-t termel.<sup>7</sup> Ezek közé tartozik a fibro-, rhabdo-, leiomyosarcoma, mesothelioma, haemangiopericytoma, az esetek 25%-ában hepatocelluláris carcinoma, carcinoidok és adrenocorticalis carcinoma. Ritkán más carcinomák, leukaemiák, lymphomák vannak a háttérben.

Tünetek: a hypoglykaemia központi idegrendszeri tünetei (verejtékezés, éhségérzet, fájás, látászavar, dezorientáció, izgatottság, agresszivitás, utóbb kóma).

Diagnosztika, differenciáldiagnosztika: az IGF2 túlzottan megnövekedett szintje visszaszoríthatja a növekedési hormon, az IGF1 és az inzulin szekrécióját, ezért a hypoglykaemia mellett alacsony a szérumszintje, ezért a hypoglykaemia mellett alacsony a szérumszintje, illetve 0,2 nmol/l). A szérumszintje emelkedett, bár normális szint is előfordulhat.

Kezelése: a nagy méretű daganat onkoterápiás megkisebbitése. Tünetileg glukóz vénás infúzióban, illetve szénhidrátokban bőséges táplálás. Megkísérelhető glukokortikoid, glukagon, esetleg szomatosztatin-analóg készítmény adása.

### **Paraneoplasziás acromegalia**

A növekedési hormon (GH) fokozott elválasztása valamely daganatra szokványosan nem jellemző GHRH, esetleg GH hiperszekréciója következtében.

Előfordulása: az acromegaliás esetek kevesebb mint 1%-a vezethető vissza paraneoplasziás GHRH-elválasztásra.<sup>13</sup>

Kóroktan: a GH-t termelő hypophysisen kívüli daganat nagyon ritka (szigetsejtumor, non-Hodgkin-lymphoma). A nem hypophysiseredetű daganatból származó GHRH-túltermelés forrása az esetek mintegy 70%-ában carcinoid (bronchus, thymus), kb. 20%-ában szigetsejtumor, ritkán kissejtes tüdőcarcinoma, medulláris pajzsmirigy-carcinoma vagy phaeochromocytoma. Mindezekhez gyakran társul a prolaktin emelkedett szintje. A rosszindulatú daganatok csaknem 10%-ában termelődik humán placentalaktogén (hPL); acromegalia és gynecomastia ehhez társultan is előfordulhat.

Tünetek: az acromegaliás vonások csak hosszú évek múltán válnak nyilvánvalóvá, amit a betegek nagyobb részt nem érnek meg. Csatlakozhat hozzá cukorbetegség, tejszorgás, amenorrhoea, vagy más hormonok hiperszekréciójának tarka együttese.

Diagnosztika, differenciáldiagnosztika: a szérumszintje rendkívül magas (ennek mérése nem rutin hormonlaboratóriumi feladat). Magas a szérumszintje, és nincs benne napszakos ingadozás. Magas az IGF1, és többnyire a szérumszintje is. A hypophysis és a paraneoplasziás acromegalia között némi elkülönítést tesz lehetővé az intravénás TRH-terhelés: erre a stimulusra a szérumszintje csaknem minden paraneoplasziás esetben növekszik, míg ugyanez a terhelés a hypophysiseredetű acromegaliás esetek alig felében vált ki szérumszint-növekedést. Egészséges egyénben a TRH nem serkenti a növekedési hormon-szekréciót.

Kezelése: a sikeres onkoterápia a GHRH-, illetve a GH-hiperszekréciót is megállítja. A hormonális eltérés rendezése megkísérelhető bromocriptinnel vagy eredményesebben szomatosztatin-analógokkal.

### **Paraneoplasziás humán koriongonadotropin (hCG)-hiperszekréció**

A csírasejt és a trophoblast kiindulású daganatokban a hCG-hiperszekréció tumormarkerként hasznosítható (embrionális herecarcinoma, choriocarcinoma). A nem trophoblast kiindulású malignus daganatok mintegy 20%-a termel hCG-t. Diagnosztikai értékét korlátozza, hogy a nem malignus kórállapotok akár 4%-ában is előfordul hCG-növekedés. Paraneoplasziás hCG-túltermelést írtak le nem-kissejtes tüdőrákban, az emésztőrendszer carcinomaiban, hepatoblastomában és malignus melanomában.<sup>18</sup> Tünetek: raromenorrhoea, gynecomastia, impotencia, fiúkban pseudopubertas praecox. Olykor ellentmondásos pajzsmirigyhormon-értékeket észlelhetünk.

### **Egyéb hormonok paraneoplasziás hiperszekréciója**

Eritropoetin: veserákban és májrákban fedezhető fel a paraneoplasziás erythrocytosisok mintegy 70%-a. A kisagyi haemangioblastomák akár 20%-ában is eryth-

rocytosis mutatható ki.<sup>11</sup> Kezelése onkológiai, illetve vérlebocsátás.

Trombopoetin: hepatocellularis rákhoz társult thrombocytosis háttérében a trombopoetin túlképződését írták le.<sup>10</sup>

Renin: hyperreninismust találtak a vese adenocarcinómájában, nephroblastomában, a hasnyálmirigy adenocarcinómájában és petefészek-carcinómában. Előfordult, hogy a hepatocellularis carcinoma angiotenzin I-et választott el.<sup>1</sup> A tünetek a renin és az aldosteron túltermeléséből adódnak: hypertonia, hypokalaemia, izomgyengeség. Kezelés: onkoterápia. Tünetileg: nátriummegszorítás, káliumpótlás, káliumot megtartó diuretikum, spironolakton, angiotenzinkonvertáló enzim (ACE)-gátló, angiotenzinreceptor-blokkoló.

Kalcitonin: a C-sejtes (medulláris) pajzsmirigyrák diagnosztikájában és a kórlefolás követésében hasznos tumormarker (ez azonban nem ektópiás megnyilvánulása a daganatnak). Ektópiás kalcitoninképzés fordul elő a kisesejtes tüdőrákoknak akár 60%-ában is; ritkábban leukaemiákban, tüdőcarcinoidban, továbbá az emésztőrendszer, az emlő és a pancreas rákjaiban. Számottevő klinikai tünetet a kalcitonintúltermelés nem okoz.

Endotelin: petefészek-, emlő-, máj- és prostatarák termelheti. Specifikus tünettől nem jár. Esetleg csontáttétekben növelheti az osteoblastok funkcióját.

Vazoaktív intestinalis peptid (VIP): vizes hasmenés, hypokalaemia, achlorhydria tünetegyüttesét hozza létre (Verner-Morrison-szindróma). Szigetsejt-daganatokban, ganglioneuromában, neuroblastomában, phaeochromocytomában, C-sejtes (medulláris) pajzsmirigyrákban észlelhetjük.

## Irodalom

1. Arai H, Saitoh S, Matsumoto T, Makita F, Mitsugi S, Yuasa K, Takagi H, Mori M: Hypertension as a paraneoplastic syndrome in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 1999; **34**: 530-534.
2. Baylin SB, Mendelsohn G: Ectopic (inappropriate) hormone productions by tumors: mechanisms involved and the biological and clinical implications. *Endocr Rev* 1980; **1**: 45-77.
3. Becker KL, Silva VL: Paraneoplastic endocrine syndromes. In: Becker KL. (ed.): Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001; 2004-2014.
4. Brown WH: A case of pluriglandular syndrome: diabetes of bearded woman. *Lancet* 1928; **2**: 1022.
5. Cai Q, Hodgson SF, Kan PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmeister AR, Kumar R: Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *New Engl J Med*. 1994; **330**: 1645-1649.
6. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 27461. *N Engl J Med* 1941; **225**: 789-791.
7. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P: Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II. by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1434-1440.
8. De Lellis RA, Tischler AS: The dispersed neuroendocrine cell system. In: Kovacs K, Asa SL (eds): Functional Endocrine Pathology. II. ed. Blackwell, Malden-Winnipeg, 1998; 529-549.
9. De Lellis RA, Xia L: Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. *Endocr Pathol* 2003; **14**: 303-317.
10. Hwang SJ, Luo JC, Li CP, Chu CW, Wu JC, Lai CR, Chiang JH, Chau GY, Lui WY, Lee CC, Chang FY, Lee SD: Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; **10**: 2472-2477.
11. Krieg M, Marti HH, Plate KH: Coexpression of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in nervous system tumors associated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss and function. *Blood* 1998; **92**: 3388-3393.
12. Liddle GW, Nicholson NE, Island DP, Orth DN, Abe K, Lowder SC: Clinical laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Prog Hormon Res* 1969; **25**: 283-314.
13. Melmed S: Extrapituitary acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; **20**: 507-518.
14. Pearse AGE: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969; **17**: 303-313.
15. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; **23**: 529-542.
16. Strewler GJ: Humoral manifestations in malignancy. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds): Williams Textbook of Endocrinology. 10<sup>th</sup> ed. Saunders, Philadelphia. 2003; 1834-1856.
17. Tóth M: A paraneoplasias, ectopias hormonképzés és szindrómái. In: Leövey A. (ed.): A klinikai endokrinológia és anyagcsere betegségek kézikönyve. Budapest, 2001; 658-665.
18. Yokotani T, Koizumi T, Taniguchi R, Nakagawa T, Isobe T, Yoshimura M, Tsubota N, Hasegawa K, Ohsawa N, Baba S, Yasui H, Nishimura R: Expression of alpha and beta genes of human chorionic gonadotropin in lung cancer. *Int J Cancer* 1997; **71**: 539-544.

Levelezési cím: Dr. Magony Sándor  
Szegei Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Osztálya  
6720 Szeged, Korányi fasor 8.  
E-mail: magony@endoc.szote.u-szeged.hu

# A GLUKOKORTIKOID-RECEPTOR GÉN POLIMORFIZMUSOK SZEREPE AUTOIMMUN BETEGSÉGEKBEN

Dr. Boyle Belema,<sup>(1)</sup> Dr. Patócs Attila,<sup>(2)</sup> Dr. Likó István,<sup>(3)</sup> Dr. Bertalan Rita,<sup>(1)</sup> Dr. Lendvai Nikoletta,<sup>(1)</sup>  
Dr. Szappanos Ágnes,<sup>(1)</sup> Dr. Butz Henriett,<sup>(1)</sup> Dr. Rácz Károly,<sup>(1)</sup> Dr. Balázs Csaba<sup>(4)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem ÁOK, II Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

(3) Richter Gedeon Nyrt, Budapest

(4) Budai Irgalmasrendi Kórház Belgyógyászat, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az autoimmun betegségek patomechanizmusa napjainkban is csak részben ismert. A gyulladásos folyamatok kialakulásában és fenntartásában az immunológiai folyamatok hibás szabályozása játszik alapvető szerepet. Az immunológiai és gyulladásos folyamatok egyik legfontosabb szabályozó hormonjai a glukokortikoidok, melyek hatását a glukokortikoid-receptor közvetíti. A glukokortikoid-receptor fehérjét kódoló génen számos polimorfizmust írtak le, amelyek egy része módosíthatja a szervezet, ill. egyes szövetek glukokortikoidok iránti érzékenységét. Klinikai megfigyelések szerint a glukokortikoid-receptor gén BclI, N363S, ER22/23EK és 3669A>G polimorfizmusai befolyásolhatják néhány autoimmun betegség kockázatát, klinikai megjelenését és/vagy a betegség kezelésére alkalmazott glukokortikoidok hatékonyságát. Az összefoglalóban a szerzők összegzik saját vizsgálataik eredményét és az irodalmi adatokat a glukokortikoid-receptor gén polimorfizmusok lehetséges szerepéről autoimmun betegségekből.

**Kulcsszavak:** glukokortikoid-receptor gén, polimorfizmus, autoimmun betegségek, glukokortikoid

Boyle B, Patócs A, Likó I, Bertalan R, Szappanos Á, Butz H, Rácz K, Balázs Cs: **ROLE OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS IN AUTOIMMUNE DISEASES**

**SUMMARY:** At present, the pathomechanism of autoimmune diseases has not been fully established. Impairment in the regulation of immunological mechanisms may play a central role in the development and maintenance of inflammatory reactions. Glucocorticoids exert important effects on inflammatory and immune processes, and these effects are mediated through the glucocorticoid receptor. Several polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene have been described, and some of them have been associated with alterations in glucocorticoid sensitivity of the whole organism or particular tissues. Clinical observations indicate that the BclI, N363S, ER22/23EK and 3669A>G polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene may influence the risk and/or clinical presentation of some autoimmune disorders, or the effectiveness of glucocorticoids used for treatment. In this paper the authors review their observations and data from the literature on the potential importance of glucocorticoid receptor gene polymorphisms in the pathophysiology of autoimmune diseases.

**Key words:** glucocorticoid receptor gene, polymorphisms, autoimmune diseases, glucocorticoid

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 171–175.

Az autoimmun megbetegedések a teljes szervezet, szervrendszerekre vagy gyakran egy-egy szervre kiterjedő károsodást és működési zavart okozhatnak. Patomechanizmusuk napjainkban is csak részben ismert. Kialakulásukban genetikai és környezeti tényezők is szerepet játszhatnak, melyek együttes hatására alakul ki az adott kórkép.<sup>13</sup> Az immunológiai folyamatok hibás szabályozásának kiemelt jelentősége van a gyulladásos folyamatok kialakulásában és fenntartásában. A szövetekben, illetve szövetekben a gyulladásos reakciót, a következményes sejtpusztulást és működészavart a szervezet saját antigénjei ellen irányuló kóros immunválasz váltja ki. A bete-

gekben autoreaktív T-limfociták mutathatók ki; bár ez a jelenség egészséges egyéneknél is megfigyelhető, de a betegekkel ellentétben egészséges egyéneknél az antigéninger és a kostimuláció hiányában ezek a limfociták nem aktiválódnak.<sup>1</sup> Ismert jelenség e körképekben az autoreaktív B-limfociták autoantitest-termelése is.<sup>1</sup>

## Glukokortikoidok szerepe az immunfolyamatokban

A glukokortikoidok jelentős hatást gyakorolnak az immunfolyamatokra, melyekre alapvetően szuppresszív hatásúak. Hatásmechanizmusuk a gyulladásos

folyamatokban részt vevő citokinek és egyéb gyulladási mediátorok szintézisének és felszabadulásának gátlásán és/vagy hatásosságának csökkentésén alapul.<sup>17</sup> Csökkenti számos interleukin (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12), a granulocita-monocita kolónia stimuláló faktor (GM-CSF), az interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), a tumor nekrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) termelését, és csökkenti más gyulladási mediátorok és enzimek mennyiségét, mint a hisztamin, bradikinin, elasztáz és plazminogén-aktivátor fehérjék, az indukálható ciklooxygenáz-2 (COX2) szintézisének gátlásán keresztül.<sup>17</sup> A glukokortikoidok gátolják továbbá az antigénprezentációt, a fő hisztokompatibilitási komplex II (MHC II) molekulák sejtfelszíni expresszióját, és szabályozó hatást fejtenek ki a T- és B-limfocitákra.<sup>17</sup>

### Glukokortikoid hatást közvetítő glukokortikoid-receptor

A glukokortikoid-receptor a sejtmagreceptorok családjába tartozik. A fehérje ligand nélküli formája a sejtplazmában található hő sokkfehérjékhez (Hsp90 és Hsp70) kötődik. A ligand megkötése után a receptor bejut a sejtmagba, ahol dimert képezve a glukokortikoid-válaszért felelős DNS-szekvenciareészlethez kötődik, majd elindítja ezeknek a géneknek a transzkripcióját. Ez a folyamat felelős a receptor genomikus hatásainak kialakulásáért.<sup>7</sup> A receptor azonban nem genomikus úton is befolyásolhatja a transzkripciót. Közvetlenül kötődhet az aktiváló fehérje 1 (AP1) és nukleáris faktor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) gyulladási transzkripciós faktorokhoz, és ezáltal megakadályozhatja, hogy ezek a transzkripciós faktorok elindítsák az általuk szabályozott gének transzkripcióját.<sup>16</sup> A glukokorti-

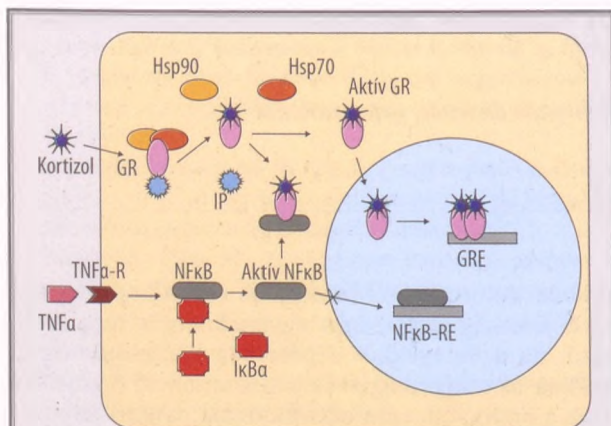
koid-receptor genomikus és nem genomikus hatásait az 1. ábra szemlélteti.

A glukokortikoid-receptor több izoformája ismert, melyek a preglukokortikoid-receptor mRNS-ének alternatív hasítása útján jönnek létre. Ezek közül két izoforma, a glukokortikoid-receptor- $\alpha$  és - $\beta$  a glukokortikoid-receptor gén 9. exonjának eltérő átíródása révén alakul ki. A glukokortikoid hatás közvetítéséért a glukokortikoid-receptor  $\alpha$ -izoforma a felelős. A  $\beta$ -izoforma nem rendelkezik glukokortikoid-kötő képességgel, sőt a glukokortikoidot kötő  $\alpha$ -izoformával dimert képezve gátolhatja az  $\alpha$ -izoforma hatását. Ezért a  $\beta$ -izoformát az aktív  $\alpha$ -izoforma domináns negatív szabályozójaként tartják számon.<sup>2,14</sup>

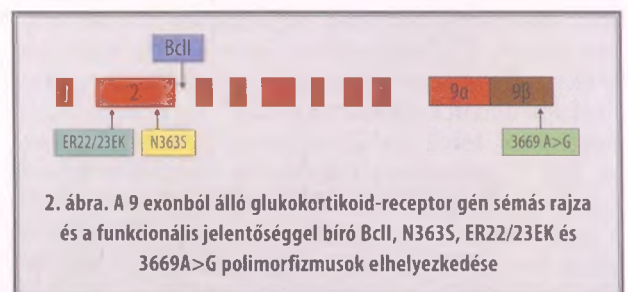
A glukokortikoid-receptor kódoló gén az 5. kromoszóma rövid karján helyezkedik el. A gén nukleotid-szekvenciájának megismerését követően számos variánst (polimorfizmust) fedeztek fel, amelyek közül néhány a receptor transzkripciós aktivitásának enyhe változásával jár együtt (2. ábra). Ezeknek a funkcionális jelentőséggel bíró polimorfizmusoknak a megismerése vetette fel azt a gondolatot, hogy a glukokortikoidok iránti érzékenység enyhe megváltoztatásán keresztül a glukokortikoid-receptor gén polimorfizmusok módosíthatják bizonyos betegség kialakulásának kockázatát, befolyásolhatják egyes betegségek klinikai lefolyását és/vagy a kezelésre alkalmazott glukokortikoid-készítmények hatékonyságát. Munkánkban azoknak a klinikai vizsgálatoknak az eredményeit foglaljuk össze, amelyek a glukokortikoid-receptor transzkripciós aktivitásának megváltozásával járó polimorfizmusok és az autoimmun betegségek közötti lehetséges összefüggéseket vizsgálták.

### Glukokortikoid-receptor gén polimorfizmusok autoimmun betegségekben

A glukokortikoid-receptor gén nagyszámú polimorfizmusai közül 4 polimorfizmusról (BclI, N363S, ER22/23EK és 3669A>G) mutatták ki, hogy jelenlétük a glukokortikoidok iránti érzékenység enyhe csökkenésével vagy növekedésével jár együtt. Ezek közül egy vagy több polimorfizmust az alábbi autoimmun betegségekben vizsgáltak: Crohn-betegség, reumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, endokrin ophthalmopathia és sclerosis multiplex.



1. ábra. A glukokortikoid-receptor genomikus és nem genomikus hatásainak sémás mechanizmusa. GR: glukokortikoid-receptor; GRE: glukokortikoid-válaszért felelős DNS-szakasz (glucocorticoid response element); Hsp: hő sokkfehérje; NF $\kappa$ B: nukleáris faktor  $\kappa$ B; TNF- $\alpha$ : tumor nekrosis faktor- $\alpha$ ; TNF- $\alpha$ -R: tumor nekrosis faktor- $\alpha$  receptor



2. ábra. A 9 exonból álló glukokortikoid-receptor gén sémás rajza és a funkcionális jelentőséggel bíró BclI, N363S, ER22/23EK és 3669A>G polimorfizmusok elhelyezkedése

## *BclI* polimorfizmus

A glukokortikoid-receptor gén polimorfizmusai közül ezt a polimorfizmust vizsgálták a leggyakrabban. Az intronikus elhelyezkedésű *BclI* polimorfizmus G-C nukleotidcserével jár, ami a *BclI* restrikciós enzim hasítási helyének megváltozását okozza. Funkcionális vizsgálatok szerint a polimorfizmus növeli a glukokortikoid-receptor transzaktivációs kapacitását és ezáltal növeli a glukokortikoidok iránti érzékenységet. Lehetséges szerepét számos betegségben és állapotban, mint pl. metabolikus eltérésekben, a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely működési zavaraiiban és pszichoszociális stressz során vizsgálták.<sup>10,20,21</sup> Az autoimmun betegségek közül a polimorfizmus gyakoriságát rheumatoid arthritisben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és sclerosis multiplexben tanulmányozták. Crohn-betegek körében egészséges kontrollegyenekhez viszonyítva szignifikánsan gyakrabban mutatták ki a polimorfizmus jelenlétét,<sup>5</sup> míg rheumatoid arthritises betegekben a polimorfizmus a kontrollhoz képest ritkábban fordult elő.<sup>20</sup> Valószínű, hogy a polimorfizmusnak a Crohn-betegség kockázatát növelő és a rheumatoid arthritis gyakoriságát csökkentő hatásai közötti ellentmondást a *BclI* polimorfizmus szövetspecifikus hatása magyarázza,<sup>15</sup> ami a glukokortikoidok iránti általános érzékenyítő hatással szemben bizonyos glukokortikoidokra érzékeny szövetekben rezisztens állapotot okozhat. Saját vizsgálatunkban hazai Graves-ophthalmopathiás betegek körében határoztuk meg a polimorfizmus gyakoriságát. Kimutattuk, hogy bár a polimorf allél gyakorisága nem különbözött a hazai egészséges egyénekben észlelt gyakoriságtól, a súlyosabb klinikai megjelenésű endokrin ophthalmopathiás betegek körében a polimorfizmus gyakorisága szignifikánsan kisebb volt a klinikailag enyhébb endokrin ophthalmopathiás betegekben talált gyakorisághoz képest. Ez arra utal, hogy a polimorfizmus jelenléte szignifikánsan csökkenti a súlyos endokrin ophthalmopathia kialakulásának kockázatát, ami a polimorfizmus jelenlétével összefüggően az endogén glukokortikoidok iránti nagyobb érzékenységnek a gyulladásszerű folyamatokat mérséklő hatásával magyarázható.<sup>4</sup>

## *N363S* polimorfizmus

A *BclI* polimorfizmuson kívül egy másik gyakran vizsgált természetes variáns, az *N363S* a glukokortikoid-receptor gén 2. exonján található. A polimorf allél a receptorfehérjén egy aszparaginnek szerinre cserélődését okozza. Korábban ezt a polimorfizmust a nagyobb testtömeggel, nagyobb szérumszterin-szinttel és az ischaemiás szívbetegség nagyobb kockázatával hozták összefüggésbe.<sup>11</sup> Saját korábbi vizsgálatunkban elhízással, hypertóniával, hyperlipidaemiával és 2-es típusú diabétesszel társuló kétoldali

mellékvesekéreg-adenomás betegekben az egészséges kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan nagyobb *N363S* allél-gyakoriságot találtunk.<sup>12</sup> A metabolikus betegségekkel való összefüggéseivel összhangban az *N363S* polimorfizmust a glukokortikoidok iránti érzékenységet növelő polimorfizmusként tartják számon.<sup>7,10</sup> Autoimmun betegségek közül az *N363S* polimorfizmus előfordulását rheumatoid arthritises betegekben vizsgálták és a *BclI* polimorfizmushoz hasonlóan ennek a polimorfizmusnak a gyakoriságát is kisebbnek találták a kontroll egészséges egyénekben talált gyakorisághoz képest.<sup>19</sup>

## *ER22/23EK* polimorfizmus

A glukokortikoid-receptor gén 2. exonján elhelyezkedő *ER22/23EK* polimorfizmus két kapcsolt nukleotidcseréje következménye, melyek közül az egyik a receptorfehérjében egy argininnek lizinre cserélődését okozza, míg a másik nem jár aminosavcserével. Az *ER22/23EK* polimorfizmus csökkenti a glukokortikoidok iránti érzékenységet és relatív glukokortikoid-rezisztenciát okoz.<sup>20</sup> Kimutatták, hogy ez a relatív glukokortikoid-rezisztencia többnyire kedvezően befolyásolja a polimorfizmust hordozók metabolikus paramétereit, a szérum inzulin-, LDL-koleszterin- és C-reaktív fehérje koncentrációja egyaránt kisebb a polimorfizmust nem hordozó egyénekben mérhető értékhez képest.<sup>20</sup> A kedvező metabolikus paramétereken kívül a polimorfizmust a kedvezőbb testfelépítéssel és nagyobb izomerővel is összefüggésbe hozták.<sup>22</sup> Az autoimmun betegségek közül rheumatoid arthritises betegekben az *ER22/23EK* polimorfizmus nagyobb gyakoriságát észlelték és a polimorfizmust hordozó betegekben a betegség klinikai képe és lefolyása is súlyosabb volt.<sup>19</sup> Egy másik vizsgálatban az *ER22/23EK* polimorfizmust hordozó sclerosis multiplexes betegekben súlyosabb klinikai tüneteket, agresszívabb kórlefutást és kifejezettebb radiomorfológiai eltéréseket állapítottak meg.<sup>23</sup>

## *3669A>G* polimorfizmus

A *3669A>G* polimorfizmus a glukokortikoid-receptor gén 9. exonján helyezkedik el. Irodalmi adatok szerint a polimorfizmus stabilizálja a glukokortikoid-receptor  $\beta$ -izomformájának messenger RNS-ét és ezzel megváltoztatja az  $\alpha$ - és  $\beta$ -izomformák arányát, aminek szerepe lehet a glukokortikoidok iránti rezisztencia kialakulásában.<sup>18</sup> Szisztémás lupus erythematosusban és rheumatoid arthritisben szenvedő betegekben végzett genotípus-fenotípus asszociációs vizsgálatokkal kimutatták, hogy szisztémás lupus erythematosusos betegekben nem, de rheumatoid arthritises betegekben a polimorfizmus szignifikánsan gyakrabban fordul elő az egészséges egyénekhez képest.<sup>8,19</sup> Más vizsgálatok azonban ezt az összefüggést nem tudták megerősíteni.<sup>9</sup>

**1. táblázat. A glukokortikoid-receptor gén BclI, N363S, ER22/23EK és 3669A>G polimorfizmusainak a kontrollokhoz képest eltérő gyakorisága egyes autoimmun betegségekben**

Polimorfizmus	Autoimmun betegségek
BclI	Nagyobb gyakoriság Crohn-betegekben Kisebb gyakoriság rheumatoid arthritises betegekben Kisebb gyakoriság súlyosabb klinikai megjelenésű endokrin ophthalmopathiás betegekben
N363S	Kisebb gyakoriság rheumatoid arthritises betegekben
ER22/23EK	Nagyobb gyakoriság rheumatoid arthritises betegekben
3669 A>G	Nagyobb gyakoriság súlyosabb klinikai megjelenésű sclerosis multiplexes betegekben Nagyobb gyakoriság rheumatoid arthritises betegekben

### Glukokortikoid-kezelés és glukokortikoid-receptor gén polimorfizmusok

A glukokortikoid-receptor gén polimorfizmusainak jelenlétével összefüggő enyhe glukokortikoid-túlérzékenység, illetve -rezisztencia különösen indokoltá tette annak a vizsgálatát, hogy a glukokortikoidok iránti érzékenység változásával járó génpolimorfizmusok befolyásolják-e a terápiás célból alkalmazott glukokortikoidok hatékonyságát.<sup>6</sup> Duchenne-dystrophiában szenvedő betegekben nem találtak összefüggést a glukokortikoid-kezelésre létrejövő klinikai válasz és az N363S polimorfizmus jelenléte vagy hiánya között.<sup>3</sup> Egy másik vizsgálatban sclerosis multiplexes betegek körében a BclI, N363S és ER22/23EK polimorfizmus jelenlétének nem volt hatása a glukokortikoid-kezelés hatékonyságára.<sup>24</sup> Gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegekben azonban szignifikáns összefüggést mutattak ki a BclI polimorfizmus jelenléte és a betegek prednizonra adott válaszkészsége között; azok a betegek, akikben jelen volt a polimorf BclI allél, a glukokortikoid-kezelésre kedvezőbben reagáltak.<sup>6</sup>

### Következtetések

A glukokortikoidok jelentős hatást gyakorolnak az immunfolyamatokra. A glukokortikoidok hatását közvetítő glukokortikoid-receptor természetes variánsai közül a BclI és N363S polimorfizmusok enyhén növelik a glukokortikoidok iránti érzékenységet, míg az ER22/23EK és 3669A>G polimorfizmusok enyhe glukokortikoid-rezisztenciát okoznak.

A jelenleg rendelkezésre álló megfigyelések alapján úgy tűnik, hogy a glukokortikoidok iránti érzékenységet enyhén növelő polimorfizmusok általában kedvező, míg az enyhe glukokortikoid-rezisztenciával együtt járó polimorfizmusok kedvezőtlen hatást gyakorolnak egyes autoimmun betegségek kialakulásának kockázatára vagy azok kórlefolására (*1. táblázat*). Ez alól kivételnek tűnik a glukokortikoidok iránti érzékenységet növelő BclI polimorfizmus nagyobb gyakorisága Crohn-betegségben, bár e polimorfizmust hordozó Crohn-betegekben a glukokortikoid-kezelés

hatékonyabbnak bizonyult a polimorfizmust nem hordozó betegekhez képest.

A glukokortikoid-receptor gén eddig megismert, vagy még fel nem fedezett polimorfizmusai és az autoimmun betegségek közötti lehetséges összefüggések megismeréséhez még további, nagyszámú beteget magukban foglaló tanulmányok szükségesek.

### Irodalom

- Anderson AC, Nicholson LB, Kuchroo VK: The origin and regulation of autopathogenic T cells. *J Clin Immunol* 2001; **21**: 74-80.
- Bamberger CM, Bamberger AM, de Castro M, Chrousos GP: Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J Clin Invest* 1995; **95**: 2435-2441.
- Bonifati DM, Witchel SF, Ermani M, Hoffman EP, C Angelini C, Pegoraro E: The glucocorticoid receptor N363S polymorphism and steroid response in Duchenne dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 1177-1179.
- Boyle B, Korányi K, Patocs A, Liko I, Szappanos A, Bertalan R, Racz K, Balazs C: Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene in Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; **92**: 131-134.
- Decorti G, De Iudicibus S, Stocco G, Martelossi S, Drigo I, Bartoli F, Ventura A: Glucocorticoid receptor polymorphisms in inflammatory bowel disease. *Comment. Gut* 2006; **55**: 1053-1054.
- DeIudicibus SD, Stocco G, Martelossi D, Drigo I, Norbedo S, Lionetti P, Pozzi E, Barabino A, Decorti G, Bartoli F, Ventura A: Association of BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene locus with response to glucocorticoids in inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; **56**: 1319-1320.
- DeRijk RH, Schaaf MJ, de Kloet ER: Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; **81**: 103-122.
- Derijk RH, Schaaf MJ, Turner G, Datson NA, Vreugdenhil E, Cidrowski J, de Kloet ER, Emery P, Sternberg EM, Detera-Wadleigh SD: A human glucocorticoid receptor gene variant that increases the stability of the glucocorticoid receptor beta-isoform mRNA is associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; **28**: 2383-2388.



9. **Donn R, Payne D, Ray D:** Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; **67:** 342-345.
10. **Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H, Grobbee DE, Brinkmann AO, de Jong FH, Lamberts SWJ:** A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83:**144-151.
11. **Lin RCY, Wang XL, Morris BJ:** Association of coronary artery disease with glucocorticoid receptor N363S variant. *Hypertension* 2003; **41:** 404-407.
12. **Majnik J, Patoes A, Balogh K, Toth M, Racz K:** A rapid and simple method for detection of Asn363Ser polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene. *Steroid Biochem Mol Biol* 2004; **92:** 465-468.
13. **Mehling A, Beisser S:** Dendritic cells under investigation in autoimmune disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2003; **38:** 1-21.
14. **Oakley RH, Jewell CM, Yudt MR, Bofetiado DM, Cidlowski JA:** The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor isoform. Specificity and mechanisms of action. *J Biol Chem* 1999; **274:** 27857-27866.
15. **Panarelli M, Holloway CD, Fraser R, Connell JMC, Ingram MC, Anderson NH, Kenyon CJ:** Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction, and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83:**1846-1852.
16. **Rhen T, Cidlowski JA:** Antiinflammatory action of the glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; **353:** 1711-1723.
17. **Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU:** How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; **21:** 55-89.
18. **Schaaf MJ, Cidlowski JA:** AUUUA motifs in the 3'UTR of human glucocorticoid receptor and  $\beta$  mRNA destabilize mRNA and decrease receptor protein expression. *Steroids* 2002; **67:** 627-636.
19. **van Oosten M, Dolhain RJEM, Koper JW, van Rossum EFC, Pols HAP, Hazes JMW, Han KH, Wouters JMGW, Lamberts SWJ, Feelders RA:** Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene which modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; **66:** 138.
20. **van Rossum EFC, Koper JW, Huizenga NATM, Uitterlinden AG, Janssen JAMJL, Brinkmann AO, Grobbee ED, de Jong FH, van Duyn CM, Pols HAP, Lamberts SWJ:** A Polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids *in vivo*, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes* 2002; **51:** 3128-3134.
21. **van Rossum EFC, Binder E, Majer M, Koper J, Ising M, Modell S, Salyakina D, Lamberts SWJ, Holsboer F:** Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry* 2006; **59:** 681-688.
22. **van Rossum EFC, Voorhoeve PG, te Velde SJ, Koper JW, Delemarre-van de Waal HA, Kemper HCG, Lamberts SWJ:** The ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with a beneficial body composition and muscle strength in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89:** 4004-4009.
23. **van Winsen LM, Hooper-van Veen T, van Rossum EFC, Koper JW, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM:** Glucocorticoid receptor gene polymorphisms associated with more aggressive disease phenotype in MS. *J Neuroimmunol* 2007; **186:** 150-155.
24. **van Winsen LL, Hooper-van Veen T, van Rossum EFC, Polman CH, van den Berg TK, Koper JW, Uitdehaag BM:** The impact of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on glucocorticoid sensitivity is outweighed in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2005; **167:** 150-156.

Levelezési cím: Dr. Balázs Csaba  
 Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászat,  
 1025 Budapest, Frankel Leo u. 54.  
 E-mail: drbalazs@irgalmas.hu

# CENTRÁLIS EREDETŰ NŐI INFERTILITÁS

Dr. Hubina Erika,<sup>(1)</sup> Dr. Drávucz Sándor,<sup>(2)</sup> Dr. Góth Miklós<sup>(3)</sup>

(1) Division of Endocrinology, Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, University of California School of Medicine, Los Angeles, CA, USA

(2) HM Állami Egészségügyi Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály – Meddőségi Központ, Budapest

(3) HM Állami Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály, Endokrin Szakprofil, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A termékenység a neuroendokrin rendszer összehangolt működésén alapul. A hypothalamus a hypophysis legfőbb szabályozója, amely részben a gonadotrop hormon elválasztást serkentő hormon (gonadotrop hormon releasing hormon, GnRH) szintézise révén, részben az agyalapi mirigy működésének idegi (dopaminerg) és kronotrop (oszcilláló, pulzáló, napi ritmus, alvás-ébrenlét ciklus, menstruációs ciklus, fejlődési ciklus) szabályozásán keresztül jön létre. A szerzők a hormonális szabályozó központok jelentőségét, valamint a női infertilitáshoz vezető lehetséges okokat, ezek jellemzőit, a diagnosztikai eszközöket és a terápiás lehetőségeket tárgyalják.

**Kulcsszavak:** női infertilitás, hypothalamus, hypophysis

Hubina E, Drávucz S, Góth M: CENTRAL CAUSES OF FEMALE INFERTILITY

**SUMMARY:** Fertility is based on a well organized operation of the neuroendocrine system. The most important coordinator of the pituitary is the hypothalamus due to the secretion of the gonadotropin releasing hormone (GnRH) and due to its neural (dopaminergic) and chronotropic (oscillation, pulsatility, diurnal rhythm, circadian rhythm, menstrual cycle, developmental cycle) regulation. The authors summarize the importance of the hormonal regulatory centers, the possible causes leading to female infertility, its features, diagnostic tools and the therapeutic possibilities.

**Key words:** female infertility, hypothalamus, pituitary

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 176–183.

A terméketlenség évezredek problémája, de a szülések időpontjának kitolódása, valamint a stresszhelyzetek gyakorivá válása miatt egyre inkább előtérbe kerül. Az első dokumentált terméketlen nő a bibliai Sára volt. Ábrahámmal kötött hosszú házassága során fiának, Izsáknak – isteni beavatkozással – 90 éves korában adott életet (1. ábra). A középkor Európájában a gyermektelenséget leginkább Isten büntetésének vélték. Sok más kultúrában a férj jogosult volt elhagyni, mi több, megölni terméketlen asszonyát. Az ősi Indiában a férj megkötözve elégethette meddő feleségét. „Felvilágosult” korunkban is a terméketlenség rémképe sok, sőt egyre több nőt fenyeget.

WHO-meghatározás szerint (házas)párok infertilitásáról beszélünk, ha egy (házas)párnak egy éven belül – védekezés nélküli rendszeres házassélet ellenére – nem sikerül terhességet létrehozni. Hazánk 10 milliós népességéből ez kb. 200000–250000 (házas) párt érint. Az Egyesült Államokban a 15–44 év közötti nők 10%-a, azaz 6,2 millió nő küzd a terméketlenség problémájával.<sup>1</sup>

Az infertilitás igen komplex problémakör, a háttérben a reprodukív rendszer rendellenessége mellett súlyos rendszerbetegségek is állhatnak. Az eredmé-

nyes kezelés érdekében mindkét fél részletes kivizsgálása szükséges. A terápiában az első áttörést az 1960-as években bevezetett ovulációserkentő, a clomifen-, majd később a gonadotropin-injekció alkalmazása jelentette.

Összefoglalónkban a centrális eredetű női infertilitás részleteit és a hypothalamus-hypophysis rendszer gonadális szabályozását tárgyaljuk. A GnRH-t a hypothalamus szintetizálja és választja ki a hypophysis portális rendszerébe. A GnRH neuronok pulzáló módon fejtik ki hatásukat, de működésüket számos neurotranszmitter befolyásolhatja a katecholamin és az endogén opioid útvonalon keresztül (2. ábra).<sup>18</sup> A GnRH szabályozza az agyalapi mirigy által termelt gonadotropinok, a luteinizáló hormon (LH) és folliculusstimuláló hormon (FSH) elválasztását, amelyeknek célszervei a perifériás reprodukív szervek.

## 1. A centrális eredetű női infertilitás okai

### 1.1. Kóros GnRH-szekréciót előidéző okok

A hypothalamus hormonális, idegi (dopaminerg) és kronotrop (oszcilláló, pulzáló, napi ritmus, alvás-éb-



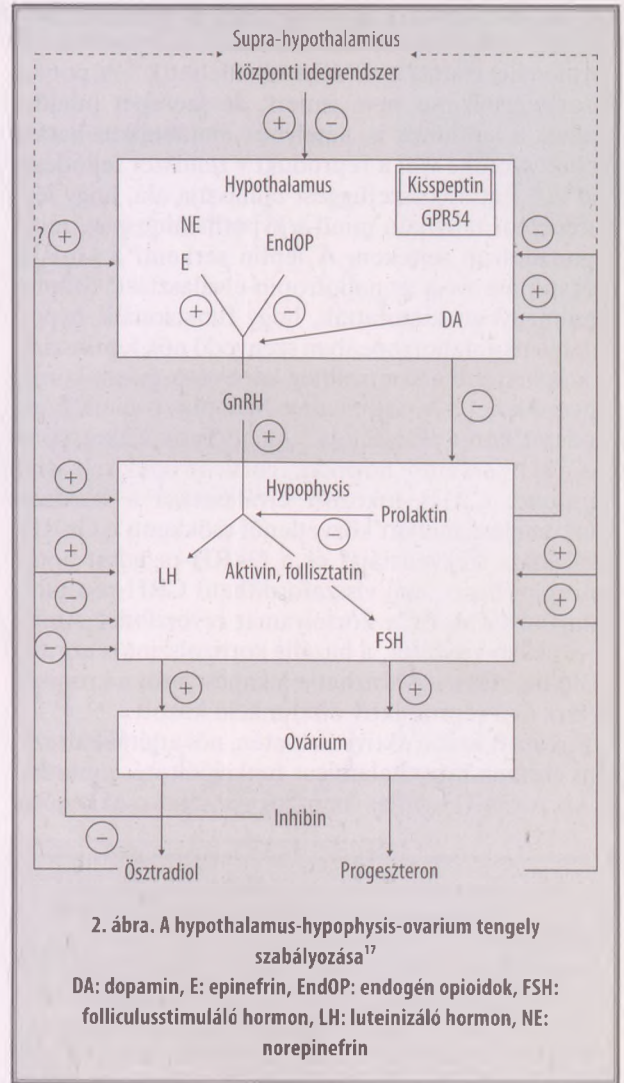
renlét ciklus, menstruációs ciklus, fejlődési ciklus) szabályozó működése kulcsfontosságú a szaporodás szempontjából. A gonadotrop rendszer összehangolt működése szükséges a normális menstruációs ciklus meglétéhez, az ovuláció létrejöttéhez, az ép sárgatest működéséhez.

### 1.1.1. Izolált GnRH-hiány

A GnRH-termelés kiesése hypogonadotrop hypogonadismust eredményez. Ennek következménye lehet fertilis korban lévő nőknél az amenorrhoea, anovuláció, sárgatest-elégtelenség, infertilitás.<sup>26</sup> A kiváltó okok a következők lehetnek.

### 1.1.2. Veleszületett – genetikai eredet

A GnRH-hiány többféle genetikai eltéréssel hozható összefüggésbe, de érdekes módon a GnRH-génben mind ez idáig sem deléció, sem pontmutációt nem írtak le.<sup>23</sup> A GnRH-receptor gén mutációja teljes hypogonadismust eredményez, és a G-proteinhez kapcsolt receptor 54 (G-protein coupled receptor 54, GPR54) gén delécióját is leírták a hypogonadismus hátterében.<sup>8,17</sup> A szteroidogen faktor 1 (steroidogenic factor 1, SF1) magreceptor mutációja több szinten is befolyásolja a reproduktív rendszer fejlődését.<sup>2</sup> A prohormon-konvertáz (prohormone convertaz 1, PC1) mutációja kóros GnRH-működést eredményez.<sup>2</sup> Legtöbb ismerettel az anosmin-1 (KAL1) és



a fibroblast növekedési faktor receptor-1 (fibroblast growth factor receptor-1, FGFR1) gének mutációja által előidézett kórképről, a Kallmann-szindrómáról rendelkezünk.<sup>6</sup> A KAL1 gén az X-kromoszóma rövid karján helyezkedik el, a betegség kifejlődését a 3. ábra szemlélteti.<sup>27</sup> A szindróma többnyire sporadikus megjelenésű, X-kromoszómahoz kötött, recesszív, kisebb gyakorisággal domináns öröklődésű, de családi előfordulást is leírtak.<sup>4</sup> Mindkét nembn előfordulhat, de az X-kromoszómahoz kötött forma miatt férfiakban gyakoribb. Mivel a KAL1 gén kódolja az anosmin adhéziós molekulát, amelynek szerepe van a GnRH-t termelő neuronok és a nervus olfactorius migrációjában, a kórképet a hypogonadotrop hypogonadismus mellett anosmia, ritkább esetben arc-, vese- és idegrendszeri eltérések jellemezhetik.

### 1.1.3. Szerzett – endokrin eredet

Funkcionális hypothalamicus eredet. Jellemzője a csökkent GnRH-működés (csökkent pulzusfrekvenc-

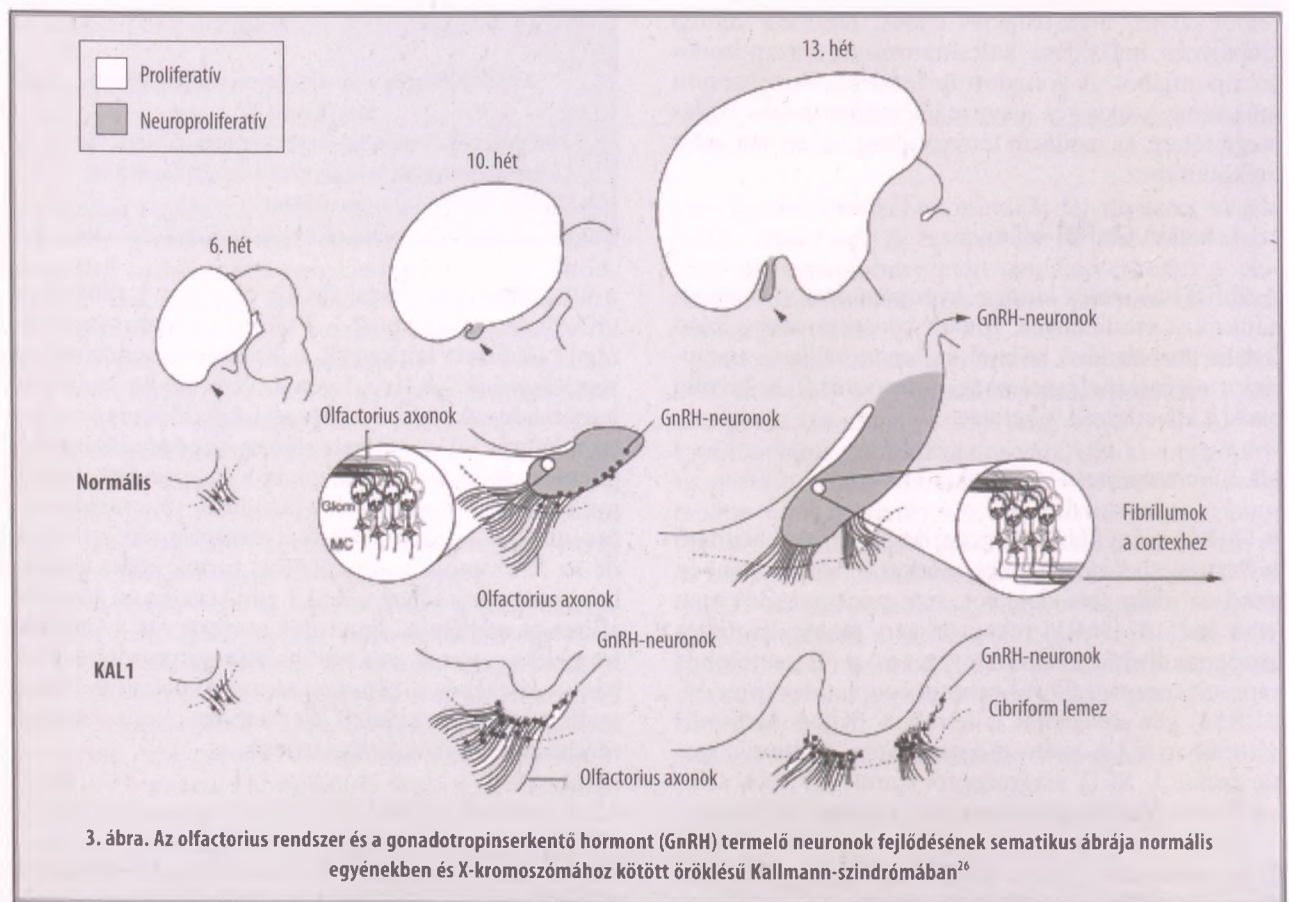
cia és -amplitúdó), alacsony vagy a normális alsó szintjén lévő FSH- és LH-szintekkel (a normális női hormonális ciklust a 4. ábra szemlélteti).<sup>13</sup> A pontos patomechanizmus nem ismert, de szerepet tulajdonítanak a leptinnek is, amelynek metabolikus hatása mellett szerepe van a reproduktív rendszer fejlődésében is.<sup>20</sup> Ezt az összefüggést támasztja alá, hogy leptinreceptor található mind a hypothalamusban, mind a gonadotrop sejteken. A leptin serkenti a GnRH-pulzatilitást és a gonadotropin-elválasztást. Számos tanulmányban kimutatták, hogy funkcionális hypothalamicus amenorrhoeában szenvedő nők leptinszintje alacsonyabb a kontrollhoz képest. A másik kóros tényező lehet a hypothalamus-hypophysis-mellékvese rendszer kóros aktivációja.<sup>5</sup> Az adrenokortikotropint (ACTH) serkentő hormon (corticotropin releasing hormone, CRH) fokozott elválasztása a kortizolszint emelése mellett közvetlenül csökkenti a GnRH-elválasztás frekvenciáját és a GnRH-ra adott gonadotropinválaszt, ami visszafordítható CRH-receptor-antagonistával. Ez a kórfolyamat reverzibilis. Amint az ovuláció visszatér, a bazális kortizolszint is normalizálódik.<sup>3</sup> Ez magyarázhatja a kapcsolatot a krónikus stressz és a reproduktív diszfunkció között.

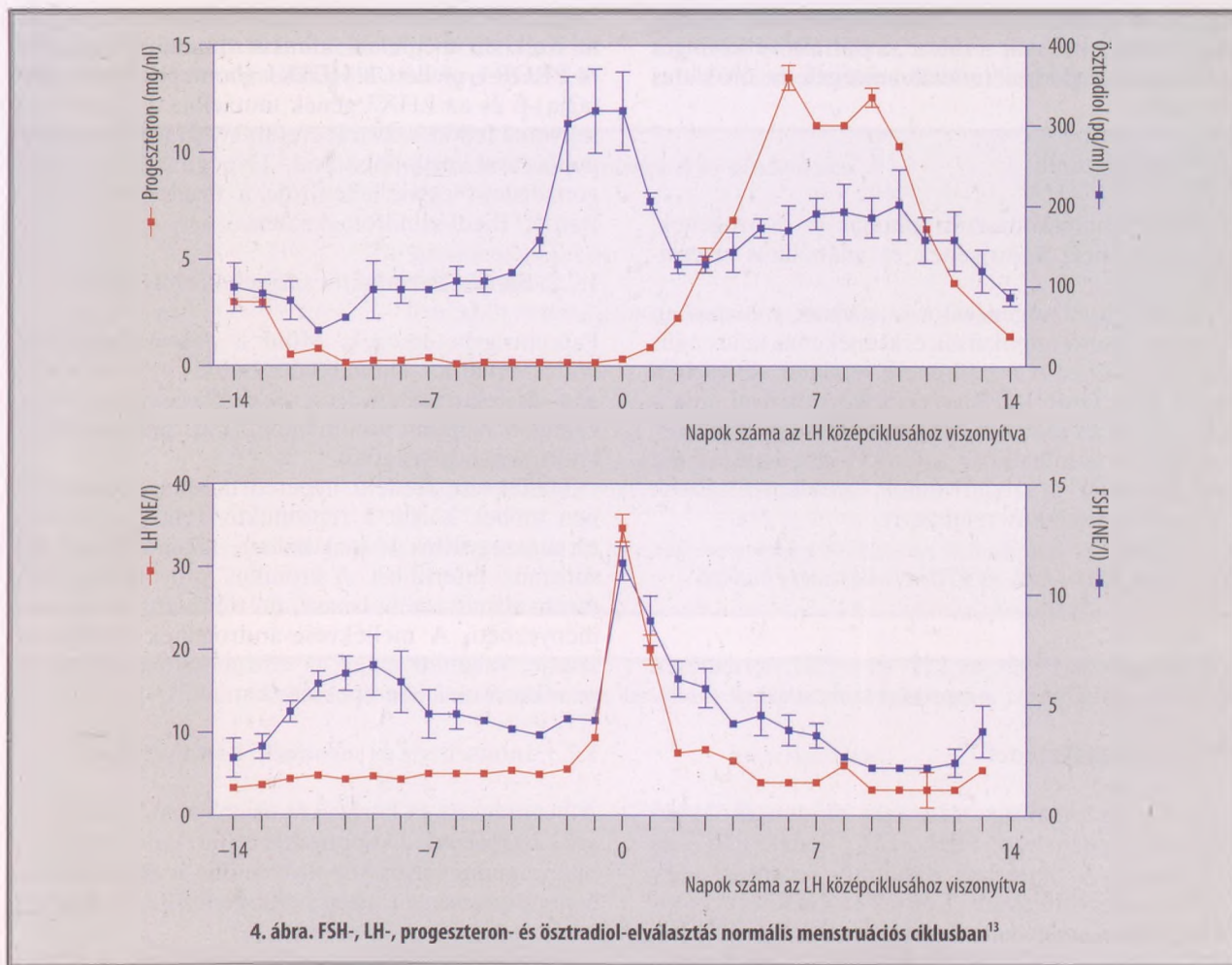
Fokozott fizikai aktivitás esetén, női atlétákban számos esetben hypothalamicus funkcióeltérés mutatható ki. A GnRH-gátlás az ösztrogénszint csökkenéséhez vezet, ami sárgatest-elégtelenséget és amenorrhoeát eredményez.<sup>25</sup> Ezekben az esetekben a testszír százalékos aránya gyakran nagyon alacsony, akár 10% alatti, és a szérumszintje is alacsonyabb. Ez megerősíti a tápláltsági szint fontosságát a normális reproduktív működéshez.

A táplálkozási betegségek közül az anorexia nervosa lényege a torzult testvázlat-érzés, kóros félelem az elhízástól, a legkisebb normálisnak ítélt test súly megtartásának elutasítása, és nőknél a menstruációs ciklusok hiánya. A GnRH-pulzus csökkenése együtt jár az FSH- és LH-elválasztás csökkenésével, ami anovulációt és alacsony szérumsztradiol-szintet eredményez. Rendszerint a hypothalamus-hypophysis-mellékvese rendszer is aktivált. A szérumszintje szignifikánsan alacsonyabb ezekben a betegekben, mint egészséges kontrollszemélyekben. További neuroendokrin eltérések is megfigyelhetők, amelyeket az 1. táblázatban foglaltunk össze (irodalmi hivatkozások az összefoglaló tanulmányban találhatóak).<sup>10</sup>

A bulimia nervosára a visszatérő falási rohamok jellemzők (hetente legalább két alkalommal). A beteg visszatérően (hetente legalább kétszer) különböző módszereket alkalmaz a súlygyarapodás megakadályozása érdekében, egyebek között önhánytást, hashajtást, vízhajtást, beöntést, koplalást, túlzott testgyakorlást. A testsúly általában normális, ugyan-

ahoz vezet, ami sárgatest-elégtelenséget és amenorrhoeát eredményez.<sup>25</sup> Ezekben az esetekben a testszír százalékos aránya gyakran nagyon alacsony, akár 10% alatti, és a szérumszintje is alacsonyabb. Ez megerősíti a tápláltsági szint fontosságát a normális reproduktív működéshez.





akkor számos neuroendokrin eltérés társulhat hozzá. Ezeknél a betegeknél is alacsonyabb a leptinszint a normális kontrollszemélyekhez viszonyítva, de nem olyan alacsony, mint anorexia nervosában (irodalmi hivatkozások az összefoglaló tanulmányban találhatóak).<sup>10</sup>

A kóros reprodukív működés és az elhízás közötti összefüggés régóta ismert. Elhízott nőkben gyakori a plazma emelkedett tesztoszteron- és androszteroid-koncentrációja a nemihormonkötő-globulin (sexual hormone binding globulin, SHBG) csökkent szintje mellett. Elhízásban megfigyelhető a petefészek és a mellékvese fokozott androgénelválasztása. Ennek kétféle magyarázata is lehetséges. A hypothalamus-hypophysis-gonád és a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely kompenzálja a fokozott nemi szteroid hormon clearance-t, és/vagy egyéb faktorok, például az inzulin fokozza a petefészek és mellékvese androgénszintézisét.<sup>21</sup>

#### 1.1.4. Anatómiai rendellenességek

A hypothalamus működésének károsodása hátterében gyakran találhatók anatómiai rendellenességek,

mint például daganatos vagy granulomatosus (sarcoïdosis, histiocytosis, haemochromatosis, lymphoma) elváltozások, éranómia, vérzés, trauma, irradiáció,

1. táblázat. Anorexia nervosához társuló lehetséges neuroendokrin eltérések

• GnRH-FSH-LH	GnRH-LH pulzusfrekvencia és amplitúdó ↓
• CRH-ACTH	CRH-teszt: ACTH-válasz ↓ ACTH ↑, dexamethasonnal nem szupprimálható 24 órás szabad vizeletkortizol ↑, plazmakortizol ↑
• TRH-TSH	TSH, reverz trijód-tironin (rT3), T3, tiroxin ↓
• GHRH-GH-IGF-I	GH, IGF-I ↓
• PRL	PRL ↓
• Neurohypophysis	Diabetes insipidus

ACTH: adrenokortikotrop hormon, CRH: corticotropin releasing hormon, FSH: folliculusstimuláló hormon, GH: növekedési hormon, GHRH: GH-serkentő hormon, GnRH: gonadotropin-serkentő hormon, IGF-I: inzulinszerű növekedési faktor-I, LH: luteotrop hormon, PRL: prolaktin, TRH: tireotrop hormon releasing hormon, TSH: tireotropin: tireotrop hormon

encephalitis, meningitis, toxikus károsodás, az agy-alapi mirigy nyelének sérülése, a portális vérkeringés károsodása, fejlődési rendellenességek és örökletes tényezők.

#### 1.1.5. Gyógyszerek

A gonadotropin- választást gátolják az ösztrogének, progesztagének, androgének és anabolikus szteroidok.

A GnRH-pulzusgenerátor a nucleus arcuatusban található, ahová impulzusok érkeziknek más neuronális rendszer felől is. A noradrenerg rendszer aktivációja együtt jár a GnRH- elválasztás fokozódásával, míg a dopaminerg és szerotoninerg aktiváció egyaránt serkentheti és gátolhatja is a GnRH- kibocsátást.<sup>18</sup> Ez magyarázhatja a szedatívumok, antidepresszánsok hatását a reprodukív rendszerre.

#### 1.2. Kóros FSH-, LH- és PRL- elválasztást előidéző okok

A hypophysis az FSH-, az LH- és a PRL- termelésen keresztül szabályozza a reprodukív rendszert.

##### 1.2.1. Genetikai eredet

Ritka, autoszómálisan, recesszív módon öröklődő mutációk okozhatnak FSH-, LH-, TSH-, PRL- és GH- hiányt. A háttérben állhatnak receptor- vagy posztreceptor eltérések. Leírták a GnRH- receptor mutációját is, amelyben a fenotípus megegyezik az izolált GnRH- hiánnyal. Előfordulhat FSH-, LH- receptor mutáció,<sup>16</sup> G- fehérje- eltérés, biológiailag inaktív gonadotropin- elválasztás, az  $\alpha$ - vagy  $\beta$ - alegység defektusa.<sup>19,20</sup> Ez utóbbi alacsony FSH- és ösztrodiolszintekkel jár. A PROP-1 hypophysis transzkripció faktor gén

mutációja általában több hormonkieséssel jár együtt az ezeknek megfelelő klinikai tünetekkel társulva. A PROP-1 mellett a HESX1 (homeobox géncsalád tagja)- $\beta$  és az LHX3 gének mutációja a gonadotrop sejtvonal fejlődészavarát eredményezi hypophysis- hypoplasiával vagy -aplasiával.<sup>2</sup> Hypogonadotrop hypogonadismus egyik jellemzője a Prader-Willi- és a Bardet-Biedl- szindrómáknak is.

##### 1.2.2. Perifériás endokrin szervek kórfolyamatai

Pajzsmirigybetegségek. Mind a pajzsmirigy- túlműködés, mind az -alulműködés befolyásolja az androgén- és ösztrogénanyagcserét és átalakulást, a megváltozott nemihormon- metabolizmus pedig krónikus anovulációhoz vezethet.<sup>24</sup>

Mellékvese- eredetű hypercorticismus következtében többek között a reprodukív rendszert is érintő tünetegyüttes is kialakulhat: amenorrhoea, hirsutismus, infertilitás. A krónikus anovuláció pontos mechanizmusa nem ismert, de több tényező is eredményezheti. A mellékvese- androgének emelkedett szintje, valamint maga az elhízás okozta anyagcsere- változások is szerepet játszhatnak.<sup>22</sup>

##### 1.2.3. Intracellularis és sellatájéki kórfolyamatok

A hypophysist és környékét érintő anatómiai eltérések (2. táblázat), a koponyát is érintő külső radioterápia, valamint súlyos koponyatrauma is előidézhethetnek hypopituitarismust, ezen belül centrális hypogonadismust.

Számos esetben a hypophysis- adenoma által okozott hormontúltermelés befolyásolhatja a reprodukív rendszert.

Hyperprolactinaemiás állapotok. A hyperprolactinaemia mindkét nemből károsítja a gonádfunkciókat; a GnRH pulzatis elválasztásának gátlása a gonadotrop hormonok elégtelen szekrécióját idézi elő. Premenopauzás nőkben a hyperprolactinaemia klasszikus tünetei az amenorrhoea, galactorrhoea és az infertilitás. Különböző súlyosságú menstruációs zavarok 90–95%-ban jelentkeznek. Primer vagy szekunder amenorrhoea, enyhébb esetekben oligomenorrhoea lép fel, de előfordulhat szabályos ciklussal, illetve szabályos időközökben jelentkező vérzéssel járó anovulációs ciklussal is. Legenyhébb formákban csak rövid luteális fázis és infertilitás észlelhető. Szabályos ciklus, fiziológiás ovuláció esetén feltétlenül gondolnunk kell macroprolactinaemia lehetőségére. Macroprolactinaemiáról beszélünk, ha a szérumban mért magas prolaktinszintet nem a hypophysis laktotrop sejtjeiben képződő, biológiailag aktív monomer felszaporodása, hanem a döntően (>60%) a periférián keletkező, nagy molekulatömegű makroprolaktin okozza, amelynek nincs biológiai hatása. A menstruációs zavarok mellett gyakran (80%) észlelhető galactorrhoea, amely jelentkezhet spon-

#### 2. táblázat. Hypopituitarismust/centrális hypogonadismust előidéző sellatájéki kórfolyamatok

- Hypophysis-adenoma, -carcinoma
- Craniopharyngeoma, Rathke-tasak-ciszta, hamartoma
- Hypophysis körüli/sellatájéki tumorok (astrocytoma, choriocarcinoma, embrionális carcinoma, ependymoma, glioma, germinoma, medulloblastoma, meningeoma, schwannoma, teratoma)
- Malignus daganatok metastázisai a hypophysisben (emlő-, tüdő-, vese-, pajzsmirigy-, hólyag-, uterus-, hasnyálmirigy-, colondaganatok)
- Hypophysitis (valószínű autoimmun eredet)
- Vaszkuláris eltérések (intracellularis apoplexia, aneurysma)
- Hypophysist érintő szisztémás betegségek (sarcoidosis, Langerhans-sejtes histiocytosis, haemochromatosis, tuberculosis, szifilisz, gombás eredet)
- Hypophysist érintő infekciós kórképek (bakteriális szepszis, tuberculoma, szifilisz gümma)
- Üres sella

tán, vagy az emlő kompressziójával provokálható. Tejcsgorgás jelentkezhet emelkedett prolaktinszint nélkül is. Posztmenopauzás nőkben a hyperprolacti-

naemia klasszikus tünetei hiányozhatnak, bár galactorrhoea előfordulhat, ezért a prolactinomára gyakran a macroadenoma által előidézett kompressziós

**3. táblázat. Laboratóriumi mérések női infertilitásban**

Bazális hormonmeghatározások

• Mellékvese	Szérumkortizol (reggel 8 óra)
• Pajzsmirigy	TSH, szabad tiroxin
• Gonadális tengely	Ösztradiol, LH, FSH (ciklus első fele), progeszteron (a ciklus 21–23. napja), prolaktin
• Szomatotrop tengely	IGF-I

Dinamikus tesztek

• Progeszteron-megvonásos teszt	Norethisterone 10 mg/nap 10 napig
• GnRH-stimuláció	100 µg GnRH inj. iv., plazma FSH-, LH- és ösztradiolmérés 0, 15, 30, 60 és 120 perc múlva, folliculusok detektálása UH-vizsgálattal (nőgyógyász végzi)
• Clomifen-teszt	50 mg clomifen szájon át a ciklus 5–9. napján, FSH-mérés a 3. és 10. napon

FSH: folliculusstimuláló hormon, GnRH: gonadotrop hormon releasing hormon, IGF-I: insulin like growth factor-I: inzulinszerű növekedési faktor-I, LH: luteotrop hormon

**4. táblázat. Női infertilitásban alkalmazott, hazánkban is forgalomban levő készítmények**

	Hatóanyag	Név	Hatóanyagtartalom	Társadalombiztosítási támogatás
Szintetikus ovulációstimuláló	Clomifen	Clostilbegyt tabl.	50 mg	Normatív + Kgy.
Gonadotropinok	Koriongonadotropin	Choragon inj.	5000 NE hCG	Normatív 0%
	Koriongonadotropin	Pregnyl inj.	5000 NE hCG	Normatív 0%
	Humán menopausal gonadotropin	Menopur inj.	75 NE FSH + 75 NE LH	Normatív + EÜ tér. köt. Kgy
	Humán menopausal gonadotropin	Merional inj.	75 NE menotropin	Normatív + Eü. tér. köt. KGy
	Chorio-gonadotropin α	Ovitrelle inj.	250 mcg	Normatív + Eü. tér. köt. Kgy
	Urofollitropin	Fostimon HP inj.	75 NE FSH	Normatív + EÜ. tér. köt. KGy
	Follitropin α	Gonal f inj.	75, 300, 450, 900 NE α follitropin; rekombináns FSH	Normatív + Eü. tér. köt. KGy
	Follitropin α	Gonal f inj.	150, 1050 NE α follitropin; rekombináns FSH	Normatív 0%
	Follitropin β	Puregon inj.	50, 100, 300*, 600* NE; rekombináns FSH	Normatív + *Eü. Tér, köt. KGy
	Follitropin β	Puregon inj.	200 NE; rekombináns FSH	Normatív 0%
	Lutropin α	Luveris inj.	75 NE; rekombináns LH	Eü. tér. köt. Kgy

FSH: folliculusstimuláló hormon, LH: luteotrop hormon, NE: nemzetközi egység  
Normatív +: van normatív Tb-támogatás, Normatív 0%: nem támogatott

tünetek hívják fel a figyelmet.<sup>14</sup> A klinikai tünetek súlyossága általában nem áll szoros összefüggésben a hyperprolactinaemia mértékével.<sup>7,11,14</sup>

A növekedési hormon (growth hormone, GH) krónikusan kóros magas szintje acromegaliához vezet. A számos jellegzetes klinikai eltérés mellett a kórképet hypogonadismus is jellemezheti gonadotropinhiány és hyperprolactinaemia következtében. Ennek eredményeképpen gyakoriak a menstruációs zavarok, a galactorrhoea, az infertilitás.<sup>12</sup>

Cushing-kór. Az emelkedett CRH- és ACTH-érték befolyásolhatja a GnRH- és LH-elválasztást.

A hypophysis pajzsmirigyserkentő hormont (tireotropin, tireotrop hormon: TSH) termelő adenómája igen ritkán előforduló kórkép; gyakoribb a TSH-termelés kiesése, ami hypothyreosis okoz. Ha a centrális eredetű pajzsmirigy-diszfunkciót eredményesen kezeljük, azaz a beteg euthyreoticussá válik, fertilitása, gonádműködése is normalizálódik. Ezzel szemben (a gyakran) autoimmun patogenezisű primer hypothyreosisban és hyperthyreosisban szenvedő beteg gonádműködése az euthyreosis elérése után is rendellenes maradhat (a korai vetélés kockázata is fokozott).

## 2. Diagnózis

A részletes anamnézis felvétele mellett a fizikális vizsgálatnak a rutin nőgyógyászati vizsgálaton kívül ki kell terjednie az esetleges galactorrhoea kimutatására, a pajzsmirigy vizsgálatára, az esetleges hyperandrogenismusra utaló jelekre (acne, hirsutismus).

A laboratóriumi vizsgálatok magukban foglalják a bazális hormon-meghatározásokat, valamint a gonadotrop tengely dinamikus tesztjeinek elvégzését (3. táblázat). A hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy, a hypothalamus-hypophysis-mellékvese és a szomatotrop tengely kivizsgálását az összefoglaló közlemények részletezik.<sup>12,22,24</sup>

Képalkotó vizsgálatok közül segítségünkre lehet a hypophysis MRI-vizsgálata, a petefészek ultrahang (UH) (méret, szerkezet, folliculusok száma), esetenként a pajzsmirigy UH-vizsgálata.

## 3. Kezelés

Hypothalamicus hypogonadismus egyes eseteiben a kognitív viselkedésterápia, a stressz-szituációk kezelésének tanítása és diétás tanácsok is megfelelő eredményhez vezethetnek.<sup>3</sup> A másodlagos betegségek következtében kialakuló hypogonadismus esetén az alapbetegség kezelése szükséges.<sup>12,22,24</sup> Ovuláció stimulálására a (spontán vagy megvonásos) vérzés kezdetéhez viszonyított 3–5. naptól adott kis dózisú clomifen- (50 mg 5 napon át) kezelés eredményes lehet. Adását illetően különféle algoritmusok ismertek. A nagyobb dózis azonban egyrészt gátolhatja a hypothalamus-hypophysis tengely működését a clomifen gyenge ösztrogén tulajdonsága miatt az egyébként is

ösztrogénszegény állapotban, másrészt túlstimulációt provokálhat. A kezelés eredménytelensége esetén gonadotropin-stimuláció, illetve azokban az esetekben, amelyekben a hypophysis képes megfelelő FSH- és LH-szintézisre és -elválasztásra, exogén pulzatis GnRH adása (GnRH 5 mg/90 perc intravénásan, módosított inzulinpumpával) jöhet szóba, ami normalizálhatja a gonadotropin-szekréciót és az ováriumok működését. A kezelés mellett a hiperstimuláció veszélye miatt szoros ellenőrzés javasolt. A biokémiai diagnózis és kezelés részleteit illetően utalunk összefoglaló munkákra.<sup>9,15</sup> A 4. táblázat foglalja össze a rendelkezésünkre álló készítményeket.

A fejlett országokban egyre több pár küzd átmenetileg vagy véglegesen a meddőség nyomasztó gondjával. A hormonális háttérű esetek patogenezisével, kórismezésével, kezelésével kapcsolatos ismereteink bővülése igen fontos tényező a gyermektelen párok számának csökkentéséhez.

## Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA (K68660) támogatásával készült.

## Irodalom

1. **Abma JC, Chandra A, Mosher WD, Peterson LJ, Piccinino LJ:** Fertility, family planning, and women's health: Estimates from the 1995 National Survey of Family Growth. *Vital Health Statistics* 1997; **23:** 19.
2. **Achermann JC, Weiss J, Lee EJ, Jameson JL:** Inherited disorders of the gonadotropin hormones. *Mol Cell Endocrinol* 2001; **179:** 89-96.
3. **Berga SL, Loucks TL:** The diagnosis and treatment of stress-induced anovulation. *Minerva Gynecol* 2005; **57:** 45-54.
4. **Bhagavath B, Layman LC:** The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med* 2007; **25:** 272-286.
5. **Brundu B, Loucks TL, Adler LJ, Cameron JL, Berga SL:** Increased cortisol in the cerebrospinal fluid of women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91:** 1561-1565.
6. **Cadman SM, Kim SH, Hu Y, Gonzalez-Martinez D, Bouloux PM:** Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 2007; **67:** 231-242.
7. **Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Guistina A:** Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; **65:** 265-273.
8. **de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E:** Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci* 2003; **100:** 10972-10976.
9. **Erikson GF:** Female reproduction. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*. Elsevier Saunders, 2006; 2871-3031.
10. **ESHRE Capri Workshop Group:** Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* 2006; **12:** 193-207.



11. **Góth M, Rác K:** Az endokrin agy és hypothalamus megbetegedései. In: Leövey A (ed): A klinikai endokrinológia és anyagcserebetegségek kézikönyve. Medicina, Budapest, 2001; 127-226.
12. **Góth M, Korbonits M:** Acromegalia. In: Leövey A, Nagy E, Paragh Gy, Rác K (eds): Az endokrin-és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. Medicina, Budapest, 2008; **megjelenés alatt**
13. **Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, Crowley WF Jr:** Clinical review 96: Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83:** 1835-1841.
14. **Iván G, Góth M:** A hyperprolactinaemiás állapotok diagnózisa, differenciáldiagnózisa és kezelése. *LAM* 2006; **16:** 715-721.
15. **Jöstel A, Lissett CA, Shalet SM:** Hypopituitarism In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*. Elsevier Saunders, 2006; 397-409.
16. **Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJ, Rapaport R, Mendonca BB, Bloise W, Castro M, Tsigos C, Chrousos GP:** Brief report: Testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the LH receptor gene. *N Engl J Med* 1996; **334:** 507-512.
17. **Layman LC, Peak DB, Xie J, Sohn SH, Reindollar RH, Gray MR:** Mutation analysis of the gonadotropin-releasing hormone receptor gene in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility and Sterility* 1997; **68:** 1079-1085.
18. **Marshall JC:** Regulation of gonadotropin secretion. In DeGroot LJ (eds): *Endocrinology* (ed 3). Philadelphia, Saunders Press 1995; 1993-2007.
19. **Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, Adams M, Tone Y, Gambino G, Casagrande S, Tedeschini G, Benedetti A, Chatterjee VK:** Primary amenorrhea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet* 1993; **5:** 83-86.
20. **Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS:** Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002; **77:** 433-444.
21. **Nelson SM, Fleming R:** Obesity and reproduction: impact and intervention. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; **19:** 384-389.
22. **Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK:** Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; **367:** 1605-1617.
23. **Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, Plummer L, Hughes V, Seminara S, Cheng YZ, Li WP, Maccoll G, Eliseenkova AV, Olsen SK, Ibrahimi OA, Hayes FJ, Boepple P, Hall JE, Bouloux P, Mohammadi M, Crowley W:** Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 2007; **117:** 457-463.
24. **Poppe K, Velkeniers B, Glinde D:** Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007; **66:** 309-321.
25. **Redman LM, Loncks AB:** Menstrual disorders in athletes. *Sports Med* 2005; **35:** 747-755.
26. **Trarbach EB, Silveira LG, Latronico AC:** Genetic insights into human isolated gonadotropin deficiency. *Pituitary* 2007; **10:** 381-391.
27. **Tsai PS, Gill JC:** Mechanisms of disease: Insights into X-linked and autosomal-dominant Kallmann syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol* 2006; **2:** 160-171.
28. **Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Crowley Jr WF, Jameson JL:** Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the  $\beta$  subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 1992; **326:** 179-183.

Levelezési cím: Dr. Góth Miklós  
 HM Állami Egészségügyi Központ 2. Telephely, II. Belgyógyászati Osztály  
 1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.  
 E-mail: gothmiklos@t-online.hu

## Amikor a metformin nem elég\*, hasznosítsuk szervezetének saját inzulinját!

- Az Avandamet javítja a szervezet saját inzulinjának felhasználását.<sup>1,4</sup>
- javítja a  $\beta$ -sejt funkciót<sup>1,3-5</sup>
- helyreállítja és fenntartja a glikémiás kontrollt.<sup>1,6</sup>

**AVANDAMET**  
rosiglitazone maleate / metformin HCl

\*Maximális tolerálható dózisban szedett metformin esetén

### AVANDAMET rövidített alkalmazási előírás

**Hatóanyag:** 2/500 filmtabletta: 2 mg rosiglitazon és 500 mg metformin tablettként 2/1000 filmtabletta: 2 mg rosiglitazon és 1000 mg metformin tablettként 4/1000 filmtabletta: 4 mg rosiglitazon és 1000 mg metformin tablettként  
**Terápiás javallatok:** Az AVANDAMET 2-es típusú diabeteszes betegeknek, akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban orális metformin monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt. Három orális terápiában szulfanilurea-származékkal olyan betegeknek, akiknek a kettős orális terápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin és a szulfanilurea-származék sem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.  
**Adagolás és alkalmazás:** A különféle adagolási sémákhoz az AVANDAMET a megfelelő hatáserősségekben áll rendelkezésre. Az AVANDAMET szokásos kezdő dózis napi 4 mg rosiglitazon és 2000 mg metformin (2x1 tbl AVANDAMET 2/1000). A rosiglitazon 8 mg/nap-ra emelhető 8 hét után, ha nagyobb glikémiás kontroll szükséges. Az AVANDAMET legmagasabb ajánlott napi adagja 8 mg rosiglitazon és 2000 mg metformin (2x1 tbl AVANDAMET 4/1000). Az AVANDAMET étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevétele csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinalis panaszokat.  
**Ellenjavallatok:** Túlérzékenység rosiglitazonra, metforminra vagy bármely segédanyagra. Szívelegtelenség vagy a korábbi anamnézisében előforduló szívelegtelenség (NYHA II-IV fokozat) akut coronaria szindróma (instabil angina, NSTEMI és STEMI), Szöveti hipoxiához vezető akut vagy krónikus betegség, mint például szív- vagy légzési elégtelenség, közelmúltban lezajlott szívinfarktus, shock, Májkárosodás, Akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus, Diabeteses ketoacidosis vagy diabeteses pre-coma. Veseelégtelenség vagy koros veseműködés, pl.  $>135 \mu\text{mol/l}$  serum kreatinin szint férfiaknál, illetve  $>110 \mu\text{mol/l}$  nőknél és/vagy  $<70 \text{ml/perc}$  kreatinin clearance. Akut helyzetek, amelyek potenciálisan megváltoztatják a veseműködést, mint például: Dehidratáció, súlyos fertőzés, shock, jód tartalmú kontrasztanyagok intravasculáris beadása. Szoptatás.  
**Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Tejsavas acidosis: Metforminnal kezelt betegeknél a tejsavas acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni is kell, mérlegelve az egyéb rizikófaktorokat, mint a rossz kontrollált diabetes, ketosis, zavaros kópiálás, túlzott alkoholfogyasztás, májbetegség, valamint bármilyen hipoxiával járó állapot.  
**Veseműködés:** Mivel a metformin a vesei kreatinin ürül, a serum kreatinin szinteket rendszeresen kell ellenőrizni. Legtöbb esetben egyszeri normális veseműködés esetén; évente legalább 2-3 alkalommal, akiknél a serum kreatinin szint a normál értékek felső határán van és az 1-es fokozatnál.  
**Folyadékretenció és szívelegtelenség:** A folyadékretenció jeleit és tüneteit, köztük a súlygyarapodást, monitorozni kell. Az AVANDAMET adását fel kell függeszteni a cardialis status rosszabbodásakor. Kombináció inzulinnal: Mind az inzulin, mind a rosiglitazon letévesztendő el a már beállított rosiglitazon kezeléshez csak kivételes esetben, és szoros ellenőrzés mellett adható inzulin. Myocardialis ischaemia: Elővigyázatosságból rosiglitazon alkalmazása ezen betegeknél nem ajánlott. Akut coronaria szindróma (ACS): Rosiglitazon-kezelés nem kezdhető el akut coronaria esemény fennállása-  
kor, és azt fel kell függeszteni az akut fázis idejére. A májfunkció monitorozása: Az AVANDAMET terápia nem kezdhető meg olyan betegeknél, akikben a kiindulási májenzim értékek emelkedettek (az ALT a normál tartomány felső határának  $\times 2,5$ -szerese), vagy valamely más, májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben az ALT értékek az AVANDAMET terápia alatt a normál tartomány felső határának háromszorosa fölé emelkednek (ismételt mérés), úgy a terápia lefelé kell szaktítani. Csonttörés: A csonttörések kockázatára gondolni kell a rosiglitazonnal kezelt betegek, különösen a nőbetegek gondozása során. Jód tartalmú kontrasztanyag adása: A rosiglitazon hatóanyag miatt, az AVANDAMET-et fel kell állítani jód tartalmú kontrasztanyag adása előtt és csak 48 órával később szabad visszatartani. Rosiglitazon alkalmazása során ritkán macula ödéma kialakulásáról számoltak be, ezért a látásélesség csökkenése esetén szemészeti kivizsgálás javasolt.  
**Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Anaemia, hypoglykaemia, hypercholesterinaemia, súlygyarapodás, anorexia, flatulencia, hányinger, hasmenés, nasi torlódás, étvágytalanság, nyírány, székrekedés, ödéma, szívelegtelenség, mellékvese ischaemia, csonttörés, ritkán májenzim emelkedés, fémek izomra felhalmozódása, tejsavas acidosis nagyon ritka (0,03 eset/1000 betegév).  
A forgalomba hozatali engedély száma:  
Avandamet 2/500: EU/1/03/258/004-005  
Avandamet 2/1000: EU/1/03/258/007-009, EU/1/03/258/011  
Avandamet 4/1000: EU/1/03/258/010-012, EU/1/03/258/014  
A szöveg először megjelent a 2008. március

Az Avandamet térítési díja EÜ. tér. költ. 70%-os támogatással:

	Bruttó fő- gyaztató ár	Támogatás mértéke	Beteg térítési díja
Avandamet 2 mg / 500 mg (56x)	6 300 Ft	4 410 Ft	1 890 Ft
Avandamet 2 mg / 1000 mg (56x)	7 453 Ft	5 217 Ft	2 236 Ft
Avandamet 4 mg / 1000 mg (56x)	11 709 Ft	8 196 Ft	3 513 Ft

Felírásra jogosult: Dokumentált 2-es típusú diabeteszes betegek (BNO. E11), amennyiben diétával, testsúly-csökkenéssel, életmód-  
változtatással és metforminnal történő kezeléssel magánálló vércukorszint-  
csökkentéssel (HbA<sub>1c</sub> <7,0%) nem volt elérhető metforminnal kombinál-  
va (kombinációs készítmény önmagában is teljesíti a kritériumot), vagy metformin-intolerancia, metformin-kontraindikáció esetén szulfanilureával kombinálva (kombinációs készítmény önmagában is teljesíti a kritériumot), a beteggyógyász szakorvos vagy diabetológiai szakrendelő szakorvosa, vagy javaslatuk alapján – a javaslat keltétől számított 1 évig – a háziorvos.  
**Referenciák:** 1. Avandamet alkalmazási előírás, 2008. március 3. Jones TA et al. Diab Obes Metab 2003; 5: 163-170. 4. Fonseca V et al. JAMA 2000; 283(13): 1695-1702. 5. Bailey CJ et al. Clin Ther 2005; 27(10): 1548-1561. 6. Rosak C et al. Int J Clin Pract 2005; 59(10): 1131-1136.

# A ROSIGLITAZON-KEZELÉS KARDIOVASZKULÁRIS (MELLÉK) HATÁSAI 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN

Dr. Nagy Viktor

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A rosiglitazon hatékonyan csökkenti a vércukrot 2-es típusú diabetes mellitusban. Miközben az előzetes tanulmányok lehetséges kardioprotektív hatást vetettek fel, a gyógyszer folyadékretenciót okozott és megnövelte a szívelégtelenség kockázatát. A betegekben végzett kontrollált klinikai tanulmányok metaanalízise pedig felvetette a rosiglitazon kardiovaszkuláris események előfordulását fokozó kockázatának lehetőségét. A hosszú távú kardiovaszkuláris biztonság bizonyítása ma még kétségtelenül hiányos. Minden vizsgálat biztonságára és mellékhatásokra vonatkozó adatait a közvélemény elé kell ezéért tárni. Az új tanulmányoknak a betegségek kimenetelét kell vizsgálni ahhoz, hogy kiderüljön a rosiglitazon-kezelés hasznosságának és kockázatának aránya.

**Kulcsszavak:** rosiglitazon, kardiovaszkuláris hatás, biztonságosság

## Nagy V: THE CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ROSIGLITAZONE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**SUMMARY:** Rosiglitazone is effective in lowering blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. Whereas preliminary studies suggested the potential for cardioprotective effects, the drug is associated with fluid retention and increased risk of congestive heart failure. Meta-analysis of patients participating in controlled clinical trials suggests increased risk of cardiovascular events for patients using rosiglitazone. Long-term cardiovascular safety remains incompletely understood. Safety data and adverse events of all studies (published and unpublished) should be made available to the public. New studies should focus on patient-oriented outcomes to clarify the benefit-risk ratio of rosiglitazone therapy.

**Key words:** rosiglitazone, cardiovascular effect, safety

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 185–191.

A kardiovaszkuláris események csökkentésének igénye a betegség általánosan elterjedt volta miatt az orvoslás egyik alapvető feladata. A Framingham Heart Study, vagy a SCORE felmérés eredményei szerint a népességben ma már megbecsülhető a koszorúérbetegség fellépésének időpontja, és kiderült az is, hogy a kockázati tényezők kezelése vagy prevenciója ezt kedvezően befolyásolja.<sup>13</sup> A 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciája világszerte növekszik, néhány év múlva valódi epidémiával lehet számolni. Cukorbetegségben (lévén major kockázati tényező) pedig a mortalitás és a morbiditás leggyakrabban kardiovaszkuláris eredetre vezethető vissza, ezért egyáltalán nem mindegy az, hogy a vércukorcsökkentő kezelés – mintegy mellékhatásként – hogyan befolyásolja a szívrendszeri események előfordulásának gyakoriságát.<sup>29</sup>

Már a cukorbetegség kezelésén alapuló UKPDS tanulmányból kiderült, hogy egy másik kockázati tényező, a hipertónia erőteljesebb csökkentése a kevésbé pontos vérnyomás-beállításhoz képest szignifikáns mértékben csökkentette a mikro- és makrovaszkuláris szövődményeket, a kardiovaszkuláris

mortalitást és morbiditást.<sup>30</sup> Ugyanez lenne elvárható a cukorbetegség pontosabb beállításától is, ám izgalmas kérdés, hogy melyik adatot tekintjük ebből a szempontból mérvadónak: az éhomi vércukor, a posztprandiális vércukor, a cukorterhelés során kapott 2 órás vércukor, vagy éppen a glikált hemoglobin szintjét? Esetleg a felsoroltak valamiféle kombinációját? Több vizsgálatban a mikrovaszkuláris szövődmények gyakorisága és a glikált hemoglobin szintje között pozitív összefüggést találtak, de ez nem volt megfigyelhető a makrovaszkuláris kockázat és a mortalitás tekintetében.<sup>27</sup> A közelmúltban éppen az ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) tanulmány (szervező a National Heart, Lung, and Blood Institute) intenzív vércukorcsökkentő ágát (aktuálisan elért HbA<sub>1c</sub> 6,4% vs. 7,5%) zárták le idő előtt, mert még tisztázatlan okok miatt, etikai szempontból nem vállalhatóan megnövekedett a mortalitás. Mindez a nem-halálos kardiovaszkuláris események 10%-os csökkenése mellett következett be, bár azt is megfigyelték, ha szívinfarktus lépett fel valakiben, az a megszokottnál gyakrabban bizonyult

halálos kimenetelűnek. A tanulmány intenzív vs. konvencionális vérszír- és vérnyomáscsökkentő ága tovább fut.<sup>24</sup> Ezek az eredmények nyilvánvalóan nem a pontos vércukor-beállítás, az euglykaemia elérése ellen szólnak, sőt a cukorbeteg hosszú távú ellenőrzésére eddig beváltak tekintett paraméterek prediktív értékét sem kérdőjelezzik meg, csupán az atheroscleroticus kórfolyamat diabetesben észlelt komplexitására, az esetlegesen túl nagy vércukor-variabilitásra és az alkalmazott kezelés gondos kiválasztására hívják fel a figyelmet.

A diéta, a fizikai aktivitás és az intenzív inzulinkezelés értékeit ismerve és elismerve állítható, hogy az elmúlt 10–15 év során a vércukorszint gyógyszeres kezelésének lehetőségei változtak meg leginkább. A buforminra, a glibenklamidra, majd végső megoldásként kombinációjukra épülő terápiás gyakorlat a múlté, egyrészt a gyógyszercsoportok, másrészt az ezen belül alkalmazható készítmények száma alaposan kibővült.

Az orális antidiabetikumok csoportosítása a következő:

- inzulinelválasztást serkentők
  - szulfanilureák
  - meglitinidek
- nem az inzulinelválasztás serkentésén keresztül hatók
  - alfa-glukozidáz-gátlók
  - biguanidok
  - tiazolidindionok

Egyes szerek bizonyítottan kardiovaszkuláris hatásokkal is rendelkeznek, ezek egy részére pl. a tiazolidindionok (glitazonok) alkalmazásának már korai időszakában felfigyeltek. A gyógyszercsoport a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) izoformját aktiválja.

#### **A peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorcsalád (PPAR)**

A PPAR-alfa (PPAR- $\alpha$ ), a PPAR-béta/delta (PPAR- $\beta/\delta$ ) és a PPAR- $\gamma$  számos társával (szteroid, retinoid, A- és D-vitamin, thyreoidea stb.) a nukleális hormonreceptor rendszer tagjai, amelyek endogén vagy exogén ligand által aktivált – a retinoid-X receptort dimerként tartalmazó – transzkripciós faktorokká alakulnak át. Ezáltal olyan fehérjéket kódoló gének transzkripciós folyamatát szabályozzák, amelyek általában a metabolikus folyamatokban, a gyulladásban vagy az immunreakciókban vesznek részt. A molekuláris genetikai hatások így húzódnak meg az atherosclerosis folyamatának, a metabolikus szindrómában és a diabetes mellitusban észlelhető inzulinrezisztencia kialakulásának, illetve a lipoprotein-anyagcsere zavarainak hátterében. A PPAR-ok természetes ligandjai közül a különféle zsírsavak érdemelnek említést.<sup>8</sup>

A PPAR- $\gamma$  főleg a zsírszövetben, a vázizomzatban, szívben, továbbá az érrendszer endothel- és izom-

sejtjeiben expresszálódik. Fő hatásként csökkenti az inzulinrezisztenciát, szabályozza a zsírszövetek differenciálódását, valamint az említett szövetek anyagcsere-folyamatait. Természetes ligandjai a zsírsavak és a prosztaglandinok, farmakológiai ligandjai a glitazonok. Mindenképpen meg kell említeni azt, hogy a PPAR-ok ligandkötő helye elegendően nagy ahhoz, hogy aktiválódásuk – legtöbbször a PPAR- $\gamma$  – különféle egyéb gyógyszerek, pl. a nemszteroid gyulladásgátlók, a sztatinok vagy némelyik angiotenzinreceptor-blokkoló alkalmazása során is létrejöhessen. Ezek azonban részleges, nem specifikus hatást eredményeznek. Állatkísérletekben a ligandok hatására az endothel funkciózavara helyreállíthatónak bizonyult, sőt az atheroscleroticus léziók csökkenését is megfigyelték.<sup>5</sup>

Azok a pleiotrop hatások, amelyek a PPAR-rendszer aktivációja során a lipidmetabolizmusban, a szénhidrát-homeosztázisban, sőt a szívizomzat energetikájában és az ischaemiára adott kedvező válaszreakciójában észlelhetők, természetesen a PPAR-családra irányították a gyógyszerkutatás figyelmét.

#### **A tiazolidindionok PPAR- $\gamma$ hatása**

2-es típusú diabetes mellitusban a szív- és érrendszeri szövödmények fellépését elsősorban a hyperinsulinaemiára és inzulinrezisztenciára vezetik vissza. A PPAR- $\gamma$  transzkripciós faktort azonban kezdetben zsírszöveti modulátorként tartották nyilván. A tiazolidindionok zsírszövetre kifejtett hatása a következő. Elősegítik a vizcerális zsírszövet mobilizációját, pontosabban a zsírszövet subcutisba való vándorlását. E helyen azonban már az inzulinra érzékeny, kis méretű, szabad zsírsavat trigliceriddé alakító, tehát lipideket tároló és káros citokineket, illetve szabad zsírsavakat már nem kiválasztó adipocyták termelődése indul be. A vér szabad zsírsavszintjének csökkenése a lipocyták inzulinérzékenységének helyreállításából fakad, s ez azt eredményezi, hogy javul az izomsejtek glukózfelhasználása (a glukózfelvétel, a glikogénszintézis és a glikolízis) is.

A hasnyálmirigy béta-sejtjeinek regenerációját is elősegítik a glitazonok. Csökkentik a béta-sejtek trigliceridtartalmát, aminek következménye a nitrogén-monoxid termelődésének fokozása. Így helyreáll a sejtek apoptotikus aktivitása és csökken a kóros béta-sejtek száma, végül helyreáll a glukózfüggő inzulinsekreció.

A folyamat végül előnyös lehet a kardiovaszkuláris szövödmények megelőzése szempontjából, hiszen a vizcerális zsírszövet és az inzulinrezisztencia csökken. A bőr alatti zsírszövet azonban felszaporodhat, és folyadékretenciót is megfigyeltek. E hatások eredőjeként a testsúly megnövekszik. A folyadékretenció főleg panaszmentes szívelégtelenségben lehet különösen fontos, hiszen a NYHA-stádium romolhat, s kezelést igénylő oedemák jelenhetnek meg. A helyzetet tovább befolyásolja az, ha a beteg párhuzamosan

inzulint is kap, amely szintén folyadékot visszatartó hatású.<sup>10,19</sup>

A troglitazon volt az első gyógyszerként alkalmazott tiazolidindion, amelynek forgalmazását azonban súlyos és előre nem látott, idioszinkrázián alapuló hepatotoxikus mellékhatások (az USA-ban 61 májelégtelenség miatti halálest és 7 májtranszplantáció) miatt leállították.<sup>3</sup> A követő molekulák a rosiglitazon és a pioglitazon lettek.

A glitazonok tehát úgy tűnt, hogy ígéretes jövő előtt állnak, hiszen az inzulinrezisztenciát megszüntető, kedvező hatású antidiabetikumként alkalmazásukat csupán két, az alkalmazási előírat pontos betartásával könnyűszerrel elfújható felhő (a folyadékretenció és a troglitazon okozta májkárosodás) árnyékolta be és a figyelem a szerek nagyon várt kardiovaszkuláris preventív hatásának igazolására irányult.

### Érvek a rosiglitazon kedvező kardiovaszkuláris hatásai mellett

A hypertonia kezelésére használt gyógyszerektől, illetve újabban fix gyógyszer-kombinációktól logikus elvárás az, hogy vérnyomáscsökkentő hatásukon kívül csökkentsék a kardiovaszkuláris események számát is, hiszen a hypertonia a vezető kockázati tényező. A diabetes mellitus okozta kockázatot egyes statisztikai analógiák szerint úgy kell értelmeznünk, mintha a beteg már elszenvedett volna egy kardiovaszkuláris eseményt, pl. szívinfarktust, az antidiabetikus kezelésnek tehát éppen elvi okok miatt kell csökkentenie a szív- és érrendszeri mortalitást és morbiditást.

A glitazonok a hatásmechanizmusból következő, vagyis állatkísérletek és elméleti megfontolások szerint számos kedvező kardiovaszkuláris hatással rendelkeznek: alapvetően csökkentik a vércukor és az inzulin szintjét, csökkentik a vérnyomást és megszüntetik az endothel aktivált állapotát. Ez utóbbinak számos összetevője van, mint pl. csökken a carotis intima-media vastagsága, a microalbuminuria, a neo-intima proliferációja, a macrophag-migráció, a CRP-, az endotelin-1-szint és a PAI-1 aktivitás, fokozódik a thrombolysis, megnő a HDL-koleszterin- és az adiponektinszint.

Metabolikus szindrómás, de nem diabeteses 30 beteget vontak be egy kisebb vizsgálatba. 18 héten keresztül a betegek vagy napi 8 mg rosiglitazont, vagy placebót kaptak, kontrollként pedig 8 egészséges önkéntes szolgált. A rosiglitazon-kezelés javította az endothelfunkciókat, az endotheltől független vazodilatációt, csökkent a vércukorszint, az inzulinszint, az inzulinrezisztencia, a fibrinogén, és a CRP. Nőtt az LDL-koleszterin és az adiponektin szérumszintje.<sup>2</sup> Egy másik kisebb, randomizált tanulmányban placebohoz képest a rosiglitazon csökkentette a szolúbilis E-szelektin, a PAI-1 és a tPA expresszióját.<sup>1</sup>

A randomizált, kettős vak, párhuzamos elrendezésű EMPIRE (Escalation of Metformin therapy

vs. Initiation of Rosiglitazone Early) vizsgálat 122 fős, 2-es típusú cukorbetegből álló részcsoportjában (rosiglitazon + metformin 8 mg + 1000 mg és metformin 2000 mg kezelési ág) tanulmányozták a kardiovaszkuláris kockázat biomarkereinek változását. 24 hét után mindkét csoportban azonos mértékben csökkent a HbA<sub>1c</sub>, miközben a posztprandiális vércukorszint csökkenése és az inzulinérzékenység növekedése a kombinációs csoportban meghaladta a metforminnal kezeltét. A metformin-kezeléshez képest a kombinációval kezelt betegcsoportban erőteljesebben csökkent a CRP, a PAI-1 aktivitás, a PAI-1 antigén; a mátrix-metalloproteáz-9 csökkenése statisztikailag nem tért el; a TNF-alfa szintje viszont nagymértékben megnőtt.<sup>15</sup>

Egy másik kettős vak, párhuzamos csoportokat tartalmazó, 32 hetes vizsgálatban a rosiglitazon + metformin és a gliburid + metformin microalbuminuriára és vérnyomásra kifejtett hatását, valamint az atherosclerosis biomarkereinek változását tanulmányozták 389 kettes típusú cukorbetegben. A microalbuminuriát a vizelet albumin/kreatinin arányával, a vérnyomást a 24 órás vérnyomás-monitorozás során nyert átlagokkal értékelték. A gliburidhoz hasonlítva a metformin mellé adott rosiglitazon csökkentette a PAI-1 antigén szintjét és aktivitását, valamint a CRP, vWF és a fibrinogén szintjét is, de ami a legfontosabb, a microalbuminuriát és a vérnyomást. A glikémiás státusz a két kezelési csoportban hasonlóan alakult, ezért a microalbuminuria, a vérnyomás és a kardiovaszkuláris biomarkerek további javulása feltehetően a rosiglitazon anti-inflammatorikus tulajdonságainak köszönhető.<sup>4</sup>

A DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) tanulmányban károsodott glukóztoleranciájú (IGT), vagy károsodott éhomi vércukrú (IFG), vagy mindkettővel rendelkező, a cukorbetegség kialakulása szempontjából tehát nagy kockázatú betegek csoportjában azt vizsgálták, hogy rosiglitazon-kezelés mellett hogyan változik a cukorbetegség kifejlődésének esélye vagy a bármely okból bekövetkező halálozás (összetett primer végpont). A másodlagos végpontok között kardiovaszkuláris események is szerepeltek. A vizsgálatba 5269 beteget vontak be. A betegeket 2×2-es típusú faktoriális elrendezés szerint véletlenszerűen rosiglitazon- vagy placebo-, illetve ramipril- vagy placebo-csoportokba sorolták. Míg a placebohoz képest a ramipril nem, addig a rosiglitazon jelentős mértékben, 62%-kal csökkentette az új 2-es típusú diabetes mellitus kialakulását, a kombinációs primer végpont relatív kockázatát pedig 60%-kal. A rosiglitazon preventív hatása függetlennek bizonyult az életkortól, a nemtől, az etnikumtól, valamint a bevonáskor fennálló glukóztolerancia típusától (IFG vagy IGT). A diabetes fellépésének gátlása ugyanakkor független volt a testsúlytól, valamint a háskörfogattól. Ez azért nagyon fontos adat, mert míg az elhízás a placebo-cso-

portban fokozott diabeteskockázatot jelentett, addig a rosigitazon annak ellenére védte ki a testsúlytöbblet okozta diabetogén hatást, hogy közismerten testsúlygyarapodást okoz. A vizsgálat végére a rosigitazoncsoportban a zsírtömeg has felől csípő irányú (a subcutis zsírszöveve kevésbé atherogen) átrendeződése volt észlelhető. A kardiovaszkuláris másodlagos végpontok közül a szívinfarktusból, szélütésből kardiovaszkuláris halálzásból álló, illetve az összesített kardiovaszkuláris eseményekből álló vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség a rosigitazon- és a placebo csoportok között. A részleteket az 1. táblázat tartalmazza. A vérnyomás a rosigitazoncsoportban 1,7/1,4 Hgmm-rel volt kisebb, mint a placebo csoportban.<sup>12</sup> Mindenképpen meg kell említeni azt is, hogy a ramipril ebben a betegcsoportban értékelhető befolyást nem gyakorolt a szekunder kardiovaszkuláris végpontra, amely pedig többek között a szívinfarktusból, szívelégtelenségből, szélütésből, revaszkularizációból tevődött össze!<sup>11</sup>

Az ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) tanulmányban azt kívánták tisztázni, hogy a rosigitazon-monoterápia mennyire hatékony a metformin-, ill. glibenklamid-monoterápiával szemben újonnan felismert, korábban csak diétás kezelésben részesülő 2-es típusú diabetesben szenvedők között. A vizsgálat elsődleges végpontja a monoterápia-elégtelenség időpontja volt. Monoterápia-elégtelenséget akkor állapítottak meg, ha az éhomi vércukor értéke >10,0 mmol/l volt két egymást követő vizsgálati időpontban, a protokoll által előírt, ill. a beteg által tolerált maximális gyógyszerdózis mellett. A szekunder kardiovaszkuláris végpontokat külön értékelték. Összesen 4360 beteget vontak be a vizsgálatba úgy, hogy az egyes vizsgálati csoportokban szereplő betegek alapvető klinikai és laboratóriumi adatai egymástól érdemben nem tértek el. Az elsődleges klinikai végpontot elérők vagy a tanulmányt teljesen befejező betegek aránya az alábbi volt: rosigitazon-ág 63%, metformin-ág 62%, glibenklamid-ág 56%. Az idő előtti kiválás leggyakoribb oka gyógyszer-mellékhatás, ill. a beleegyezés visszavonása volt.

Monoterápia-elégtelenség a rosigitazon-csoportban 143, a metformin estén 207, a glibenklamidot szedők között 311 betegben alakult ki. A monoterápia-elégtelenség relatív kockázata a rosigitazon-csoportban metforminnal szemben 32%-kal, glibenclamiddal szemben pedig 63%-kal, mindkét esetben szignifikáns mértékben csökkent. A mellékhatások közül a rosigitazon leggyakrabban folyadék-visszatartást (oedema), a metformin gasztrointesztinális mellékhatást, a glibenklamid pedig hypoglykaemiát okozott. A rosigitazon csoportban (versus másik két vizsgálati ág) az ALAT (alanin-aminotranszferáz) értéke és a hematokrit csökkent, az LDL-koleszterin értéke nőtt. A mortalitás a három vizsgálati csoportban nem tért el. A kardiovaszkuláris események tekintetében a rosigitazon- és a metformin-ág egymástól nem különbözött, a glibenklamid-ágon azonban statisztikailag értékelhetően kevesebb esemény fordult elő. Bár a vizsgálok szerint jelentett szívelégtelenség a másik két kezelési csoporthoz képest a glibenklamidot kapók között kevesebb volt, a kardiológusok által valódi szívelégtelenségnek minősített eseményeket tekintve a három vizsgálati ág szignifikáns mértékben nem tért el egymástól. A rosigitazon-csoportban többen szedtek kacsdiuretikumot és/vagy sztatint, mint a másik két vizsgálati ágon. Itt kell azt is megjegyezni, hogy a renin-angiotenzin rendszert blokkoló és a béta-receptor-blokkolókat szedése a három kezelési ágon nem különbözött egymástól. A rosigitazon-csoportba sorolt nők statisztikailag értékelhetően több csonttörést szenvedtek el, mint a másik két kezelési csoportban. Az ADOPT igazolta, hogy a rosigitazon-monoterápia a metformin-, ill. glibenklamid-monoterápiával szemben hosszabb időn keresztül biztosít jó anyagcsere-helyzetet újonnan felismert 2-es típusú diabetesben szenvedők körében, miközben a glibenklamid korábban már leírt kardiális mellékhatásainak gyakorisága nem nőtt.<sup>20</sup>

Egy 52 hétig tartó vizsgálatban az antidiabetikus kezelés kiegészítésére adtak rosigitazont NYHA I-II stádiumú szívelégtelen betegeknek. A glikémiás kontroll javulása mellett az echokardiográfiás vizsgálat

1. táblázat. A kardiovaszkuláris végpontok alakulása a DREAM tanulmányban rosigitazon és placebokezelés mellett<sup>12</sup>

	Rosigitazoncsoport (n=2635)	Placebocsoport (n=2634)	HR (95% CI)	p
Összetett kardiovaszkuláris végpont	75 (2,9%)	55 (2,1%)	1,37 (0,97–1,94)	0,08
Szívinfarktus	15 (0,6%)	9 (0,3%)	1,66 (0,73–3,80)	0,20
Szélütés	7 (0,3%)	5 (0,2%)	1,39 (0,44–4,40)	0,60
Kardiovaszkuláris halál	12 (0,5%)	10 (0,4%)	1,20 (0,52–2,77)	0,70
Igazolt szívelégtelenség	14 (0,5%)	2 (0,1%)	7,03 (1,60–30,9)	0,01
Új angina pectoris	24 (0,9%)	20 (0,8%)	1,20 (0,66–2,17)	0,50
Revaszkularizáció	35 (1,3%)	27 (1,0%)	1,29 (0,78–2,14)	0,30
Szívinfarktusból, szélütésből vagy kardiovaszkuláris halálból álló összetett végpont	32 (1,2%)	23 (0,9%)	1,39 (0,81–2,37)	0,20

szerint a bal kamrai ejekciós és diasztolés funkció, a bal kamrai térfogat és a szívindex érdemben nem változott.<sup>9</sup>

A VICTORY (VeIn-Coronary aTherOsclerosis and Rosiglitazone after bypass surgerY) tanulmány eredményeit a közelmúltban ismertették. A vizsgálat elsődleges végpontja a koszorúér-bypass műtét után a vénás graftokon fellépő atheroscleroticus plakkok térfogatának vizsgálata volt. Intravaszkuláris ultrahanggal mérve cukorbetegeken a rosiglitazon a placebohoz képest a plakkok növekedésének nem szignifikáns gátlását eredményezte 12 hónap után.<sup>6</sup>

### Egy metaanalízis csapdájában

A metaanalízisek legyenek pozitív vagy negatív eredményűek, rendszeresen kritikai észrevételeket gerjesztenek. 2007 tavaszán a New England Journal of Medicine-ben a rosiglitazon kardiovaszkuláris hatásairól metaanalízis jelent meg. Eszerint a rosiglitazon 43%-kal ( $p=0,03$ ) növeli a szívinfarktus fellépésének és 64%-kal ( $p=0,06$  nem szignifikáns) a kardiovaszkuláris okból bekövetkező halálzásnak a relatív kockázatát (2. táblázat). A metaanalízisbe a következő feltétellel kerülhettek be a tanulmányok: véletlen beválasztás, kontrollcsoport, minden kezelési csoportban azonos időtartamú, legalább 24 hétig tartó kezelés. 116 lehetséges rosiglitazonnal végzett vizsgálatból 48 felelt meg a beválasztási követelményeknek. A szerzők előre meghatározva a szívinfarktus fellépését, illetve a kardiovaszkuláris okból bekövetkező halálzást kívánták vizsgálni, ezért azonnal kizártak 6 olyan tanulmányt, amelyekben a vizsgált eseményeket nem említették meg. Végül a DREAM és ADOPT tanulmányokon kívül 40 kis létszámú, rövid vizsgálat maradt, s az összesen 27873 beteget magában foglaló metaanalízisben mindössze 158 szívinfarktus és 61 kardiovaszkuláris halál fordult elő.<sup>25</sup> A metaanalízis, a szerkesztői kommentár<sup>26</sup> és a gyógyszergyár véleménye-

nye<sup>21</sup> alapján úgy gondolom, hogy az eredményekből nem következtetéseket, hanem elsősorban kritikai észrevételeket lehet levonni:

- A kardiológus azt várná, hogy egy szív- és érrendszeri eseményeket tárgyaló metaanalízist nem szűkítik le a szívinfarktus és a kardiovaszkuláris halálozás vizsgálatára, vagyis ha rendelkezésre áll a nem várt eseményekről az összes adat, akkor azok elemzése miért nem történt meg?
- A beválasztási követelményeknek megfelelő tanulmányokat menet közben nem illik kizárni a statisztikai elemzésből, mert jelen esetben az ekvivalencia (ti. nincs esemény a két vizsgált betegcsoportban) kihagyása a rosiglitazonra vonatkozó események statisztikai erejét növelte meg.
- A két vizsgált kardiovaszkuláris esemény egyetlen esetben sem volt a bevont tanulmányok primer végpontja, sőt szekunder végpontként is ritkán fordult elő.
- A metaanalízisek örök hibája az, ha túlzottan nagy a bevont vizsgálatok heterogenitása, s a jelen esetben két nagy tanulmányhoz csaptak hozzá 40 jóval rövidebb ideig tartó, vagy jelentősen kisebb betegszámú vizsgálatot.
- A különféle klinikai fázisokba sorolt vizsgálatokban éppen az események tanulmányozása érdekében számos alkalommal nem a rosiglitazon törzskönyvi előírásainak, indikációjának megfelelően adták a szert.
- A több mint 27 ezer beteg között előforduló kevés esemény a statisztikai véletlen hatása is lehetett.
- Egy bizonytalan statisztikai adatokon alapuló gyógyszer-botrány generálása sohasem szolgálja a betegek érdekét.
- A metaanalízis eredményének közlésére azonban mégiscsak többszörös ellenőrzés után kerülhetett sor, tehát a rendelkezésre álló tanulmányokat a kardiovaszkuláris kimenetel szempontjából füg-

2. táblázat. A rosiglitazon és a kontrollkezelés hatása a szívinfarktus, valamint a kardiovaszkuláris halál kockázatára egy metaanalízis szerint

	Rosiglitazon kezelés	Kontroll kezelés	Esélyhányados (95% CI)	Szignifikancia (p)
Esemény/betegszám (arány%)				
<b>Szívinfarktus</b>				
• 40 tanulmány együtt	44/10,285 (0,43)	22/6106 (0,36)	1,45 (0,88–2,39)	0,15
• DREAM	15/2,635 (0,57)	9/2634 (0,34)	1,65 (0,74–3,68)	0,22
• ADOPT	27/1,456 (1,85)	41/2895 (1,42)	1,33 (0,80–2,21)	0,27
• Összesen			1,43 (1,03–1,98)	0,03
<b>Kardiovaszkuláris halál</b>				
• 40 tanulmány együtt	25/6,845 (0,36)	7/3980 (0,18)	2,40 (1,17–4,91)	0,02
• DREAM	12/2,635 (0,46)	10/2634 (0,38)	1,20 (0,52–2,78)	0,67
• ADOPT	2/1,456 (0,14)	5/2895 (0,17)	0,80 (0,17–3,86)	0,78
• Összesen			1,64 (0,98–2,74)	0,06

getlen szakértőknek ismét értékelni kell, elsődlegesen kardiovaszkuláris végpontok vizsgálatára kell megtervezni egy rosigitazon tanulmányt, a kezelőorvosok figyelmét fel kell hívni a rosigitazon alkalmazási előíratainak pontos betartására, végül a gyógyszergyárakat kötelezni kell arra, hogy a készítmények biztonságosságát illetően maximálisan működjenek együtt a gyógyszerhatóságokkal.

A metaanalízis megjelenése óta biztonsági okok miatt mindenesetre közzétették a rosigitazon-kezelés kardiovaszkuláris kimenetelre vonatkozó határait vizsgáló RECORD tanulmány (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes & Regulation of glycaemia in Diabetes) köztes eredményeit. A kardiovaszkuláris hospitalizációból vagy halálból álló primer végpont 8%-os és a szívinfarktus 16%-os növekedését, a kardiovaszkuláris halálozás 17%-os, a bármely eredetű halál 7%-os, a kardiovaszkuláris halál + szélütés + szívinfarktus összetett végpont 3%-os csökkenését (egyik változás sem éri el a szignifikancia szintjét) és nem teljesen váratlanul a szívégtelenség kockázatának szignifikáns növekedését észlelték a rosigitazon-csoportban a kontrollhoz képest.<sup>16</sup>

Azóta feldolgozták egy egészségbiztosítói adatbázis cukorbetegének kardiovaszkuláris eseményeit, s a rosigitazont kapók között a gyógyszert nem szedőkhöz képest a szívinfarktust és a koszorúér-revaszkularizációt tartalmazó összesített végpont 7%-kal kisebb volt.<sup>23</sup> Ugyanakkor egy retrospektív ún. lakossági vizsgálatban 66 év feletti kanadai populáció kórházi ellátásának adatait feldolgozva azt találták, hogy átlagosan 3,8 év után más antidiabetikumokhoz képest a rosigitazon-kezelés mellett szignifikánsan több volt a szívégtelenség, az akut szívizomelhalás és a halálozás.<sup>22</sup> Egy másik, szigorú feltételek (randomizáció, 12 hónapnál hosszabb nyomonkövetés, monitorozott kardiovaszkuláris esemény, mellékhatások számszerű megadása) alapján végzett metaanalízisbe csupán 4 tanulmányt választottak be. Az eredmény szerint a rosigitazon-kezelés kapcsolatba hozható volt a szívégtelenség és az akut szívinfarktus kockázatának növekedésével, de a kardiovaszkuláris mortalitás nem nőtt szignifikáns mértékben.<sup>28</sup>

### Hatósági és gyakorlati következtetések

A rosigitazon-kezelés 2-es típusú diabetes mellitusban metformin-kezelés mellé, vagy metformin-intolerancia és -mellékhatás esetén szulfanilureával kombinálva rendelhető. A DREAM tanulmány szerint úgy tűnik, hogy nem álom, hanem realitás a 2-es típusú diabetes prevenciója IGT-ben vagy IFG-ben, akár rosigitazon-monoterápiával. Hatására az inzulinrezisztencia csökkenthető és a béta sejtekre kifejtett protektív hatásként hipoglikémia veszélye nélküli glükémiás kontroll érhető el. Az amerikai és az európai gyógyszerhatóság ezért végül úgy foglalt állást, hogy a

rosigitazon elérhetőségét továbbra is biztosítani kell a cukorbeteg részére, de a gyógyszer rendelése előtt a kezelőorvosnak tisztázni kell a betegek kardiovaszkuláris kockázatát.<sup>7,17</sup> Mai ismereteink szerint tehát a rosigitazon előnyös hatásai felülmúlják a kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett esetleges mellékhatásait. Szívégtelenség összes stádiumában Magyarországon a rosigitazon kontraindikált. Akut coronaria szindrómában, a szívinfarktus bármely típusában, angina pectorisban (nitrát tartós szedése esetén) a rosigitazon szedése szintén kontraindikált. A közelmúltban megjelent hazai összefoglaló munkák is ennek megfelelően foglalnak állást.<sup>14,18</sup> Koszorúér-betegség fokozott kockázata esetén pedig meg kell fontolni a szer alkalmazását, legalábbis a kérdést eldöntő RECORD tanulmány eredményeinek 2009-es közléséig.

### Irodalom

1. **Albertini JP, McMorn SO, Chen H, Mather RA, Valensi P:** Effect of rosiglitazone on factors related to endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2007; **195:** e159-166.
2. **Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AE, Geloneze B, Tambascia M, Bouskela E:** Adiponectin is associated with improvement of endothelial function after rosiglitazone treatment in non-diabetic individuals with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007; **195:** 138-146.
3. **Bailey CJ:** The rise and fall of troglitazone. *Diabet Med* 2000; **17:** 414-415.
4. **Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI, Porter LE:** Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens* 2006; **24:** 2047-2055.
5. **Balakumar P, Rose M, Singh M:** PPAR ligands: are they potential agents for cardiovascular disorders? *Pharmacology* 2007; **80:** 1-10.
6. **Bertrand O, on behalf of the VICTORY investigators:** Study to Assess the Benefit and Safety of Rosiglitazone in Preventing Atherosclerosis Progression After Coronary Artery Bypass Surgery in Type 2 Diabetes (VICTORY). American College of Cardiology Scientific Sessions; April 01, 2008; Chicago, Illinois.
7. **Committee for medicinal products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Avandia:** [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Avandia\\_4271208en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Avandia_4271208en.pdf), letöltve: 2008. 05. 03.
8. **Cresci S:** Pharmacogenetics of the PPAR genes and cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2007; **8:** 1581-1595.
9. **Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, McMurray JJ, McMorn SO, Roberts JN, Zambanini A, Wilding JP:** A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49:** 1696-1704.



10. **Devchand PR:** Glitazones and the cardiovascular system. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; **15**: 188-192.
11. **DREAM Trial Investigators:** Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1551-1562.
12. **DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators:** Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **368**: 1096-1105.
13. **Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts):** European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; **28**: 2375-2414.
14. **Gerő L:** A rosiglitazon terápia hatása a kardiovaszkuláris eseményekre, a stroke-ra és az összhalálózásra 2-es típusú diabeteszes betegekben. *Metabolizmus* 2008; **6**: 14-19.
15. **Goldstein BJ, Weissman PN, Wooddell MJ, Waterhouse BR, Cobitz AR:** Reductions in biomarkers of cardiovascular risk in type 2 diabetes with rosiglitazone added to metformin compared with dose escalation of metformin: an EMPIRE trial sub-study. *Curr Med Res Opin* 2006; **22**: 1715-1723.
16. **Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Group:** Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; **357**: 28-38.
17. **Information for Healthcare Professionals Rosiglitazone maleate (marketed as Avandia, Avandamet, and Avandaryl):** <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/rosiglitazone200707HCP.htm>, letöltve 2008. 05. 03.
18. **Jermendy Gy:** Tiazolidindionok a klinikai gyakorlatban. *Magy Belorv Arch* 2007; **62**: 87-98.
19. **Jermendy Gy, Csermely P:** Tiazolidindionok – az orális antidiabeticumok új hatástani csoportja. *Orv Hetil* 2001; **142**: 1547-1554.
20. **Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group:** Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2427-2443.
21. **Krall RL:** Cardiovascular safety of rosiglitazone. *Lancet* 2007; **369**: 1995-1996.
22. **Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA:** Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007; **298**: 2634-2643.
23. **McAfee AT, Koro C, Landon J, Ziyadeh N, Walker AM:** Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; **16**: 711-725.
24. **National Heart, Lung, and Blood Institute:** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: ACCORD Blood Sugar Treatment Strategy Announcement February 6, 2008. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/accord/index.htm>, letöltve 2008. 05. 03.
25. **Nissen SE, Wolski K:** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2457-2471.
26. **Psaty BM, Furberg CD:** Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2522-2524.
27. **Sármán B, Somogyi A, Tulassay Zs:** A posztprandiális hyperglykaemia jelentősége és kezelési lehetőségei károsodott glukóztoleranciában és cukorbetegségben. *Magy Belorv Arch* 2006; **61**: 248-243.
28. **Singh S, Loke YK, Furberg CD:** Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; **298**: 1189-1195.
29. **Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD):** Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; **28**: 88-136.
30. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group:** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837-853.

Levelezési cím: Dr. Nagy Viktor  
 Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u 46.  
 E-mail: nagyvik@bel2.sote.hu

## TALLÓZÁS A NEMZETKÖZI SZAKIRODALOMBAN

**Nyílt betegelégedettségi kérdőíves vizsgálat az új elektronikus humán növekedéshormon-adagoló autoinjektor (Easypod®) mindennapos használatáról** (*Patient acceptance of a novel electronic auto-injector device to administer recombinant human growth hormone: results from an open-label, user-survey of everyday use*)

Dahlgren J, Velmo D, Johansson L, Bech I

*Curr Med Res Opin* 2007; 23<sup>(7)</sup>: 1649-1655

A korai életkorban megkezdett növekedéshormon-kezeléssel a betegek többségében normális határok közötti végmagasság érhető el. Megfelelő eredmény azonban csak az előírt adagok rendszeres, éveken át tartó adagolása esetén várható. A terápia sikerességében nagy szerepe van a növekedési hormon beadásához használt eszköznek is. A közelmúltban egy új, megbízható, a betegek, a szülők és az egészségügyi személyzet igényeinek megfelelő elektronikus autoinjektort (Easypod®) fejlesztett ki a Merck Serono, a Saizen® készítmény mindennapos adására. Az eszköz digitálisan jelzi az orvos által beprogramozott adagot, mutatja a beadott gyógyszer mennyiségét, az ampullában még meglévő mennyiséget, a beadások időpontját. A tű rejtett. A pontosabb beadást segíti az elektronikus bőrérzékelő, amely az eszköznek a bőrhöz illeszkedéséről tájékoztat. Változtatható a beadás sebessége és a tű behatolásának mélysége.

A multicentrikus vizsgálat célja az volt, hogy összegyűjtsék a betegek, az orvosok és nővérek véleményét az Easypod® mindennapos használatáról. 29 centrumból (Finnország, Norvégia, Svédország, Svájc) 62 beteget vontak be a vizsgálatba. A betegeket és szüleiket képzett szak személyzet (összesen 30 fő) tanította be. Az Easypod használat 15. és 60. napján a betegek telefonon vagy a klinikai kontroll alkalmával személyesen válaszoltak egy kérdőív kérdéseire. Tizenöt nap után a megkérdezettek 98%-a volt elégedett összességében az Easypoddal. A résztvevők

71%-a nagyon hasznosnak, a maradék 29% hasznosnak minősítette az előre beállított gyógyszeradagot. A betegek többsége nagyon hasznosnak találta az autoinjektor bőrérzékelőt, a képernyőn lépésről lépésre megjelenő használati utasítást, a maradék gyógyszeradag kijelzését és az automata tűillesztést. Egyetlen beteg sem értékelte „nagyon hasznosnak” az előre beállított gyógyszeradagot, az autoinjektor képernyőn megjelenő utasításokat vagy a maradék gyógyszeradag kijelzését. Előnyként legtöbbször az egyszerű használatot, míg hátrányként az eszköz méretét említették. 2 hónap után a betegek 98%-a volt egészében elégedett, 87%-uk szerette volna a későbbiekben is Easypodot használni.

A készülék használatának oktatását végző orvosok és nővérek 96%-a volt összességében elégedett az eszközzel. A betegek 97%-ában a betanítási óránál kevesebbet vett igénybe, az esetek 25%-ában nem érte el a fél órát sem. A szak személyzet szerint a betegek 56%-a nagyon könnyen, 44%-a könnyen elsajátította az injekció beadását. 54%-uk nagyon könnyen, 44%-uk könnyen megértette a tűillesztést, mindössze egy esetben számoltak be nehézségekről. Legnagyobb arányban (az esetek 7%-ában) az eltávolítása jelentett problémát. A kezelés 60 napos és a követési időszak 30 napja alatt mellékhatást nem tapasztaltak.

A vizsgálat eredményei szerint a vizsgálatba részt vevők összességében elégedettek voltak az Easypoddal, könnyen elsajátították a használatát, a többségük szívesen használta volna a későbbiekben is. Az előre beállított gyógyszeradag, a bőrérzékelő, a képernyőn megjelenő utasítások, a maradék gyógyszeradag kijelzése, a beadott adag kijelzése és az automata tűillesztés voltak a leggyakrabban „nagyon hasznosnak” minősített tulajdonságok. Ezek azok, amelyek az eszköz egyéb jellemzőivel együtt csökkentik a használatával kapcsolatos félelmeket és elősegítik a humán növekedéshormon-kezelést az előírtaknak megfelelően alkalmazzák.

Dr. Luczay A

**aizen**<sup>®</sup>

**MERCK**  
SERONO



# Itt az ideje, hogy felnőjön!



**easypod por- és oldószer injekcióhoz. Hatóanyag:** 8 mg (24 NE) szomatropin (rekombináns technikával előállított humán növekedési hormon) **ATC:** H01A **Terápiás javallatok és adagolás:** Lefekvés előtti séma szerint: *Endogén növekedési hormon nem megfelelő termelődése következtében kialakuló növekedési zavar gyermekekben:* 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> vagy 0,025-0,035 mg/kg naponta, subcután és *hypogonadizmusban (Turner syndroma) szenvedő lányok növekedési elégtelensége:* 1,4 mg/m<sup>2</sup> vagy 0,045-0,050 mg/kg naponta, subcután adva. *Krónikus veseelégtelenség következtében kialakult prepubertásos gyerekekben:* 1,4 mg/m<sup>2</sup> vagy 0,045-0,050 mg/kg naponta subcután adva. *Növekedési zavar alacsony, gesztációs korukhoz képest kis születési súllyal világra jött gyerekek:* 1 mg/m<sup>2</sup> /kg, ami 0,1 NE/kg/napnak vagy 3 NE/m<sup>2</sup>/napnak felel meg, naponta subcután adva. A kezelést a végső testmagasság eléréséig kell folytatni. Gyermekekben a kezelést abba kell hagyni, ha a beteg súlyosságát ér el, vagy ha az epiphysis fűgák záródtak. *Növekedési hormon hiány felnőttekben:* Kezdetben 0,15-0,3 mg, naponta subcután adva. A dózis fokozatosan kell módosítani és az inzulinszerű faktor (IGF-1) meghatározásával kell ellenőrizni. Az injekció helyét váltogatni kell. **Ellenjavallatok:** epiphysis fűgák már záródtak, Saizen bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység, aktív dagályos betegség, progresszív vagy recurrens intracranialis laeosis, kritikus állapotban lévő betegek(pl. nyílt szívbeteg, műtét utáni komplikációk, polytraumatizáltak, akut légzési elégtelenség stb.), cerebelli, Prader-Willi syndroma. **Mellékhatások:** bőrpír, viszketés a beadás helyén, folyadékretenció, mely átmeneti és dóziszfüggő, szomatropin ellenes antitestek lehetnek, inzulin rezisztencia (az eredeti csomagolásban. A feloldott terméket 2-8 °C-on, max 28 napig. Nem fagyasztható le. **Megjegyzés:** II/3b csoport. Kizárólag orvosi rendelvényre, szakorvosi/kórházi diagnózist követően szigorú orvosi ellenőrzés mellett kiadható készítmény (Sz) **Alkalmazási előírás OGYI eng. száma:** 15 646/41/2005

**USA EL A RÉSZLETES ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST!**

Ár: 51.167 Ft • Eü. kiemelt támogatás Ft: 50.867 Ft • Eü. kiemelt térítési díj: 300 Ft • Eü. 100: 35 • Forrás és módosítások: [www.oep.hu](http://www.oep.hu)

13 Budapest Bocskai út 134-146 • Tel: 463-8100 • Fax: 463-8174 • [www.merck.hu](http://www.merck.hu)

# MERCKFORMIN<sup>®</sup> XR

## Ha NŐ a Cukor... ...és eléri a manifest diabetes-t



Napi 1x adagolás



Jobb GI tolerabilitás<sup>1</sup>



Diagnózist követően  
indítandó<sup>2</sup>

ÚJ GYÓGYSZERFORMA!



Merckformin XR 500 mg retard tableta

Hatóanyag: metformin-hidroklorid ATC: A10BA02

Javallatok: 2-es típusú diabetes mellitus, monoterápiában vagy más orális antidiabetikumokkal vagy inzulinnal kombinálva. Adagolás: esti étkezéssel együtt történő bevétellel 1x1 tbl/nap, 10-15 nap után vércukormérések alapján 500 mg-ként az adag emelhető maximálisan 2000 mg-ra [4 tbl/nap]. Az inzulin adagját a vércukorszinthez kell igazítani. Ellenjavallatok: gyógyszerrel szembeni túlérzékenység, diabétes ketoacidosis, precoma, veseelégtelenség, renális dysfunkció (kreatinin-clearance <60 ml/min), dehidráció, súlyos fertőzés, shock, jódtartalmú kontrasztanyag iv. adása, cardiális vagy respiratórikus elégtelenség, acut myocardialis infarctus, májelégtelenség, acut alkoholos intoxica-tio, alkoholizmus, szoptatás, terhesség, gyermekkor. Mellékhatások: megváltozott ízérzés, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, étvágytalanság (spontán oldódnak), májfunkció eltérések, toxikus hepatitis (gyógyszer elhagyását követően megszűnik), erythema, pruritus, urticaria. Tárolás: különleges tárolást nem igényel Megjegyzés: +legy keresztl. Kiadhatóság: II. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Alkalmazási előírás OGYI eng. szám: 24274/41/05. KÉRIÜK, OLVASSA EL A RÉSZLETES ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST! Térítési díjak: Merckformin XR 500 mg retard tableta 60x : nem támogatott. ( Forrás és módosítások: www.oep.hu) Merck Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146. Telefon: 463 8100, Fax: 463 8174. Web: www.merck.hu, E-mail: orvosinformacio@merck.hu

Referenciák: 1. L.Blonde et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study; Current Medical Research and opinion Vol.20,NO.4,2004,565-572

2. ADA és EASD közös állásfoglalása (2006) alapján: Diabetologia (2006) 49: 1711-1721. Diabetologia (2006) 49: 2816-2818.

M075/20070531

**MERCK**  
SERONO

# CUKORBETEGSÉGBEN KIALAKULÓ LÁBFERTŐZÉSEK ANTIMIKROBÁS KEZELÉSE

Dr. Ruzicska Éva, Dr. Sárman Beatrix, Dr. Binnyei Balázs, Dr. Somogyi Anikó

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Cukorbetegekben a lábfertőzések gyakrabban fordulnak elő és lefolyásuk súlyosabb, mint nem cukorbeteg egyéneknél. A fertőzések általában a neuropathiás láb sérülésekor kialakult sebekből, fekélyekből származnak. A lábfertőzések lehetnek enyhék, közepesek vagy súlyosak, meghatározva ezzel a kezelés módját és lehetőségeit. Az enyhe és közepes fertőzések leggyakoribb kórokozói Gram-pozitív baktériumok. Az ilyen típusú fertőzések ambulánsan kezelhetők célzott antibakteriális szerekkel, megfelelő sebészeti ellátással együtt. A súlyos fertőzések hátterében gyakran több kórokozó is kimutatható, kórházi ápolást, széles spektrumú antibakteriális kezelést kívánnak és sokszor sebészeti beavatkozásra is sor kerül. A kezdő empirikus antibakteriális kezelést később, a megfelelően nyert és tenyésztett mintából azonosított kórokozó érzékenysége szerint kell módosítanunk. Számos antibakteriális kombinációs kezelési forma bizonyult hatékonynak a diabeteses láb kezelésében randomizált, kontrollált tanulmányokban, de egyetlen terápiás mód sem emelhető ki. A diabeteses láb szövődménye lehet a csontvelőgyulladás, ennek kezelési módjáról az irodalomban ellentmondásosak az adatok. Krónikus osteomyelitisben a fertőzőtt és elhalt csont sebészi eltávolítása jó eredményekkel kecsegtet. Lágyszövet-fertőzésekben az antibakteriális kezelés ajánlott tartama 1-től 4 hétig terjedhet, és több mint 6 hétig tarthat a nem reszekált osteomyelitis esetekben. A kezelés megválasztásánál arra is gondolnunk kell, hogy a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*-fertőzések előfordulási gyakorisága kórházi körülmények között és a területen is egyaránt nő. Más törzsek, mint például a *Pseudomonas aeruginosa* vagy az *enterococcus*-alfajok, bár potenciálisan patogének és gyakran kolonizálódnak a sebben, nem igényelnek célzott terápiát.

**Kulcsszavak:** diabetes mellitus, antimikrobás kezelés, lábfertőzés

Ruzicska E, Sarman B, Binnyei B, Somogyi A: ANTIMICROBAL THERAPY IN DIABETIC FOOT INFECTIONS

**SUMMARY:** Foot infections are common and more serious in patients with diabetes mellitus compared to normal population. Infection is most often a consequence of foot ulcerations, which typically follows trauma to a neuropathic foot. These infections could be classified as mild, moderate or severe, determined the possible therapy. Gram-positive bacteria are the most frequent pathogens in mild and moderate infections. These infections could be treated in outpatient clinics with narrow spectrum antibacterial agents along with surgical attendance. Severe infections are often polymicrobial, demanding hospitalization and broad-spectrum antibacterial treatment along with appropriate surgical action. The initial empirical antibacterial treatment should be changed based on the result of culture and sensitivity test from suitably obtained sample. Several combined antibacterial treatment were effective in randomized controlled trials, however none of them has shown superiority. Managing osteomyelitis which is a severe complication of diabetic foot is controversial. In chronic osteomyelitis the resection of the infected and necrotic bone is promising. The recommended duration of antibacterial therapy could be 1 – 4 weeks in soft tissue infection and up to 6 weeks in unresected osteomyelitis. Also should be considered that the incidence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection increases both in healthcare settings and in the community. Other organisms like *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus* species, although potentially pathogens and often colonized do not need narrow spectrum therapy.

**Key words:** diabetes mellitus, antimicrobial therapy, foot infection

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 193–201.

A diabetes mellitus a XXI. század elejének egyik legjelentősebb népegészségügyi problémájává vált és előkelő helyet foglal el a nem fertőző úgynevezett „civilizációs” betegségek sorában. Becslések szerint a 2000-ben 171 millióra tartott cukorbetegszám (20

éven felüliek körében) 2030-ra várhatóan 366 millióra fog növekedni. A cukorbetegségnek elsősorban az esetek 90%-át kitevő, a felnőttkorban megjelenő, 2-es típusú változata – a jelenlegi prevalenciaadatok és a várható incidencianövekedés, illetve a társuló szív- és

érrendszeri szövődmények folytán – világméretű gondokat okoz, de az 1-es típusú cukorbetegség incidenciája is növekvő irányú.

Hazánkban a felnőttkorban előforduló cukorbetegség gyakoriságáról – központi regiszter hiányában – nincs megbízható adat. A térségünk külföldi adatait tekintve hazánkban az ismert cukorbetegség gyakorisága 5,0–5,5%-ra becsülhető, azaz kb. félmillió magyar állampolgár szenved cukorbetegségben.<sup>1</sup>

A diabetes mellitus körlefolrásának jelentős megváltozása folytán napjainkban a klinikai gondok előterében a késői szövődmények állnak. Így a micro- és macroangiopathiás szövődmények megelőzése és kezelése a mindennapos klinikai cukorbeteg-gondozás egyik hangsúlyos területe.

A cukorbetegség súlyos szövődménye lehet az ún. „diabeteses láb”, amelyet leegyszerűsítve úgy határozhatunk meg, mint inframalleoláris fertőzés egy cukorbeteg egyénben (1. ábra). A cukorbetegségben fellépő lábfertőzés egyik vezető oka a morbiditásnak, a fertőzött vagy rossz vérellátású fekélyek gyakran kórházi kezelést igényelnek.<sup>9,20,27,32</sup> A fertőzések legtöbbször trauma vagy fekélybetegség következtében alakulnak ki és ez a leggyakoribb oka a nem traumás eredetű lábcsonkolásnak.<sup>8,46</sup>

A cukorbetegséghez kapcsolódó lábfertőzések optimális kezeléséhez, vagyis a morbiditás és a kórházi ápolási napok csökkentéséhez több szakterület szakértőinek együttműködése szükséges. A megfelelő antimikrobás terápia, az optimális sebkezelés és sebészeti ellátás együttese vezet a diabeteses fertőzés gyógyulásához.<sup>28</sup>

A diabeteses lábfertőzések gyógyítása azonban sokszor nem az elérhető adatokon, hanem tapasztalatokon alapul. A nemzetközi szakértőkből álló, Egyesült Államokbeli Fertőző Betegségek Társasága (IDSA) ezért nemrégiben iránymutatást állított össze a cukorbetegséghez társuló lábfertőzések diagnózisához és kezeléséhez.<sup>34</sup>

## Kóreredet

A diabeteses lábfertőzések közé tartozik a köröm körüli gyulladás, cellulitis, nekrotizáló fasciitis, fertőző gangraena, szeptikus ingyulladás, szeptikus ízületi



1. ábra. Fekélyes, diabeteses láb  
(forrás: Putz Zs. és mtsa, Diabetol Hung 1: 2007.)

gyulladás és az osteomyelitis. A fertőzés leggyakoribb behatolási kapui a fekélyek, amelyeken keresztül a kórokozó könnyen bejut a szervezetbe és helyi, illetve szisztémás reakciót vált ki.

A láb fekélybetegségét kiváltó legfontosabb tényező a perifériás neuropathia, amelyet az érzékelés motoros és autonóm működésének zavara kísér. Másodlagos tényező a perifériás keringési zavar, amely szintén elősegíti a fertőzések kialakulását. Ismétlődő kis traumák miatt vagy a deformált láb folyamatos nyomásakor az érzészavar miatt kiesik a védekezés, a bőr védő gátja átszakad, főként a vérellátási zavarral küszködő végtagon,<sup>29,41</sup> így a mikrobák bejutnak a bőr alatti szövetekbe. Itt nagyszámú, nem virulens kórokozó vagy kisszámú virulens patogén invazív fertőzést hoz létre, különösen azokban a betegekben, ahol a lokális vagy a szisztémás immunvédekezés csökkent.<sup>2,6</sup>

## A fertőzés meghatározása és diagnózisa

A nyitott sebekben számos mikroorganizmus megtelepedhet anélkül, hogy fertőzést okozna, ezért a fertőzés nem mikrobiológiai, hanem klinikai diagnózis. A diagnózis alapja a purulens váladék (pus) és legalább kettő a gyulladás fő jelei közül: bőrpír, melegség, duzzanat, fájdalom. A jelenleg érvényben lévő ajánlás hangsúlyozza a helyes mintavételi módszer fontosságát is, amely szerint:

- A sebből csak akkor érdemes mintát venni, ha a fertőzésnek klinikai jelei vannak.
- A sebet ki kell tisztítani a mintavétel előtt.
- Fekélyből curettage-al lehet mintát venni.
- Purulens váladékot vagy cellulitiszes mintát aspirációval lehet nyerni.
- Mélyen fekvő szövetekből vagy csontból biopsziás mintavétel szükséges.
- A sebszéleket vagy a sebtakarót felesleges tenyésztésre küldeni.
- Szisztémás betegség jelei esetén hemokultúrát is venni kell.
- A mintákat steril, felcímkézve kell elküldeni anaerob illetve aerob tenyésztésre.

Néha nehéz elkülöníteni azt, hogy a sebből nyert organizmus csak telepképző, vagy valódi patogénként van-e jelen, különösen akkor, ha tenyésztéskor több törzs is megjelenik. Ezért a fertőzés kritériumai közé tartozik az is ha:

- a bakteriális növekedés nagyobb, mint  $10^5$  organizmus /szövetgramm;
- ha többször ugyanaz a törzs tenyészik ki, vagy
- ha az organizmus mélyebb szövetből tenyésztett ki, illetve
- ha a minta dréncsöből származik.

## Mikrobiológia

A fertőzések leggyakoribb kórokozói Gram-pozitív coccusok. Diabeteses láb esetén a staphylococcusok,

különösképpen a *Staphylococcus aureus*, esetenként a koaguláz-negatív fajok, illetve kisebb számban a  $\beta$ -hemolitikus streptococcusok (A, B és néha C és G alcsoportjai) a leggyakrabban izolált patogének.<sup>18,45</sup> A krónikus fekélybetegségben szenvedőkben és a fertőzést megelőzően már antibiotikus kezelésben részesült betegekben azonban gyakoriak a polimikrobás infekciók is.<sup>26</sup> Ilyen esetben Gram-negatív organizmusok is megtalálhatók a sebben. Súlyos fertőzésben pedig az obligát anaerob kórokozók is megjelenhetnek, ez utóbbi különösen jellemző a végtag keringési zavarai mellett. A különböző patogének jelenlétét más-más klinikai kép jellemzi (1. táblázat).

A meticillin-rezisztens *S. aureus*-szal (MRSA) történő fertőzés egyre súlyosabb gondot jelent. *Ge Y. és mtsai* tanulmánya szerint a *S. aureus*-ok 12%-a, a *S. epidermis*-ek 46%-a és a *S. haemolyticus*-ok 45%-a meticillinre rezisztens.<sup>21</sup> Több tanulmányban pedig az MRSA-fertőzések előfordulásának növekedését mutatták ki a szerzők 1998 és 2001 között Angliában.<sup>12</sup>

Azokban a betegekben, akik a diabeteses láb kialakulását megelőzően antibakteriális kezelésben részesültek, számos más kórokozó is szerepet játszhat a fertőzés kialakulásában. Ezek közül az *Enterococcus* és a *Pseudomonas aeruginosa* azért emelhetők ki, mert viszonylag gyakoriak és egyedi antibakteriális kezelést igényelhetnek. Ezek a törzsek gyakran részesei a lábfertőzésből nyert flórának, általában kevert fertőzés részeként, de sokszor csak telepképzőként vannak jelen,<sup>33</sup> utóbbi esetben nem szükséges kezelésük sem. A nem vagy kevésbé fertőzőképes organizmusok, mint a koaguláz-negatív staphylococcusok vagy a diphteroidok is lehetnek valódi patogének cukorbetegségben. Ezért ha ezek az organizmusok többször is kitenyésznek, vagy aszeptikus nyert szöveti mintában található meg nagy csíraszámban, miközben valódi patogének nincsenek jelen, vagy amikor a beteg immunrendszere sérült, érdemes megfontolni a célzott antibiotikus kezelést.

## Csontvelőgyulladás

A sebfertőzés elhanyagolt vagy terápiarezisztens esetekben a lágyrészekről a mélybe terjedve a csontokat is elérheti. A csontérintettség előfordulási gyakorisága körülbelül 20% a diabeteses lábfertőzésben szenvedő betegekben.<sup>30</sup> Elkülönítő diagnosztikai szempontból figyelembe kell vennünk azt, hogy a neuro-osteopathiás cukorbetegeknek gyakran előfordul egyéb nem fertőzőes eredetű csontbetegség is (pl. Charcot-láb). Nincs megegyezés arról, hogy mi a legjobb diagnosztikus módszer a csontvelőgyulladás felismerésére cukorbetegségben, de ha egy fekély alatt csontpusztulás található, azt osteomyelitisnek kell tartanunk addig, amíg ezt biztonsággal kizárni nem lehet és a csontpusztulás egyéb oka nem igazolódik.

Csontvelőgyulladásra utal a csont körül található mélyre terjedő fekély, amely a megfelelő antibakteriális és sebkezelés ellenére sem gyógyul 6 héten belül, és a C-reaktív protein szintje tartósan növekedett. A röntgenfelvételek a betegség korai stádiumában normális képet mutathatnak, de a pár héttel később készített filmekben már kimutatható a csont körüli duzzanat és a csont destrukciója is. A legmegbízhatóbb vizsgáló módszer a csont és a lágyrész fertőzéseinek kimutatására az MR-vizsgálat. A csontszövet vizsgálata, tenyésztése fontos a kórisme felállításához és segíti a klinikust a megfelelő antibakteriális kezelés kiválasztásában is. Sebészi feltáráskor viszonylag egyszerű csontszövetet venni, ha azonban erre nincs szükség vagy mód, akkor aspirációval vagy biopsziával is lehet mintát nyerni. A hibás mintavétel vagy a korábbi antibiotikus kezelés azonban álnegatív tenyésztést és így hibás diagnózist okozhat.

## A kezelés alapelvei

A cukorbeteghez társuló lábfertőzés kezelése általában több szakorvos együttműködését igényli.<sup>47</sup>

1. táblázat. A különböző lábfertőzések klinikai képéhez társítható kórokozók cukorbetegségben<sup>34</sup>

Klinikai kép	Kórokozó
Cellulitis nyílt sebbel	$\beta$ -hemolitikus streptococcus <sup>a</sup> és <i>Staphylococcus aureus</i>
Fertőzött fekély előző antibakteriális kezelés nélkül <sup>b</sup>	<i>S. aureus</i> és $\beta$ -hemolitikus streptococcus <sup>a</sup>
Fertőzött fekély amely krónikus vagy előzőleg kezelve volt <sup>c</sup>	<i>S. aureus</i> , $\beta$ -hemolitikus streptococcus és Enterobacteriaceae
Nedvedző fekély <sup>f</sup>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (gyakran más törzsekkel kombinációban)
Hosszan fennálló nem gyógyuló seb elhúzódó széles spektrumú antibakteriális kezeléssel <sup>d</sup>	Aerob Gram-pozitív coccusok ( <i>S. aureus</i> , koaguláz-negatív staphylococcus és enterococcus) diphteroidok, Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas</i> -alfajok, nem erjesztő Gram-negatív pálcák és feltehetőleg gombák
„Bűzös láb”: kiterjedt nekrosis vagy gangraena, kellemetlen szaggal <sup>e</sup>	Kevert aerob Gram-pozitív coccusok, belértve az enterococcusokat, Enetrobacteriaceae, nem erjesztő Gram-negatív pálcák és obligát anaerobok

<sup>a</sup> A, B, C és G csoportú; <sup>b</sup> Gyakran monomikrobás; <sup>c</sup> Általában polimikrobás; <sup>d</sup> Antibakteriális szerekre rezisztens törzsek gyakoriak (pl. meticillin-rezisztens *S. aureus*, vancomycin-rezisztens enterococcusok vagy széles spektrumú  $\beta$ -laktamáz termelő Gram-negatív pálcák)

A kezelés során el kell döntenünk:

- szükség van-e kórházi ápolásra, segítő szolgálatra,
- az antibakteriális kezelés módját, az antibiotikum típusát,
- szükség van-e sebészi feltárássra,
- van-e nyomásterhelés, amit meg kell szüntetni, illetve
- kell-e egyéb adjuváns kezelést kezdeni.

Ismernünk kell a beteg pszichológiai és szociális körülményeit is, mert a diabeteses láb otthoni gondozása a beteg részéről is nagy együttműködési készséget igényel. Az IDSA olyan felosztási ajánlást hozott létre, amely segíti a fertőzés súlyosságának felmérését (fertőzésmentes, enyhe, közepes, súlyos) és a megfelelő kezelés kiválasztását<sup>16</sup> (2. táblázat).

### Fertőzésmentes fekélyek kezelése

A fertőzésmentes fekélyek antibiotikus kezelésének szükségessége vitatott. Egyes feltételezések szerint a nem fertőzött fekélyek hajlamosabbak a felülfertőződésre és keringési zavarban vagy neuropathia fennállása esetén ez súlyos következményekhez vezethet.<sup>14</sup> Az eddigi vizsgálatok, amelyek a fenti álláspont miatt a korai antibiotikus kezelést javasolják, nem tudták bizonyítani a korai kezelés hatékonyságát fertőzésmentes esetekben. A jelenlegi ajánlás szerint mindaddig, míg nem születnek nagyobb tanulmányok, csak a fertőzés klasszikus tüneteivel járó fekélyek antibiotikus kezelése indokolt. Az indokolatlan kezelés mellékhatásokkal járhat és a rezisztens baktériumok kitenyésztését segíti.

### A fertőzött fekélyek gyógyszeres kezelése: bizonyítékokon alapuló iránymutatások a cukorbetegséghez társuló lábfertőzések kezelésében

Az IDSA iránymutatásai szerint diabeteses láb diagnózisakor fontos a fertőzés súlyosságának meghatározása, a beteg egyéb orvosi vonatkozású adatainak figyelembevétele, például az, hogy milyen egyéb gyógyszereket szed és az esetleges gyógyszerérzékenység vagy -allergia felmérése.<sup>25</sup> A legtöbb kezdeti kezelés empirikus. Az antibakteriális szer kiválasztásakor figyelembe kell vennünk a szer antibakteriális spektrumát, az adagolási lehetőségeket, a tenyésztési eredményeket, az előző antibiotikumos kezeléseket, az epidemiológiai adatokat és a helyi rezisztens törzseket.

Az enyhe és közepes fertőzéseket (ld. 2. táblázat) általában Gram-pozitív törzsek okozzák, mint a *S. aureus*, illetve ritkábban a  $\beta$ -hemolitikus streptococcus. Ezekben az esetekben a betegek ambulánsan kezelhetők célzott spektrumú antibiotikummal. Ilyen például a félszintetikus penicillin (dicloxacillin) vagy az első generációs cephalosporin (cephalexin). Azokon a területeken, ahol gyakori az MRSA-fertőzés, megfontolandó az erre a törzsrre is hatékony antibiotikus kezelés (vancomycin, quinupristin/dalfopristin, linezolid, daptomycin, tigecyclin) bevezetése. Ha enterococcus okozza a fertőzést, aminopenicillin (amoxicillin)-kezelés szükséges. Az IDSA ajánlása szerint akkor, ha *P. aeruginosa* a patogén, fluoroquinolont (ciprofloxacinnal),  $\beta$ -laktám/laktamáz gátlót és cephalosporint (cefoperazon, ceftazidim vagy cefepim) vagy II. osztályú carbapenemet (imipenem/cilastatin vagy meropenem) kell alkalmaznunk.

A bevezető kezelésben széles spektrumú antibiotikummal való kezelés javasolható azoknak a betegeknek, akik korábban antibakteriális kezelésben részesültek, akiknek súlyos fertőzésük van, vagy akikben nagy a valószínűsége a polimikrobás fertőzésnek. A választott szer legyen hatékony a Gram-pozitív organizmusok, gyakoribb Gram-negatív törzsek (enterobaktériumok, esetenként *P. aeruginosa*) és az obligát anaerobok (peptococcusok, peptostreptococcusok, esetenként *Bacteroides* alfajok) ellen is.

Az IDSA iránymutatásai szerint diabeteses láb diagnózisakor fontos a fertőzés súlyosságának meghatározása, a beteg egyéb orvosi vonatkozású adatainak figyelembevétele, például az, hogy milyen egyéb gyógyszereket szed és az esetleges gyógyszerérzékenység vagy -allergia felmérése.<sup>25</sup> A legtöbb kezdeti kezelés empirikus. Az antibakteriális szer kiválasztásakor figyelembe kell vennünk a szer antibakteriális spektrumát, az adagolási lehetőségeket, a tenyésztési eredményeket, az előző antibiotikumos kezeléseket, az epidemiológiai adatokat és a helyi rezisztens törzseket.

2. táblázat. Cukorbetegséghez társuló lábfertőzés klinikai megjelenési formái<sup>34</sup>

Klinikai kép	Infekció súlyossága	Fokozat
• Seb bármilyen fertőzési jel nélkül	Fertőzésmentes	1
• A fertőzés kettő vagy több jelének egyidejű fennállása (váladékozás vagy erythema, fájdalom, melegség vagy beszűrődés), de a fekély körüli cellulitis vagy erythema $\leq 2$ cm és a fertőzés csak a bőrre lokalizálódik vagy a felső szubkután szövetekre, más helyi szövődmény vagy szisztémás betegség jelenléte nélkül	Enyhe	2
• Fertőzés (mint fentebb) egy olyan betegnél, akinek az általános állapota jó és metabolikusan stabil, de egy vagy több jellemző rá az alábbiak közül: cellulitis, $\geq 2$ cm, lymphangina, a superficialis fascia alá terjed, mély szöveti tályog, gangraena vagy izom-, ín-, ízület-, csontérintettség	Közepes	3
• Szeptikus vagy metabolikusan instabil beteg (láz, hidegrázás, tachycardia, hypotensio, zavartság, hányás, leukocytosis, acidosis, súlyos hyperglykaemia vagy azotaemia)	Súlyos	4

<sup>a</sup> A láb keringési zavara a fertőzés súlyosságát növelheti és a vérellátási zavar súlyosabbá teszi a fertőzést; <sup>b</sup> Diabeteses Láb Nemzetközi Konszenzusa: A fokozatot a keringés, méret/kiterjedés, mélység/szövet veszteség, fertőzés és érzékszervi zavar együttesének figyelembevételével állapították meg



Verőérbetegségben és kiterjedten nekrotizált, gangraenás fertőzésekben sokkal gyakrabban fordulnak elő az anaerob kórokozók.

Tenyésztés és érzékenységi vizsgálat szinte minden sebnél szükséges, az eredmények alapján szűkíteni vagy változtatni kell a kezelést. A súlyosabb fertőzések gyakran már korai stádiumban is veszélyeztetik a végtagot és általában azonnali kórházi ápolást igényelnek. Az antibakteriális kezelés mellett a végtag nyugalomba helyezése, szükség esetén a seb sebészi ellátása is fontos, de a szénhidrát-háztartás rendezése is a kezelés része.

### *Polimikrobás fertőzés kezelése*

Az irodalomban vita tárgya az, hogy a polimikrobásan fertőzött seb kezelésekor minden kitenyészett törzs ellen szükséges-e célzott antibakteriális terápia. Ezekben az esetekben általában a kis virulenciájú patogéneket figyelmen kívül szokták hagyni, mint pl. a diphteroidokat, a koaguláz-negatív staphylococcusokat, a *P. aeruginos*-át vagy az enterococcusokat. Az MRSA kezelése szintén vitatott. Prospektív tanulmányukban *Lipsky és mtsai* vancomycinnel egészítették ki olyan cukorbetegkeket, akiknek sebváladékából MRSA tenyésztett ki más kórokozók mellett.<sup>35</sup> Úgy találták, hogy sem a klinikai, sem a mikrobiológiai kimenetelen ez a kezelés nem változtatott. Más tanulmányok a bőr és lágyrészek vizsgálata során hasonló eredményre jutottak.<sup>19</sup> Ezen vizsgálatok eredményei szerint a polimikrobás fertőzések kiegészítő kezelése nem minden esetben szükséges, a kezelő orvosnak egyéni mérlegelés után kell eldönteni, hogy szükséges-e az adott kórokozó elleni célzott kezelés.

Azoknál a betegeknél, akik várhatóan jól reagálnak a kezelésre és van megfelelő otthoni segítségük, az antimikrobás kezelés otthoni körülmények között is megoldható.<sup>7</sup> Ilyen esetben hosszú féléletidejű szert érdemes választanunk (pl. ceftriaxon vagy ertapenem), így lehetséges napi egyszeri adásuk. Sok új, kitűnő biológiai hozzáférhetőséggel rendelkező szert (pl. fluorokinolonok vagy linezolid) lehet szájon keresztül adni hosszú távon (pl. osteomyelitisben). Ambuláns kezelés során különös hangsúlyt kell fektetni a sebkezelés gondos ellenőrzésére is.<sup>44</sup>

### **Az antibiotikus kezelés formái**

#### *Felületi kezelés*

A nyílt fertőzések felületi antimikrobás kezelése számos előnnyel járhat:

- Kiseb dózisa van szükség, mégis a fertőzés helyén nagy koncentráció érhető el.
- Egyes vegyületek orálisan nem használhatók, míg a seb felszínén igen.

A felületi kezelésnek azonban lehetnek hátrányai is:

- A legtöbb vegyület nem szívódik fel, így a mélyre terjedő fertőzések kezelésére nem alkalmas.
- Néhány készítmény, különösen az antiszeptikumok gátolhatják is a sebgyógyulást az epiteliális sejtek pusztítása miatt. Az antiszeptikumok közül a jód-, illetve ezüsttartalmú készítmények alkalmazhatók enyhe fertőzésekben.

#### *Szájon át történő kezelés*

Orális antibakteriális szerek akkor hatékonyak, ha spektrumuk széles, megbízhatóan felszívódnak és eljutnak a fertőzés helyére. A diabeteses láb fertőzések kialakulásában gyakran kóroki szerepet játszó aerob Gram-pozitív cocci ellen a penicillinek, a cephalosporinok és a makrolidok évtizedek óta elérhetőek, bár felszívódásuk nem optimális. Jó eredményeket értek el metronidazollal és clindamycinnel is. Az elmúlt évtizedekben a fluorokinolonok alkalmazása is elterjedt. Ez a gyógyszercsoport hatékony az aerob Gram-negatív baktériumok ellen, és újabb származékaik spektruma a legtöbb Gram-pozitív (kivéve az MRSA-t) és anaerob baktériumokra is kiterjed. Nem alkalmazhatunk orális készítményeket olyan betegekben, akik hánynak, nyelészavaruk van, vagy felszívódási zavar miatt a gyógyszerek felszívódása nem megbízható. Orális szerek a választandók az enyhe és közepes fokú diabeteses láb esetében, valamint parenterális antibiotikus terápia után a kezelés folytatására.

#### *Parenterális kezelés*

A diabeteses láb parenterális antibiotikus kezelésére akkor van szükség, ha az orális kezelés hatástalan, vagy a gyógyszer felszívódása nem megbízható, illetve ha a szükséges szer nem érhető el per os formában, valamint ha súlyos fertőzésről van szó. A parenterális kezelést általában kórházi körülmények között alkalmazzák.<sup>22,23,36,37</sup>

#### *Instillációs/implantációs kezelés*

Néhány tanulmány alternatív kezelési lehetőségeket is vizsgált a cukorbeteg láb kezelésében. Rossz artériás keringésű cukorbetegkeknél az antibiotikumot a femorális artériába és/vagy a láb vénáiba infundálták. Csak kevés tanulmány eredményei állnak rendelkezésre és ezek is ellentmondásosak. Más vizsgálatokban antibakteriális szerrel impregnált anyagot (cemetet, gyöngyfüzért) jutattak a sebbe. Ezzel a megoldással lokálisan nagy gyógyszer-koncentrációt lehetett elérni szisztémás toxicitás nélkül. A vizsgálat eredményei szerint a kalcium-szulfát gyöngyök kombinálhatók jól a legtöbb antibakteriális szerrel, mert jó hatásfokkal oldódnak ki a sebben.<sup>3</sup>

A cukorbetegséghez társuló lábfertőzésekben a kezelés időtartamára vonatkozóan nincsenek evidenciaértékű vizsgálatok. Az eddig közölt vizsgálatok eredményeit összegezve az IDSA enyhe és közepes fertőzésekben 1–2 hetes kezelést javasol, míg polimikrobás, illetve súlyos fertőzésekben 3–4 hetes terápiára is szükség lehet. Csontvelőgyulladásban a kezelés hosszát befolyásolja az, hogy történt-e sebészi beavatkozás, illetve az érintett, eltávolított csontszövet mérete. Ha a fertőzött csontot nem távolították el, akkor 4–6 hetes gyógyszeres kezelésre lehet szükség (3. táblázat).

### Sebészi kezelés

A cukorbetegséghez társuló lábfertőzések többségében valamilyen szintű sebészeti ellátásra is szükség van. A láb anatómiai felépítése miatt képzett és gyakorlott sebészre van szükség. A közepes és súlyos fertőzések esetén a legáltalánosabb kezelés a seb kimetszése, a bőrkeményedések és az elhalt szövetek eltávolítása. Az elhalt, illetve fertőzött szövetek eltávolításával csökkenthető a baktériumszám, ami elősegíti a sebgyógyulást. Súlyos, illetve mélyre terjedő fertőzésekben a kimetszés mellett szükséges a mélyen fekvő lágyrészek vagy tályogok becsövezése is. A sebből az idegen testeket el kell távolítanunk. A láb jó vérellátása fontos a sebgyógyulásban, ezért előrehaladott verőérbetegségben revaszkularizációs műtétekre is szükség lehet. Az ilyen típusú beavatkozások sokszor elengedhetetlenek ahhoz, hogy a célzott antibakteriális kezelés sikeres legyen. Az első sebészeti kezelést követően 48–72 órával fontos a seb ellenőrzése. A korai sebészeti kezelés segíti a gyógyulást és csökkenti a kórházi kezelés időtartamát is diabeteses láb esetében.<sup>4</sup>

A diabeteses lábhoz társuló fel nem fedezett osteomyelitis gátolhatja a sebgyógyulást és hozzájárulhat a lágyrész-fertőzések kiújulásához. Az irodalmi adatok ellentmondásosak arról, hogy a fertőzött csontot el kell-e távolítanunk. *Henke és mtsai* a láb és lábujj fertőzéseit felnőttkorban inkább sebészeti betegségnek tartják, illetve azt állítják, hogy a konzervatív kezelés rontja az alsó végtag megmentési lehetőségeit.<sup>24</sup> A csontfertőzések sebészi megoldását nem lehet elkerülni, ha a megfelelő spektrumú és hosszú távú antibakteriális kezelés már nem elegendő. Ha a fertőzött csont egészében el lett távolítva, akkor a sebet mint lágyrész-fertőzést lehet kezelni. Ha a csontot csak részlegesen sikerült eltávolítanunk, akkor elhúzódó, 4–6 hetes antibakteriális kezelés szükséges. Az antibakteriális szerekkel impregnált gyöngyfüzért is alkalmazzák a kezelésben, de ezek megbízhatóságáról kevés a tapasztalat.<sup>42</sup>

Osteomyelitis kezelésekor az antibakteriális szerek többségét parenterálisan kell alkalmazni, az első 1–2 hétben, de újabb, jó biológiai hozzáférhetőségű szerek per os adása is lehetséges. A betegek többségénél a fertőzött csont korlátozott kimetszése és az antibakteriális kezelés kombinációja mellett az osteomyelitis gyógyul, de egyes feltételezések szerint olyan biomechanikai környezet jön létre, amely elősegíti a további fekélyek kialakulását. Ezek alapján a végtag veszélyeztetettségével nem járó krónikus osteomyelitisben inkább a konzervatív kezelés a választandó. Nem gyógyuló esetekben időszakos vagy hosszú távú szuppresszív orális antibakteriális kezelésre is szükség lehet.

A sebészeti kezelés helyett a hosszú távú szuppresszió a választandó akkor is ha:

- A radikális sebészeti kezelés az alsó végtag jelentős funkcióvesztésével jár.

3. táblázat. Az antibakteriális kezelés ajánlott módja, helye és hossza a klinikai kép alapján cukorbetegségben<sup>34</sup>

A fertőzés helye, mértéke vagy kiterjedése szerint	Az adagolás módja	A kezelés helye	A kezelés hossza
<b>Csak lágyrész</b>			
• Enyhe	Felületi vagy orális	Ambuláns	1–2 héttől 4 hétig terjedhet
• Közepes	Szájon át	Ambuláns/kórházi	2–4 hét
• Súlyos	Először parenterálisan, majd lehetőleg szájon át	Kórházi, majd ambuláns	2–4 hét
<b>Csont vagy ízület</b>			
• Nincs fertőzés	Parenterálisan vagy szájon át	Kórházi, majd ambuláns	2–5 nap
• Fertőzött lágyrész	Parenterálisan vagy szájon át	Kórházi, majd ambuláns	2–4 hét
• Fertőzött, de életképes csont	Először parenterálisan, majd lehetőleg szájon át	Kórházi, majd ambuláns	4–6 hét
• Nem volt sebészi beavatkozás vagy elhalt csont maradt bent	Először parenterálisan, majd lehetőleg szájon át	Kórházi, majd ambuláns	≥3 hónap

- Súlyos, irreverzibilis érszövődmény esetén, ha a sebészeti megoldás a végtag elvesztésével járna.
- A fertőzés csak a láb elülső részére lokalizálódik, minimális lágyrészerintettséggel.

A sebészeti beavatkozásnak nagyobb a kockázata, mint a nem megfelelően kezelt fertőzésé.

A csontvelőgyulladás kezeléséről kevés vizsgálat született, nincsenek randomizált, kontrollált sebészeti tanulmányok, amelyek segíthetnék a klinikust a megfelelő kezelés kiválasztásában.<sup>31</sup> Vitatott kérdés az is, hogy az antibakteriális szerek milyen koncentrációt tudnak elérni a csonton belül, és vajon ezek a szintek hogyan függnek össze a klinikai kimenetellel.

### Adjuváns kezelés

Az antibakteriális és sebészeti kezelés mellett számos adjuváns terápiás lehetőség is van. Ilyen például a seb antimikrobás fedőkötése,<sup>38</sup> vagy a steril férges kezelés, amely főként az angolszász területeken terjedt el.<sup>10</sup> Vannak kezelések, amelyek a sebgyógyulás gyorsítását célozzák: a vákuumos drénrendszer,<sup>17</sup> a rekombináns növekedési faktorok használata,<sup>39</sup> illetve a bőrpótlók,<sup>15</sup> azonban ezek valódi haszna egyelőre nem egyértelmű.

A rekombináns humán granulocita kolóniastimuláló faktort (G-CSF) évek óta használják a diabeteses láb kezelésében. Peck és *mtsai* kimutatták, hogy a G-CSF segíti a neutrophil sejtek működését *in vitro*.<sup>40</sup> Több tanulmány metaanalíziséből az derült ki, hogy az antibakteriális kezelés mellett adagolt G-CSF nem gyorsítja a fertőzés gyógyulását, de csökkenti az alsó végtagi amputációk és egyéb sebészeti beavatkozások számát.<sup>11</sup>

A hiperbarikus oxigén (HBO) szintén a gyakran alkalmazott adjuváns kezelésekre tartozik. Számos retrospektív tanulmány és esettanulmány ajánlja ezt a fejlett technológiát igénylő és drága kezelést. Randomizált, kontrollált vizsgálatok azonban csak utóbb jelentek meg. Ezeknek a vizsgálatoknak a metaanalíziséből kiderül az, hogy az HBO szignifikánsan csökkenti az amputációk számát,<sup>5</sup> de további randomizált kontrollált tanulmányokra van szükség ahhoz, hogy ennek a drága és kevés helyen elvégezhető kezelésnek a valódi értékét megállapítsuk.

A felsorolt adjuváns kezelési formák azonban nem helyettesítői, hanem kiegészítői lehetnek a sebészi és a gyógyszeres kezelésnek.

### A megelőzés fontossága és lehetőségei

Tények a diabeteses lábbal kapcsolatban (A Nemzetközi Diabetes Társaság felmérése alapján):

- Harminc másodpercenként valahol a világban valaki cukorbetegség miatt elveszíti egy végtagját.

- A lábamputációk 70 százaléka e kórokra vezethető vissza.
- A fejlett országokban élő diabetesesek 5 százalékában jelentkeznek lábpanaszok.
- A cukorbetegség leggyakrabban a diabeteses láb miatt szorulnak kórházi kezelésre.
- A fejlődő országokban a cukorbetegség kezelésére fordítható egészségügyi források körülbelül 40 százalékát a diabeteses láb kezelése köti le.
- A lábszárfekély vezet a legtöbb amputációhoz.
- A cukorbetegség közül minden hatodik betegnek lesz lábszárfekélye, ez évente 4 millió embert érint.
- A legtöbb esetben a lábszárfekély és az amputáció megelőzhető. Számítások szerint az amputációk 85 százaléka elkerülhető lehetne.

### Betegoktatás és tanácsadás<sup>13</sup>

A beteg teendői:

- Mindennap vizsgálja át a lábát (pl. lefekvés előtt), hogy nincs-e rajta akár egy apró sérülés.
- Lábát langyos vízben mossa meg naponta.
- Kenje a lábát hidratáló krémmel, de a lábujjak között kerülje el.
- A bőrkeményedéseket éles eszközzel ne faragja le, mert fertőzéshez vezethet.
- A szakemberek ezen felül azt javasolják még a cukorbetegeknek, hogy az első, bármilyen aprónak látszó tünettől forduljanak hozzáértő orvoshoz, mert az időben felismert és kezelt problémák megelőzhetik az amputációt.

Az orvos feladatai:

- Kockázat felmérése: a sérülések, szövődmények kialakulásának veszélyét jelenti. A kockázatfelmérés során vizsgáljuk a beteg hozzáállását, együttműködő készségét, az esetleges szövődmények jelenlétét, súlyosságát, az önálló képességet és a környezetet, amelyben a beteg él.
- Rendszeres ellenőrzés: évente egy-két alkalommal orvosi lábvizsgálat, amely kiterjed a körmök (gombásodás, benövés), a bőr állapotára (száraz, meleg, hideg, hámló), a bőrkeményedésekre, az esetleges lábdeformitásokra, a lábujjközök elváltozásainak észlelésére, a lábháti és a belboka mögötti artériák tapintására és speciális, hangvillával történő vibrációs vizsgálatra.
- Korai kezelés: ha a kezelést időben elkezdjük, akkor megelőzhetjük a tünetek súlyosbodását és a további szövődmények kialakulását.
- Ha neuropathiás szövődmény már kialakult, speciális, ún. „diabeteses” cipő és/vagy egyénileg, méret után készített puha, a nyomásviszonyokat kiegyenlítő védőbetét segítheti a további szövődmények megelőzését.<sup>43</sup>

Optimális diabeteskontrollal, jól szervezett lábellenőrzéssel, a cukorbetegség megfelelő felvilágosításával az amputációk száma jelentősen csökkenthető.

## Következtetések

A cukorbetegségben kialakuló lábfekélyek súlyos szövődménye a fertőzés, amely a fejlett országokban az alsó végtagi amputációk leggyakoribb oka. A fertőzések súlyosságuk szerint lehetnek enyhék, közepesek vagy súlyosak, és döntően ez határozza meg, hogy milyen kezelési formát válasszunk. Enyhe esetekben elég lehet a felületi antibakteriális szerek használata, ennél súlyosabb esetekben azonban per os vagy parenterális gyógyszeres kezelés szükséges. A fertőzés súlyossága mellett a beteg együttműködési készsége és otthoni körülményei határozzák meg, hogy a kezelés ambulánsan vagy kórházi körülmények között végezhető.

A diabeteses lábfertőzésekben az aerob Gram-pozitív coccusok a legfontosabb kórokozók, de növekedik az MRSA-fertőzések előfordulási gyakorisága is, mind kórházi mind közösségi körülmények között. A rezisztens baktériumokkal történő fertőzések kimenetele általában nem kedvező. Az antibakteriális kezelés empirikusan kezdhető és a tenyésztések, és antibiotikumérzékenység függvényében módosítható.

A diabeteses láb kezelésében számos szer hatékonynak bizonyult randomizált klinikai vizsgálatokban. A rendelkezésre álló adatok szerint azonban jelenleg nincs olyan készítmény, amelynek alkalmazása kiemelkedően jobb eredményű. Az adjuváns kezelések ígéretes kiegészítői a hagyományos kezelésnek, de nem helyettesítik azt.

Cukorbetegségben azonban az amputációk számának csökkentéséhez a megelőzés, vagyis a megfelelő betegoktatás, illetve a láb szakszerű, rendszeres orvosi vizsgálata a legfontosabb.

## Irodalom

1. A Magyar Diabetes Társaság Szakmai Irányelve 2005. *Diabetologia Hungarica* 2005; XIV., 1. Suppl.
2. **Ambrosch A, Lehnert H, Lobmann R:** Microbiological aspects and antibiotic therapy of diabetic foot infections. *Med Klin (Munich)* 2003; **98:** 259-265.
3. **Armstrong DG, Findlow AH, Oylbo SO, Boulton AJ:** The use of absorbable antibiotic-impregnated calcium sulphate pellets in the management of diabetic foot infections. *Diabet Med* 2001; **18:** 942-943.
4. **Armstrong DG, Lavery LA, Nixon BP Boulton AJ:** It's not what you put on, but what you take off: techniques for debriding and off-loading the diabetic foot wound. *Clin Inf Dis* 2004; **39 (S2):** S92-99.
5. **Barnes RC:** Point: Hyperbaric oxygen is beneficial for diabetic foot wounds. *Clin Infect Dis* 2006; **43(2):** 188-192.
6. **Battyáni Z:** Bőrgyógyászati eltérések diabetesben. *Orvostovábbképző szemle* 2005; **12:** 100-101.
7. **Bernard L, El-Hajj, Pron B, Lotthe A, Gleizes V, Signoret F, Denormandie P, Gaillard JL, Perronne C:** Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis. *J Clin Pharm Ther* 2001; **26(6):** 445-451.

8. **Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L:** Clinical practice: neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004; **351:** 48-50.
9. **Calhoun JH, Overgaard KA, Stevens CM, Dowling JP, Mader JT:** Diabetic foot ulcers and infections: current concepts. *Adv Skin Wound C* 2002; **15:** 31-42.
10. **Claxton MJ, Armstrong DG, Short B, Vazquez JR, Boulton AJ:** 5 questions and answers about maggot debridement therapy. *Adv Skin Wound Care* 2003; **16:** 99-102.
11. **Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F:** Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections? A meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; **28:** 454-60.
12. **Dang CN, Prasad YD, Connor H, Boulton AJ:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 2003; **20:** 159-161.
13. **Dömötör E:** Hogyan segíthetünk a diabeteses láb kialakulásának megelőzésében. *Servier Hungária Kft.,* 2001.
14. **Edmonds M:** Infection in the neuroischemic foot. *Int J Lower Ext Wounds* 2005; **4:** 145-53.
15. **Edmonds M, Bates M, Doxford M, Gough A, Foster A:** New treatments in ulcers healing and wound infection. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; **16(Suppl. 1):** S51-54.
16. **Eldor R, Raz I, Ben Yahuda A, Boulton AJ:** New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers: a comprehensive review of emerging treatment strategies. *Diabetic Med* 2004; **21:** 1161-1173.
17. **Espensen EH, Nixon BP, Lavery LA, Armstrong DG:** Use of subatmospheric (VAC) therapy to improve bioengineered tissue grafting in diabetic foot wounds. *J Am Pediatr Med Assoc* 2002; **92:** 395-397.
18. **El-Tahawy AT:** Bacteriology of diabetic foot. *Saudi Med J* 2000; **21:** 344-347.
19. **Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, Harriman K, Harrison LH, Lynfield R, Farley MM:** Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; **352:** 1436-1444.
20. **Frykberg RG:** Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician* 2002; **66:** 1655-1662.
21. **Ge Y, MacDonald D, Hait H, Lipsky B, Zasloff M, Holroyd K:** Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2002; **19:** 1032-1034.
22. **Graham DR, Talan DA, Nichols RL, Lucasti C, Corrado M, Morgan N, Fowler CL:** Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis* 2002; **35:** 381-389.
23. **Harkless L, Boghossian J, Pollak R, Caputo W, Dana A, Gray S, Wu D:** An open-label randomized study comparing efficacy and safety of intravenous piperacillin/tazobactam and ampicillin/sulbactam for infected diabetic foot ulcers. *Surg Infect* 2005; **6:** 27-40.
24. **Henke PK, Blackburn SA, Wainess RW:** Osteomyelitis of the foot end toe in adults is a surgical disease. *Ann Surg* 2005; **241:** 885-894.

25. **Hunt D:** Using evidence in practice: foot care in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; **31:** 603-611.
26. **Hunt JA:** Foot infections in diabetes are rarely due to a single microorganism. *Diabet Med* 1992; **9:** 749-752.
27. **Jeffcoate WJ, Harding KG:** Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; **361:** 1545-1551.
28. **Jude EB, Unsworth PF:** Optimal treatment of infected diabetic foot ulcers. *Drugs Aging* 2004; **21:** 833-850.
29. **Kish MA:** Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; **32:** 851-854.
30. **Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA:** Risk factors for foot infections in persons with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; **29:** 1288-1293.
31. **Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT:** Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis* 2005; **9:** 127-138.
32. **Lipsky BA:** A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; **20(S1):** S68-77.
33. **Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA:** Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDE-STEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded multicentre trial. *Lancet* 2005; **366:** 1695-1703.
34. **Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS:** Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; **39:** 885-910.
35. **Lipsky BA, Itani K, Norden C:** Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial for linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. Linezolid Diabetic Foot Infections study Group. *Clin Infect Dis* 2004; **38:** 17-24.
36. **Lobmann R, Ambrosch A, Seewald M, Dietlein M, Zink K, Kullmann KH, Lehnert H:** Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of cephalosporins with chinolones. *Diabetes Nutr Metab* 2004; **17:** 156-162.
37. **Marvaso A, Esposito S, Noviello S, Ianniello F, Leone S, Maiello A, Petronella P:** Outpatientparenteral antibiotic therapy (OPAT) of diabetic foot infections with piperacillin/tazobactam. *Infect Med* 2002; **10:** 230-235.
38. **Millington JT, Norris TW:** Effective treatment strategies for diabetic foot wounds. *J Fam Pract* 2000; **49 (11 Suppl.):** S40-48.
39. **Nagai MD, Embil JM:** Becaplermin: recombinant platelet derived growth factor, a new treatment for healing diabetic foot ulcers. *Expert Opin Biol Ther* 2002; **48:** 64-68.
40. **Peck KR, Son DW, Song JH, Kim S, Oh MD, Choe KW:** Enhanced neutrophil functions by recombinant human granulocyte colony stimulating factors in diabetic patients with foot infections *in vitro*. *J Korean Med Sci* 2001; **16:** 39-44.
41. **Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJ:** Casual pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; **22:** 157-162.
42. **Roder B, Van Gils CC, Maling S:** Antibiotic bead in the treatment of diabetic pedal osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 2000; **39:** 124-130.
43. **Sármán B:** Testápolás cukorbetegségben. Edukáció diabetesben (könyv megjelenés alatt). *A Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány kiadványa.*
44. **Senneville E:** Antimicrobial interventions for the management of diabetic foot infections. *Expert Opin Pharmacother* 2005; **6:** 263-273.
45. **Urbanic-Rovan V, Gubina M:** Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2000; **17:** 814-815.
46. **Wieman TJ:** Principles of management: the diabetic foot. *Am Surg* 2005; **190:** 295-299.
47. **Zgonis T, Roukis TS:** A systematic approach to diabetic foot infections. *Adv Ther* 2005; **22:** 244-262.

Levelezési cím: Dr. Ruzicska Éva  
 Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 E-mail: suomika@hotmail.com

# DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2-4 tableta

## a legjobb formában



✓ **Hatékony<sup>1</sup>**  
✓ **Biztonságos<sup>1</sup>**  
✓ **Pancreas szelektív<sup>2</sup>**  
✓ **Béta-sejt protektív<sup>3</sup>**

1. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 535-542. 2. Gribble FM, Ashcroft FM. *Diabetologia* 1999; 42:845-848. 3. KimotoK, Susuki K, Kizaki T et al. *Biochem Biophys Res.Com.* 2003;33: 112-119.

**DIAPREL® MR: retard tableta** **Összetétel:** 30 mg gliclazidum tablettánként. **Terápiás javallatok:** 2-es típusú nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) kezelése felnőttek esetében, amennyiben az diétával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A Diaprel® MR retard tableta napi adagja 1-4 tableta, azaz 30-120 mg; ezt naponta egyszerre, szétrágás nélkül lehetőség szerint a reggeli elfogyasztásakor kell bevenni. **Kezdő adag:** A javasolt kezdő adag 30 mg. Ha a vércukorszint kontrollja nem megfelelő, az adag fokozatosan napi 60, 90 vagy 120 mg-ra növelhető. **Ellenjavallatok:** Gliklaziddal, egyéb szulfonilurea-származékokkal, vagy a készítmény segédanyagaival szembeni túlérzékenység; 1-es típusú diabetes; diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis, súlyos vese- vagy májelégtelenség, mikonazol kezelés, szoptatás időszaka. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Nem engedélyezett kombinációk Mikonazol (szisztémás készítményként vagy szájüregi folyamatok kezelésére javallt gélként); fokozza a gliklazid vércukorszint-csökkentő hatását, hypoglykaemiás tüneteket, ill. hypoglykaemiás kómát is előidézhet. **Nem javallt kombinációk** Fenilbutazon (szisztémásan adva); fokozza a szulfonilureák hypoglykemizáló hatását, (kiszorítja a szulfonilureákat plazmafahérje-kötésükből és/vagy csökkenti eliminációjukat.) Ajánlatos más, gyógyszerkölcsönhatásokat ritkábban okozó gyulladásgátlót alkalmazni. **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** **Hypoglykaemia** Minden szulfonilurea, így a Diaprel® MR retard tableta is okozhat hypoglykaemiát, különösen nem rendszeres időközönkénti étkezés esetén vagy ha étkezések kimaradnak. **Gastrointesztinális zavarok:** hasi fájdalmak, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. Ezek a mellékhatások megelőzhetőek, illetve gyakoriságuk csökkenthető ha a beteg a gliklazidot reggeliizés közben veszi be. **Farmakodinamiai tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabetikum, melyet N-atomot és endociklikus kötetet tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A gliklazid a hasnyálmirigyben található Langerhans-szigetek  $\beta$ -sejtjeinek inzulinsekrecióját serkentve csökkenti a vér glükózsintjét. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztás gliklazid adása után észlelhető fokozódása 2 éves kezelés után is kimutatható. Ezen metabolikus hatásokon túlmenően a gliklazid haemovasculáris hatásokkal is rendelkezik. **Csomagolás:** 60 db tableta állatszó PVC/Al buborékfóliában és dobozban. **Megjegyzés:** + (egy keresztes) Kiadhatóság: II./1. csoport Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V) Az alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 8011/55/05 Kf. **Alapjául elf.ár: 1695 Ft, tám.összege: 932 Ft, térítési díj: 763 Ft**

További információkért forduljon irodánkhoz: **SERVIER HUNGÁRIA Kft.** 1062 Budapest Váci út 1-3. B torony 3. emelet. Tel:(36-1)-238-7966. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot.

Ez az információs anyag orvosok részére készült.



# A CUKORBETEGSÉG ÉS AZ EMELKEDETT ÉHOMI VÉRCUKOR PREVALENCIÁJA A HAZAI FELNŐTTKORÚ LAKOSSÁG KÖRÉBEN: REPRESENTATÍV KERESZTMETSZETI SZŰRŐVIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

Dr. Jermendy György,<sup>(1)</sup> Dr. Nádas Judit,<sup>(1)</sup> Szigethy Endre,<sup>(2)</sup> Dr. Széles György,<sup>(2)</sup> Dr. Hidvégi Tibor,<sup>(3)</sup>  
Dr. Paragh György,<sup>(4)</sup> Dr. Ádány Róza<sup>(2)</sup>

(1) Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

(2) Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Népegészségügyi Iskola, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék

(3) Petz Aladár Kórház, IV. Belgyógyászati Osztály, Győr

(4) Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program keretén belül, széles körű együttműködés kapcsán nyolc megye háziorvosi praxisainak segítségével véletlenszerűen kiválasztott, kor és nem szerint súlyozott, reprezentatívnak tekinthető, 20–69 év közötti populációban vizsgálták a szerzők a diabetes és az emelkedett éhomi vércukor (IFG) előfordulási gyakoriságát. A megjelenési arány 91,0%-os volt, az értékelésbe bevont 1803 egyén között 851 férfi és 952 nő szerepelt. A vizsgálati kohorszban 130 (7,21%) ismert diabeteses egyén szerepelt, a szűrővizsgálat során 26 (1,44%) újonnan felismert cukorbetegséget állapítottak meg, így a vizsgálat végére a diabetes előfordulása 8,65%-ra emelkedett (férfiak: 11,16%, nők: 6,41%;  $p < 0,0001$ ). A kohorszban 41 beteg (2,27%) esetében ismert volt az IFG, a szűrővizsgálat során 47 beteg (2,51%) esetében ismertek fel IFG-t, így a vizsgálat végére az IFG gyakorisága 4,88%-ra emelkedett (férfiak: 6,11%, nők: 3,78%;  $p = 0,022$ ). Az eredmények alapján a diabetes gyakoriságáról széles körben elfogadott, hazai becsült prevalenciaadatok újraértékelendők.

**Kulcsszavak:** diabetes mellitus, emelkedett éhomi vércukor (IFG), szűrővizsgálat

Jermendy Gy, Nádas J, Szigethy E, Széles Gy, Hidvégi T, Paragh Gy, Ádány R: PREVALENCE RATE OF DIABETES AND IMPAIRED FASTING GLYCAEMIA (IFG) IN ADULT POPULATION. RESULTS OF A REPRESENTATIVE CROSS-SECTIONAL SURVEY IN HUNGARY

**SUMMARY:** Using the General Practitioners' Morbidity Sentinel Stations Program, the prevalence rate of diabetes and impaired fasting glycaemia (IFG) was assessed in a representative cohort with 20-69 year-old subjects living in eight counties in Hungary. With a response rate of 91.0%, 1803 subjects (851 men, 952 women) were evaluated by using fasting plasma samples. In addition to 130 (7.21%) patients with established diabetes, 26 subjects with newly diagnosed diabetes were found resulting in a total diabetes prevalence of 8.65% (men: 11.16%; women: 6.41%;  $p < 0.0001$ ). In addition to 41 (2.27%) patients with established IFG, 47 subjects with newly diagnosed IFG were found resulting in a total IFG prevalence of 4.88% (men: 6.11%; women: 3.78%;  $p = 0.022$ ). Based upon these results, the widely used estimated prevalence rate of diabetes should be reconsidered in Hungary.

**Key words:** diabetes mellitus, impaired fasting glycaemia, screening

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 203–207.

## Rövidítések

**ADA:** Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **HMAP:** Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program; **IFG:** emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glycaemia); **IGT:** csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance); **NCEP ATP-III:** National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III.; **OGTT:** orális glukóztolerancia-teszt; **WHO:** Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation)

A diabetes mellitus és kórmegelőző állapotainak (IFG: impaired fasting glycaemia – emelkedett éhomi

vércukor; IGT: impaired glucose tolerance – csökkent glukóztolerancia) felismerése nemcsak a terá-

pia, hanem a megelőzés szempontjából is nagy jelentőségű.<sup>5</sup> Napjainkban különösen a 2-es típusú diabetes felé fordul megkülönböztetett figyelem, mert a betegek nagy száma és a kardiovaszkuláris kórképek társulása komoly egészségügyi kihívást jelent számos ország – köztük hazánk – egészségügyi ellátó rendszer számára.<sup>8,21</sup>

A 2-es típusú diabetes évekre elhúzódó, lapangó kórfejlődése indokolja szűrővizsgálattal történő felderítését.<sup>1</sup> A klinikai gyakorlatban a veszélyeztetett egyének szűrővizsgálatára szokott sor kerülni. A hazai megbetegedési mutatók megbízható feltárása azonban csak epidemiológiai jellegű, reprezentatív szűrővizsgálatoktól remélhető.

Széles körű együttműködés keretén belül 2006-ban reprezentatív szűrővizsgálatot végeztünk a metabolikus szindróma hazai prevalenciaadatainak megállapítása érdekében.<sup>14</sup> A rendelkezésre álló adatok felhasználásával értékeltük a diabetes és az IFG előfordulási gyakoriságát.

### A szűrővizsgálat módszere

A vizsgálati populációt a már korábban létrehozott, s működő Háziiorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program<sup>13</sup> keretén belül szűrtük. A szűrővizsgálat eredeti célja az volt, hogy a metabolikus szindróma hazai előfordulásáról reprezentatív felmérésen alapuló adat álljon rendelkezésünkre.<sup>14</sup>

A vizsgálat célpopulációja nyolc megye (Baranya, Bács-Kiskun, Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Heves, Komárom-Esztergom, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala) Háziiorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programhoz (HMAP) tartozó háziiorvosi praxisainak 20–69 éves férfi és női lakossága. A célpopulációból a HMAP-ban részt vevő megyék 2004. évi kor és nem szerinti eloszlása, illetve lakosság száma alapján meghatározott vizsgálati populáció nagysága 2000 fő. Ez a mintanagyság lehetővé teszi, hogy a metabolikus szindróma NCEP ATP-III. kritériumrendszerében<sup>4</sup> foglaltak közül a legkisebb gyakorisággal bíró indikátor-paraméter, a kóros HDL-koleszterin-szint gyakoriságát a rendelkezésre álló adathoz képest (4,8%) – mely a holland 20–59 éves felnőtt lakosságra reprezentatív mintából származik<sup>17</sup> – 20–25%-os eltéréssel detektálhassuk a magyar felnőtt populációban. A vizsgálati személyek tervezett száma a megyék lakosságának kor és nem szerinti eloszlása alapján az alábbiak szerint alakult: Baranya megye: 113 férfi, 122 nő; Bács-Kiskun megye: 151 férfi, 162 nő; Győr-Moson-Sopron megye:

129 férfi, 133 nő; Hajdú-Bihar megye: 154 férfi, 161 nő; Heves megye: 92 férfi, 96 nő; Komárom-Esztergom megye: 91 férfi, 96 nő; Szabolcs-Szatmár-Bereg megye: 159 férfi, 168 nő; Zala megye: 84 férfi, 90 nő. A vizsgálatban ténylegesen részt vevő személyek kiválasztása véletlenszerűen, előzetesen meghatározott algoritmus alapján történt.

A fenti módon kiválasztott 2001 fő esetében előzetes megbeszéléseken kiképzett háziorvosok segítségével történt a vizsgálat. Antropometriai adatok regisztrálása után nyugalmi helyzetben vérnyomásmérés történt, majd éhomi vénás vérvételre került sor. Valamennyi vizsgált személyről egyéni adatlapot fektettünk fel, amelyen rögzítettük a legfontosabb klinikai adatokat (családi anamnézis, előzetes megbetegedések, jelenlegi gyógyszeres kezelés, antropometriai adatok, vérnyomás). A vérminta feldolgozása akkreditált laboratóriumukban, a helyi megyei intézetekben történt, a vércukor-meghatározásra vénás plazma állt rendelkezésre. A háziorvosok által végzett munka minőségellenőrzését a helyi ÁNTSZ-munkatársak (megyei tisztifőorvosok) biztosították. A talált adatokról a háziorvosokat értesítettük, szükség esetén javaslatot téve a további teendőket illetően.

Ismert diabetest állapítottunk meg, ha a beteg előzményi adatai között dokumentált diabetes szerepelt. Újonnan felismert diabetest véleményeztünk, ha az éhomi vércukor értéke elérte, vagy meghaladta a 7,0 mmol/l-t. Meghatároztuk az emelkedett éhomi vércukor előfordulásának gyakoriságát a WHO-kritériumok<sup>18</sup> szerint (éhomi vércukor 6,1–6,9 mmol/l) és az ADA ajánlása<sup>15</sup> szerint (éhomi vércukor 5,6–6,9 mmol/l) is. A szűrés kapcsán egyetlen vérvételre nyílt lehetőség, ezért megerősítő vércukorérték nem állt rendelkezésre, azaz az újonnan felismert diabetes vagy az emelkedett éhomi vércukor diagnózisa egyetlen mérési eredményen alapult.

A szűrővizsgálat a megfelelő Etikai Bizottság engedélyének birtokában 2005-ben kezdődött meg, s 2006 júniusában fejeződött be. A betegek az előírt tájékoztatást követően írásban adták hozzájárulásukat a szűrővizsgálathoz.

Az adatok feldolgozása az adatvédelmi szempontok szigorú betartása mellett történt. A statisztikai analízis során a Stata programcsomagot használtuk. Az átlag mellett a szórás értékét ( $\bar{x} \pm SD$ ) tüntetjük fel. Szignifikáns különbséget a  $p < 0,05$  érték esetén állapítottunk meg.

### Eredmények

A véletlenszerűen kiválasztott 2001 fő közül 1819 vállalkozott a részvételre (megjelenési arány 91%), értékelhető adatlap 1803 egyén (851 férfi, 952 nő) esetében állt rendelkezésre. Az 1803 egyén legfontosabb klinikai adatait az 1. táblázat tünteti fel. A nők életkora valamelyest magasabb, haskőrfogatuk számottevően, testtömeg-indexük az értékelhetőség határán kisebb volt, mint a férfiaké.

A vizsgálati kohorszban 130 (7,21%) ismert diabeteses egyén szerepelt. A szűrővizsgálat alapján 26 (1,44%) újonnan felismert cukorbetegséget állapítottunk meg, így a vizsgálat végén a diabetes előfordulása 8,65%-ra emelkedett (2. táblázat). A férfiak közötti gyakoriság 11,16%, a nők közötti prevalencia pedig 6,41% volt ( $p < 0,0001$ ).

1. táblázat. A szűrővizsgálatban szereplő egyének (n=1803) legfontosabb klinikai adatai ( $\bar{x} \pm SD$ )

	Férfiak (n=851)	Nők (n=952)	Összes (n=1803)	Szignifikancia (férfiak vs. nők)
Életkor (év)	45,0 $\pm$ 13,7	46,7 $\pm$ 13,5	45,9 $\pm$ 13,6	0,0100
Testtömeg-index (kg/m <sup>2</sup> )	27,9 $\pm$ 5,0	27,5 $\pm$ 5,8	27,7 $\pm$ 5,4	0,0430
Haskőrfogat (cm)	99,4 $\pm$ 14,0	93,1 $\pm$ 15,6	96,1 $\pm$ 15,2	<0,0001



2. táblázat. Az ismert és az újonnan felfedezett diabetes előfordulása

	Ismert diabetes	Újonnan felismert diabetes	Összes
Férfi	76/851 (8,93%)	19/851 (2,23%)	95/851 (11,16%)
Nő	54/952 (5,67%)	7/843 (0,74%)	61/952 (6,41%)
Összes	130/1803 (7,21%)	26/1567 (1,44%)	156/1803 (8,65%)

A szűrővizsgálati kohorszban 41 beteg (2,27%) esetében ismert volt az IFG. A szűrővizsgálat során 47 beteg (2,51%) esetében ismertünk fel IFG-t, így a vizsgálat végére az IFG-esetek száma 88-ra (4,88%) emelkedett (3. táblázat). A férfiak közötti gyakoriság 6,11%, a nők közötti prevalencia pedig 3,78% volt ( $p=0,022$ ). Ha az IFG kritériumának az 5,6–6,9 tartományt tekintettük, akkor 118 új esetet (6,54%) diagnosztizáltunk.

A diabetes (ismert és újonnan diagnosztizált) előfordulási gyakorisága az életkorral együtt növekedett, az IFG (ismert és újonnan diagnosztizált) előfordulási gyakorisága az életkorral együtt az 50–54 év korcsoportig növekedett (1. ábra).

A diabetes (ismert és újonnan diagnosztizált) előfordulási gyakorisága tekintetében nem volt érdemi különbség a nyolc megye között (a legalacsonyabb prevalencia [6,90%] Zala megyében, a legmagasabb [12,28%] Baranya megyében mutatkozott [ $p=0,464$ ]).

Az IFG (ismert és újonnan diagnosztizált; éhomi vércukor 6,1–6,9 mmol/l) előfordulási gyakorisága

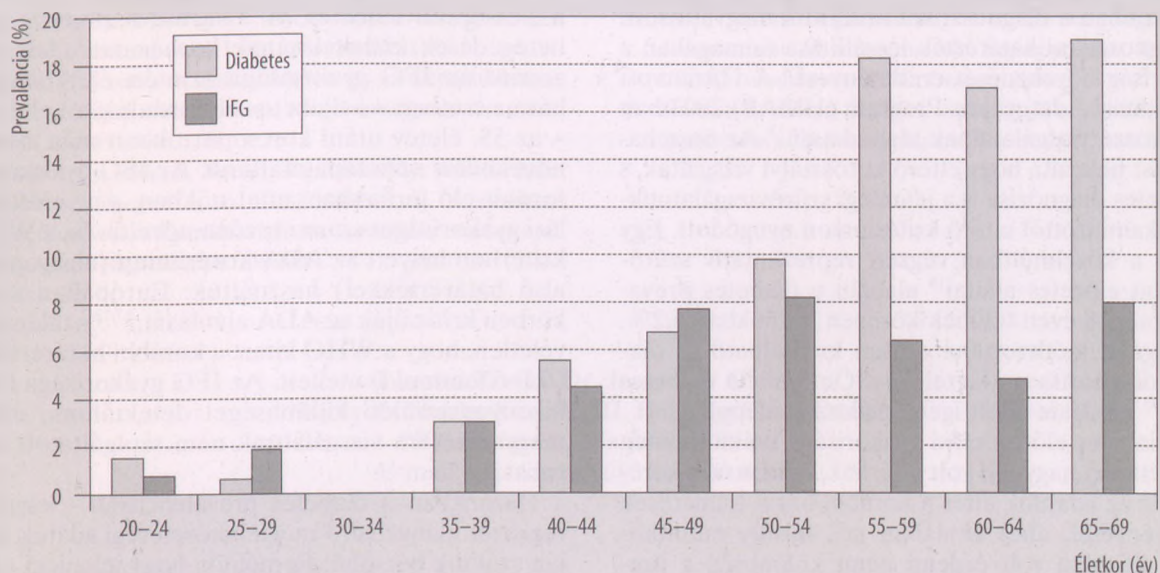
3. táblázat. Az emelkedett éhomi vércukor (IFG: 6,1–6,9 mmol/l) előfordulása

	Ismert IFG	Újonnan felismert IFG	Összes
Férfi	22/851 (2,59%)	30/724 (3,52%)	52/851 (6,11%)
Nő	19/952 (2,00%)	17/843 (1,78%)	36/952 (3,78%)
Összes	41/1803 (2,27%)	47/1567 (2,61%)	88/1803 (4,88%)

tekintetében értékelhető különbség adódott az egyes megyék között (a legalacsonyabb prevalencia [1,75%] Baranya megyében, a legmagasabb [8,94%] Heves megyében volt [ $p=0,018$ ]).

### Megbeszélés

A reprezentatív vizsgálati kohorsz keresztmetszeti szűrővizsgálata alapján, a felnőttkorú 20–69 éves lakosság körében a diabetes előfordulási gyakorisága 8,65%-nak adódott. Bármely kóros állapot gyakoriságának alakulását értelemszerűen befolyásolja a választott minta összetétele, a megjelenési arány és a vizsgálati módszer. A vizsgálati populáció nagyságát és összetételét, illetve a besorolásnak területi megoszlását a reprezentativitás epidemiológiai előírásait szem előtt tartva határoztuk meg. A 91%-os megjelenési arányi igen jónak mondható. A szűrés során a minőség-ellenőrzés feltételeit biztosítottuk. A diabetes diagnózisa egyetlen éhomi vércukorértéken alapult. Ez eltér a klinikai gyakorlatban egyértelműen ajánlott terheléses vizsgálattól, ill. a megismételt vizs-



1. ábra. A diabetes mellitus és az IFG (emelkedett éhomi vércukor) korcsoportok szerinti előfordulási gyakorisága a szűrt populációban (n=1803)

gálat azonos értéken alapuló besorolás gyakorlatától. Epidemiológiai jellegű felmérésekben azonban széles körben elfogadott az éhomi vércukorérték használata, s az egyetlen mérési eredményen nyugvó minősítés, miután nagyszámú mérés esetén a terheléses vizsgálat kivitelezése, ill. az éhomi mintavétel megismétlése nehezen kezelhető technikai gondot eredményezne.<sup>5</sup> Meg kell ugyanakkor említeni azt, hogy noha veszélyeztetett egyének szűrésekor a diabetes vagy IGT felismerése érdekében az orális glukóztolerancia-teszt (OGTT) a követendő, annak reprodukálhatósága sok kívánni valót hagy maga után.<sup>6</sup> Ugyanakkor kétségtelen, hogy az éhomi vércukor meghatározásakor az IGT felismerése nem lehetséges, s az éhomi vércukor reprodukálhatósága sem ideális.<sup>11</sup>

A szűrővizsgálat során nem nyílt lehetőség a diabetes típusának meghatározására. Nem tévedünk azonban akkor, ha úgy véljük, hogy a regisztrált, ill. a felismert diabetesesetek meghatározó többségét 2-es típusúnak lehet tartani.

A diabetes 8,65%-os előfordulási gyakoriságát nehéz összehasonlítani más hazai felmérések eredményével. Hazánkban reprezentatív diabetes-szűrési OGTT-vel először 25 évvel ezelőtt, Bicskén végeztek (ebben az időben a diabetes klasszifikációja és diagnosztikai kritériuma eltért a jelenleg használtostól). A 14 éven felüliek körében a gyakoriság végül 3,5%-nak adódott.<sup>10</sup> A jelenlegi prevalenciaadatunk ennek közel két és félszerese. Az eltérésnek több oka lehet. Napjaink jól ismert adata, hogy a cukorbetegség (elsősorban a 2-es típusú diabetes) incidenciája meredeken emelkedik, s ez alól nem kivétel Európa sem, bár itt a növekedés üteme valamelyest szerényebb a fejlődő országokban tapasztaltakhoz viszonyítva.<sup>19</sup> A bicskei szűrési módszere és a diabetes diagnózisa abban az időben korszerű volt, napjainkban azonban a diagnosztikai kritérium megváltozott. A diagnosztikai határérték leszállítása önmagában a gyakoriság növekedését eredményezi.<sup>8</sup> A Házi-Orvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program (HMAP) 2003-ban tette közzé vizsgálatainak alapadatait.<sup>13</sup> Az összehasonlítást nehezíti, hogy eltérő korosztályt vizsgáltak, s a diabetes diagnózisa is a jelenlegi szűrővizsgálatunkban alkalmazottól eltérő kritériumon nyugodott. Egy másik, a közelmúltban végzett reprezentatív szűrővizsgálat előzetes adatai<sup>16</sup> alapján a diabetes prevalenciája a 18 éven felüliek körében hazánkban 6,2%. E vizsgálat módszertana erősen kritizálható (a diabetes diagnózisa a „Kezelték-e Önt valaha diabetes miatt?” kérdésre adott igenlő válaszon alapult).

A diabetes előfordulási gyakorisága számottevően (kb. kétszer) nagyobb volt a férfiak, mint a nők körében. Ez az adatunk eltér a korábbi hazai felmérések eredményétől, ahol általában női túlsúly mutatkozott,<sup>10</sup> ill. nem volt érdemi nemi különbség a prevalenciaadatok terén.<sup>13,16</sup> Eredményünk részbeni magyarázatául szolgálhat, hogy a férfiak haskőrfogata és testtömeg-indexe nagyobb volt, mint a nőké.

Szűrővizsgálatok általános tapasztalata szerint minden ismert diabetesesetre egy új, a szűrővizsgálat során felismert diabeteseset esik.<sup>3</sup> Ezt a jelenlegi szűrővizsgálat során nem tapasztaltuk, az ismert 7,21%-os diabetesprevalencia 1,44%-kal emelkedett a szűrővizsgálat végére. A körülmény magyarázatát részben az adhatja, hogy vizsgálatunk során csak egyetlen éhomi vércukor-meghatározás történt, a terheléssel felismerhető diabetesesetek így értelemszerűen továbbra is rejtve maradtak.

A diabetes előfordulásának életkorfüggőségét – másokhoz<sup>10,13,16</sup> hasonlóan – mi is egyértelműen dokumentáltuk. Különösen szembeötlő, hogy a gyakoriság az 55. életév után meredeken növekszik, s ebben az életkor-tartományokban eléri a 17–19%-os gyakoriságot.

A diabetes előfordulási gyakorisága terén érdemi területi eltérést nem találtunk. A HMAP korábbi adatai szerint a diabetes gyakoribb volt a nyugati megyékben, mint a keletiekben, az eltérés okaként a nyugati megyékben élők hosszabb élettartamát, ill. a keleti megyékben élők alacsonyabb orvoshoz fordulási gyakoriságát tételezték fel. Hazánkban az ezredfordulón a halandóság és az életkilátások terén fordulat következett be, s epidemiológiai korszakváltás kezdeti jelei voltak észlelhetők.<sup>9</sup> Lehetséges, hogy ennek a folyamatnak egyik részeként a hazánkra korábban jellemző nyugati-keleti országrész-különbségek eltűnésével vannak.

Szűrővizsgálatunk először szolgáltat reprezentatív adatokat az IFG előfordulásáról. Az IFG az ADA nomenklatúrája szerint a pre-diabetes egyik megnyilvánulása,<sup>15</sup> a WHO inkább köztes hyperglykaemiának (intermediate hyperglycaemia) nevezi ezt az állapotot.<sup>20</sup> Nem nevezhető ártalmatlan eltérésnek, mert igazolt, hogy jelenléte megnöveli a 2-es típusú diabetes, ill. a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának kockázatát.<sup>5</sup> Adataink szerint az IFG gyakorisága szintén életkorfüggő, bár ez esetben – a diabetes előfordulásától eltérően – az 55. életév utáni korcsoportokban már további növekedést nem tapasztaltunk. Az IFG gyakrabban fordult elő férfiakban, mint nőkben, s az előfordulási gyakoriságot számottevően növelte, ha a WHO-kritérium helyett az ADA-kritériumot (alacsonyabb alsó határértékekkel) használtuk. Európában széles körben kritizálják az ADA ajánlást,<sup>2,7,12</sup> s talán nem véletlen, hogy a WHO kitart a korábbi határértékek (6,1–6,9 mmol/l) mellett. Az IFG gyakorisága terén bizonyos területi különbséget detektálunk, ennek magyarázatára vizsgálatunk nem szolgáltatott adatokat.

Hazánkban a diabetes prevalenciáját – központi regiszter hiányában – meglehetősen régi adatok alapján szoktuk becsülni. Reméljük, hogy jelenlegi eredményeink hozzájárulnak ahhoz, hogy a diabetes és az IFG prevalenciájáról megbízhatóbb képet alkothassunk.

## Irodalom

1. A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2005. (szerk: Jermendy Gy). *Diabetologia Hungarica* 2006; **14**(Suppl): 1-48.
2. **Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W:** Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004; **47**: 1396-1402.
3. **Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, Dwyer T, Colagiuri S, Jolley D, Knudman M, Atkins R, Shaw JE:** The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002; **25**: 829-834.
4. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486-2497.
5. International Diabetes Federation IGT/IFG Consensus Statement. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetic Med* 2002; **19**: 708-723.
6. **Jermendy Gy, Hidvégi T, Hetyési K, Bíró L:** Éhomi vagy terhelés utáni vércukorértékre alapozzuk a glukóztolerancia felismerését a metabolikus szindróma szűrésekor? *Orv Hetil* 2002; **143**: 2247-2252.
7. **Jermendy Gy, Hidvégi T, Hetyési K, Bíró L:** Is it time to use the new lower limit of impaired fasting glucose (IFG) among the ATP III criteria for diagnosis of the metabolic syndrome? Prevalence rate of the metabolic syndrome using old and new lower limits of IFG in obese and/or hypertensive subjects. *Diab Nutr Metab* 2004; **17**: 169-170.
8. **Jermendy Gy:** A 2-es típusú diabetes világméretű terjedésének okai és következményei. *LAM* 2006; **16**: 105-113.
9. **Józán P:** Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon? *Orv Hetil* 2003; **144**: 451-460.
10. **Makkos Gy, Szücs J, Kerényi Zs, Tamás Gy:** Az első hazai diabetesz-tömegszűrés az EVSZ 1980-as új diagnosztikus kritériumainak alkalmazásával. II. A vizsgálat eredményei. *Népegészségügy* 1987; **68**: 138-141.
11. **Rasmussen SS, Glümer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Carstensen B, Borch-Johnsen K:** Short-term reproducibility of impaired fasting glycaemia, impaired glucose tolerance and diabetes The ADDITION study, DK. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; **80**: 146-152.
12. **Schriger DL, Lorber B:** Lowering the cut point for impaired fasting glucose. Where is the evidence? Where is the logic? *Diabetes Care* 2004; **27**: 592-595.
13. **Széles Gy, Vokó Z, Jenei T, Kardos L, Bajtay A, Hamburger I, Kósa Z, Péntes M, Tokár Z, Paul Z, Papp E, Menyhárt I, Parragi K, Horváth G, Ertner S, Esenszki B, Fodor M, Molnár I, Lun K, Ádány R:** Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program kidolgozása, elindítása és működtetése Magyarországon. A magas vérnyomás, cukorbetegség és májzsugor prevalenciája. *Orv Hetil* 2003; **144**: 151-1529.
14. **Szigethy E, Vokó Z, Jermendy G, Nadas J, Paragh G, Blaskó G, Kardos L, Hidvégi T, Horváth A, Ádány R, Széles G:** The epidemiology of metabolic syndrome in the Hungarian adult population (abstract). *Diab Vasc Dis Res* 2007; **4**(Suppl 1): S94.
15. **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:** Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26**: 3160-3167.
16. **Vamos EP, Kopp M, Novak M, Mucsi I:** Prevalence of diabetes in a representative Hungarian populations sample (abstract). *Diabetologia* 2007; **50**(Suppl 1): S162.
17. **Verschuren WM:** Serum cholesterol and coronary heart disease – a public health perspective. *Neth J Med* 1997; **51**: 1-9.
18. **WHO:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999. Magyar nyelvű szöveghű fordítása: *Diabetologia Hungarica* 2000; **8**(Suppl 2): 1-28.
19. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H:** Global prevalence of diabetes. Estimate for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1047-1053.
20. **World Health Organization:** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO consultation. WHO, Genova, 2006.
21. **Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J:** Global and societal implications of diabetes epidemic. *Nature* 2001; **414**: 782-787.

Levelezési cím: Dr. Jermendy György  
Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály  
1106 Budapest, Maglódi út 89–91.  
E-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu

# A MENOPAUSA HATÁSA A CSONTSZÖVETI GÉNKIFEJEZŐDÉSRE POSZTMENOPAUZÁS ÉS PREMENOPAUZÁS KORÚ NEM OSZTEOPOROTIKUS NŐKBEN

Balla Bernadett,<sup>(1)</sup> Kósa János,<sup>(1)</sup> Dr. Takács István,<sup>(1)</sup> Dr. Kiss János,<sup>(2)</sup> Dr. Podani János,<sup>(3)</sup> Borsy Adrienn,<sup>(4)</sup>  
Dr. Lazáry Áron,<sup>(1)</sup> Dr. Bácsi Krisztián,<sup>(1)</sup> Dr. Nagy Zsolt,<sup>(1)</sup> Dr. Speer Gábor,<sup>(1)</sup> Dr. Orosz László,<sup>(4)</sup> Dr. Lakatos Péter<sup>(1)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, Ortopédiai Klinika, Budapest

(3) Eötvös Loránd Tudományegyetem, Növényrendszertani és Ökológiai Tanszék, Budapest

(4) Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpont, Gödöllő

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az ösztrogén központi szerepet játszik a vázrendszer növekedésében, differenciálódásában és anyagcseréjében. A menopauzát követő ösztrogénhiányos állapotban gyorsul a remodeling, fokozódik a csontvesztés. A munka célja az ösztrogén hiányában szignifikánsan változó csontszöveti expressziót mutató gének meghatározása, illetve a vizsgált gének közötti kapcsolatok definiálása multidimenzionális adatelemzéssel. Tíz posztmenopauzális és 7 premenopauzális nem oszteoporotikus és 7 premenopauzális nem oszteoporotikus nő csípőprotézis-beépítéskor gyűjtött csontmintáit vizsgálták. Az egyes mintákban ABI 7500 Real-time PCR rendszeren TaqMan előre tervezett génexpressziós kitek segítségével meghatározták 120 gén specifikus kifejeződését. Mann-Whitney U teszt segítségével 29 gén esetén találtak szignifikánsan változó expressziós mintázatot posztmenopauzális nem oszteoporotikus nők csontszövetében a premenopauzális kontrollmintákéhoz képest. 28 gén kifejeződése növekedett a menopauzát követően, köztük az extracelluláris mátrix fehérjéket és emésztőenzimeket kódoló gének, TGFB/BMP jelátviteli útvonalon szabályozódó gének, transzkripciós faktorok, növekedési faktorok és egyéb, a csontanyagcserével kapcsolatos kandidáns gének, míg egyetlen gén átíródása csökkent ösztrogén hiányában. Diszkriminancia-analízis alkalmazásával rámutattak több géncsoportra, melyek erőteljesen elválasztják a posztmenopauzális és premenopauzális fázisban lévő csontszövetet. A humán csontszövet menopauzális állapota egyértelműen megkülönböztethető a komplex génexpressziós mintázatbeli eltérések alapján. A csontszöveti multiplex transzkripciós profil elemzés segítségével azonosítottak olyan géneket, melyek kiemelkedő szerepet játszhatnak az ösztrogén hiányában bekövetkező gyors csontvesztésben.

**Kulcsszavak:** humán csontminták, transzkripciós profil, diszkriminancia-analízis

Balla B, Kósa J, Takács I, Kiss J, Podani J, Borsy A, Lazáry Á, Bácsi K, Nagy Zs, Speer G, Orosz L, Lakatos P: MENOPAUSAL EFFECTS ON BONE TISSUE GENE EXPRESSION IN POSTMENOPAUSAL VERSUS PREMENOPAUSAL NON-OSTEOPOROTIC WOMEN

**SUMMARY:** Estrogen has multifunctional role by influencing growth, differentiation and metabolism of the skeletal system. Estrogen deficiency at the time of menopause increases bone turnover which leads to a rapid bone loss. The aim of our investigation was to determine significantly changed genes based on their mRNA expression profile in postmenopausal vs. premenopausal non-osteoporotic bone tissue and to describe the interrelationships among these genes using multivariate data analysis. Ten bone tissue samples from postmenopausal non-osteoporotic female patients and 7 bone tissue samples from premenopausal non-osteoporotic women were examined. The expression differences of selected 120 genes were analyzed in TaqMan probe based quantitative real-time RT-PCR system. The Mann-Whitney U test indicated significant alterations in the expression pattern of 29 genes of post- and premenopausal non-osteoporotic individuals ( $p \leq 0.05$ ). Twenty eight genes, including extracellular matrix molecules and degrading enzymes, genes of common TGFB/BMP family, transcription factors, growth factors and other candidate genes, were significantly up-regulated in postmenopausal women. Only one gene (ENO1) showed down-regulation after menopause. Discriminant function analysis demonstrated that postmenopausal and premenopausal non-osteoporotic bone tissues can be distinguished by the transcriptional variation of genes controlled via estrogen receptors and genes coding for extracellular matrix molecules. The menopausal states of bone tissue have been unambiguously defined by its complex gene transcription pattern. Significant differences observed in gene expression profiles of estrogen deficient human bone tissue provide further insight into the process of postmenopausal changes of bone metabolism.

**Key words:** human bone specimens, transcriptional profiling, discriminant function analysis

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 208–219.

Az ösztrogén fontos, többfunkciós szerepet játszik az optimális csonttömeg fenntartásában és az osteoblastok, illetve osteoclastok által biztosított csonttépülési folyamatok egyensúlyának szabályozásában. Napjainkban is jól ismert, hogy az ösztrogén erősen befolyásolja a fiziológiás csontszöveti homeosztázist számos jelátviteli útvonal érintésével. Emellett nagyszámú különböző citokin, lokálisan, illetve szisztémásan ható faktor meghatározó jelentőségű ezekben az ösztrogénfüggő biológiai folyamatokban.<sup>36,42,45</sup>

Az ösztrogén hormonok megváltoztatják a csontanyagcserében legfontosabb szerepet betöltő csontsejtspecifikus gének transzkripció aktivitását. E gének közé sorolható a receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK), a receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL), az oszteoprotegerin (OPG), a D-vitamin-receptor (VDR), az alkalikus foszfatáz (ALP), növekedési faktorok (IGF1, VEGF, PDGFA, TGF $\beta$ 1, FGFR), különböző citokinek (IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF, TNF) és extracelluláris mátrixot alkotó fehérjék (COL1, BGLAP, BGN, BSP, DCN, SPARC).<sup>28,45</sup> Az ösztrogén szuppresszív hatást fejt ki a csontbontó gyulladáscitokinek (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) és lizoszomális enzimek (lizozim, katepszin-B, -D) szintézisére, amelyek elősegítik az osteoclastok érését és aktiválódását.<sup>45</sup> Mindemellett a gyulladáscitokinek gátolják az osteoblastok csonttépítő funkcióját.<sup>26</sup> Az ösztrogén anti-apoptotikus mechanizmusokat indít el az osteoblastsejtekben, míg apoptózist indukál az osteoclastokban.<sup>6</sup> Számos tanulmány beszámolt arról, hogy az osteoblastok differenciálódásának és osztódásának mértéke csillapodik, gyengül ösztrogén jelenlétében, ezzel egészséges csont-remodeling rátát biztosítva.<sup>37</sup>

A menopauzát követő ösztrogénhiány sok esetben hirtelen bekövetkező csontvesztést okoz, amely a megnövekedett bontási és a csökkent csonttépítési aktivitás eredménye.<sup>1,13,43</sup> Munkánk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a menopauza által érintett csontszöveti gének komplex expressziós mintázatát posztmenopauzás és premenopauzás korú nem oszteoporotikus nőkben.

## Betegek és módszerek

### Humán csontszövetminták

A génextpressziós vizsgálatokat poszt-, illetve premenopauzás korban lévő, nem oszteoporotikus, független mintaválasztásból származó magyar nők csontmintáin végeztük. A vizsgálatba bevont posztmenopauzás korú nők nem részesültek semmilyenfajta hormonpótló terápiában. A posztmenopauzás nem oszteoporotikus csoportban (POST-NOP csoport) 10 csontszövetmintát értékeltünk, míg a kontroll premenopauzás csoport (PRE-NOP csoport) 7 nő csontmintájából állt. A posztmenopauzás állapot definiálása a jelenleg érvényes WHO-kritériumok szerint történt: legalább 1 éve elmaradt menstruáció, illetve a szérum ösztradiolkoncentrációja kisebb, mint 30 pg/ml. Csontsűrűségmérés a combfejen és a lumbális csigolyákon (L2-L4) kettős energiájú röntgensugár-abszorpciometria (DEXA) segítségével történt, néhány nappal az operációt megelőzően. A csontminták

a diagnosztizált III. stádiumú primer osteoarthritis gyógyító műtétet szolgáló csípőízületi teljes endoprotézis beépítésekor leforgácslódott csontszövetdarabok összegyűjtéséből származtak. A primer osteoarthritis minősítése az Amerikai Ortopédsebészeti Társaság (AAOS) ajánlásával a Kellgren–Lawrence-féle rendszer alapján történt.<sup>19</sup> A betegség a combfejen a mintavételi helyként is szolgáló spongiózus csontállományt nem érintette. A gyűjtést követően a mintákat alaposan megtisztítottuk a csontvelőtől, illetve vérszennyeződésektől PBS felhasználásával, majd folyékony nitrogénben tároltuk. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásügyi Bizottsága jóváhagyta (SOTE-TUKEB 6392-1/2004-1018EKU). Minden betegről – részletes felvilágosítás után – írásos beleegyező nyilatkozatot kértünk.

### Direkt messengerRNS-izolálás

A humán csontmintákat folyékony nitrogén alatt elporítottuk freezer-mill 6750 készülék segítségével (SPEX Certiprep Inc., NJ, USA). Az RNS-izolálást Dynabeads Oligo (dt)25 kit (Dynal Biotech ASA, Oslo, Norvégia) felhasználásával végeztük. Az elporított mintákhoz 5 ml lysis / binding puffert adtunk és centrifugáltuk 9000 rpm-el, 15 percig szobahőmérsékleten. A nukleinsavakat tartalmazó középső réteget 1 ml oligo-dt-vel borított paramagnetikus partikulumokat tartalmazó oldathoz adtuk. Az mRNS tisztítását a Dynabeads Oligo (dt)25 kit-ben található pufferszett segítségével a gyártó előírása szerint végeztük. A tisztított mRNS eluálásához 40  $\mu$ l RN-áz-mentes vizet használtunk. Ezt követően az mRNS-t 2  $\mu$ l DN-áz I. enzimmel (Promega, Madison, WI, USA) kezeltük 20 percig, 37 °C-on 80 U RN-azin RN-áz-inhibitor (Promega) jelenlétében. Az mRNS minőségét és mennyiségét NanoDrop spektrofotométerrel (Nanodrop Technologies, Montchanin, DE, USA) ellenőriztük 260/280 nm hullámhossztartományon. 15  $\mu$ l humán mRNS-ből reverz transzkripcióval cDNS-t állítottunk elő, melyhez 200 U SuperScriptIII RN-áz H reverz transzkriptázt (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, California, USA), 125 ng random primert (Promega), és 40 U RNaseOUT ribonukleáz-inhibitor (Invitrogen Life Technologies) használtunk 30  $\mu$ l végtérfogatban.

### A vizsgált gének kiválasztása, kvantitatív valós idejű RT-PCR és a vizsgálati csoportok statisztikai összehasonlítása

Kvantitatív valós idejű RT-PCR módszer alkalmazásával olyan kandidáns géneket vizsgáltunk, melyek eltérő génextpressziós aktivitása szerepet játszhat a menopauzát követő csontszöveti anyagcsere-változás kialakulásában. Előzetes genetikai útvonal analízis és irodalmi adatok alapján kiválasztottunk 120 gént a transzkripció vizsgálatokhoz.<sup>2</sup> Ebből 21 gén a TGF- $\beta$ /BMP jelátviteli útvonalat alkotja, 6 gén pedig a WNT útvonalhoz tartozik. További 23 gén extracelluláris mátrix molekulákat, 8 gén extracelluláris mátrix bontó enzimeket, 10 gén növekedési faktorokat, 4 gén sejtdhéziós molekulákat, 13 gén transzkripció faktorokat kódol. 12 gén kifejeződése az ösztrogén szabályozása alatt áll, 7 gén polimorfizmusai és a csont ásványianyag-tartalma között összefüggés található, a fennmaradt 8 gént előzetes genetikai analízisek alapján válogattuk ki. A PCR-mérésekhez 2 kontrollgént használtunk.

Előre megtervezett és validált génspecifikus TaqMan Gene Expression Assayt használtunk az Applied Biosystemstől (Applied

Biosystems, Foster City, CA, USA). Minden génspecifikus TaqMan szett tartalmazott egy 5' irányú és egy 3' irányú primert, valamint egy fluoreszcens jelölőmolekulával ellátott próbát. A PCR-reakció 20 µl végtérfogatban zajlott, amely a következőket tartalmazta: 1 µl cDNS, 10 µl TaqMan 2× Universal PCR Master Mix NoAmpErase UNG (Applied Biosystems), 1 µl validált génspecifikus TaqMan próba 20× (Applied Biosystems) és 18 µl víz. A kiválasztott 120 gén amplifikálásához ABI Prism 7500 valós idejű PCR (Applied Biosystems) rendszert használtunk. Minden gént 3-3 párhuzamos mérésrel vizsgáltunk a 96 lyukű lemezekben a következő protokoll szerint: első lépésként 10 perc denaturálás 95 °C-on, majd 70 cikluson keresztül 15 másodperc denaturálás 95 °C-on, 1 perc szintézis 60 °C-on. Általános „house-keeping” géneket (GAPDH, ACTB) alkalmaztunk belső kontrollként. A statisztikai analízis során a GAPDH-szinteket használtuk a normalizált értékek számításához, ugyanis irodalmi adatok szerint az ACTB gén kifejeződését osteoblastsejtekben az ösztrogén befolyásolja. Az összegyűjtött adatokat (küszöbciklus-számok, Ct) a 7500 System SDS software 1.3 (Applied Biosystems) segítségével értékeltük. A génspecifikus mRNS relatív mennyiségét (RQ) az átlag ΔCt értékekből (célgén Ct-értéke – belső kontroll gén Ct-értéke) számítottuk ki mind a 120 gén esetében mindkét vizsgált mintacsoportban a gyártók előírása szerint (Applied Biosystems). A génexpressziós arányokat (RQ POST-NOP / RQ PRE-NOP) a posztmenopauzális és premenopauzális nem oszteoporotikus személyek RQ-értékeiből számítottuk ki. Az adatok analíziséhez Windows SPSS 13.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programot használtunk. A statisztikai analízist egyparaméteres Mann–Whitney U teszt segítségével végeztük.

Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha a valószínűségi adatok  $p \leq 0,05$  voltak.

### Többváltozós adatelemzés, diszkriminanciaanalízis (DFA)

A vizsgált 17 személy egyenként 120 gén kifejezésének értékelésére használt univariáns Mann–Whitney U teszt nem képes az adatokban elrejtett összes információ visszanyerésére, ezért egy kimerítőbb többváltozós eljárást is alkalmaztunk. A diszkriminancia-elemzés feladata, hogy maximalizálja egyes eleve megadott csoportok elkülönülését. Az elemzés eredményei a kanonikus értékek, amelyek koordinátaként használhatók egy k dimenziós térbeli ábrázolásban, ahol k+1 a csoportok száma. A tengelyek a kanonikus változók, amelyek a csoportok elválását maximalizálják. Két csoport esetén tehát nem rajzolható fel koordinárendszer, de a csoportok elválása a kanonikus értékek alapján egyetlen tengelyen is felmérhető. Ha a megfigyelések random mintavételezésből származnak és teljesül a többváltozós normalitás feltétele is, akkor a csoportok elválásának szignifikanciája is értékelhető. Ha ezek a feltételek nem teljesülnek, a csoportok elválásának mértéke akkor is informatív az adatok szerkezetére vonatkozóan. A kanonikus változók és az eredeti változók (pl. gének) korrelációja is kiszámítható, ezért a DFA igen értékes információt szolgáltat arról, hogy a csoportok elválását mely gének magyarázzák elsősorban. A DFA további problémája azonban, hogy a változók száma nem haladhatja meg az objektumok (személyek) számát, ezért a géneket részhalmozokra kellett osztanunk és külön-külön vizsgálnunk. Így kilenc géncsoportot hoztunk létre különböző osztályozási feltételek alap-

1. táblázat. A vizsgálatban részt vevő posztmenopauzális és premenopauzális nem oszteoporotikus nők klinikai és biokémiai adatai

	Medián (tartomány)		p-értékek
	Posztmenopauzális nem oszteoporotikus (n=10)	Premenopauzális nem oszteoporotikus (n=7)	
Kor (év)	55,00 (47–57)	52,00 (50–57)	0,1300
T-score L1-L4 (SD)	-0,6 (-1,5–3,9)	0,2 (-0,9–1,7)	0,4700
Z-score L1-L4 (SD)	0,5 (-1,3–3,5)	0,0 (-1,1–2,0)	0,8100
BMD L1-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	1,113 (1,025–1,652)	1,298 (1,073–1,380)	0,2300
T-score teljes femur (SD)	0,05 (-1,5–1,8)	0,0 (-1,0–0,8)	0,7400
Z-score teljes femur (SD)	0,7 (-1,0–3,3)	0,4 (-0,7–0,9)	0,4200
BMD teljes femur (g/cm <sup>2</sup> )	1,052 (0,760–1,221)	0,952 (0,788–1,208)	0,5400
Súly (kg)	72,50 (65–82)	65,00 (58–88)	0,0600
Magasság (cm)	162,00 (150–165)	160,00 (151–164)	0,3600
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,29 (24,77–32,03)	26,03 (22,14–38,59)	0,0700
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	130,00 (110–140)	120,00 (110–130)	0,0700
Diaszisztolés vérnyomás (Hgmm)	80,00 (70–90)	80,00 (80–80)	0,7400
Pulzus (/perc)	68,00 (60–76)	68,00 (64–72)	0,8900
Ösztradiol (pg/ml)	9,55 (5,0–24,3)	67,10 (47,2–245,1)	0,0006
Beta-CrossLaps (pg/ml)	335,00 (166,00–626,00)	218,20 (149,00–295,00)	0,0100
Oszteokalcín (ng/ml)	17,15 (12,43–29,96)	11,94 (7,99–15,21)	0,0020
PTH (pg/ml)	26,50 (19,00–55,00)	32,40 (15,00–51,00)	0,5400
TSH (µU/l)	1,35 (0,40–6,50)	2,02 (0,64–4,22)	0,8100

A valószínűségi adatok (p-értékek) a jobb szélső oszlopban a két mintacsoport Mann–Whitney U teszt alapú összehasonlításának eredményei

ján, amelyek a következők voltak: két csoportot a Mann–Whitney U teszt eredményeiből kaptunk, két csoportot alkotó gének szabályozását eltérő ösztrogénreceptorok közvetítik, míg a többi öt géncsoport meghatározása azonos szabályozási útvonalakban betöltött szerepük, illetve biológiai funkcióik alapján történt (lásd bővebben az eredmények részben). A számításokhoz a SYN-TAX 2000 programcsomagot használtuk.<sup>34</sup>

## Eredmények

### Vizsgálati csoportok

A posztmenopauzális nem oszteoporotikus nők életkorának medián értéke 55,0 év volt (tartomány: 47–

57), T-score > -1,5 SD. A kontroll premenopauzális nem oszteoporotikus nők életkorának medián értéke 52,0 év (tartomány: 50–57), T-score > -1,5 SD volt. A vizsgálatba bevont személyek klinikai és laboratóriumi paramétereit az 1. táblázatban mutatjuk be. Nem volt szignifikáns különbség a vizsgálatban részt vevő posztmenopauzális és premenopauzális csoportok átlagéletkorában, csontsűrűségértékében, a dohányosok arányában, az elfogyasztott kalcium mennyiségében, alkohol- és kávéfogyasztásában és fizikai aktivitásában. A vizsgálatban részt vevő személyek nem részesültek semmilyen biológiai vagy szteroidterápiában. Jelentős szignifikáns különbségeket észleltünk a szérum ösztradiolszintjében ( $p=0,0006$ ) és

2. táblázat. Szignifikánsan megváltozott expressziót mutató 29 gén kvantitatív valósídejű RT-PCR adatainak összefoglalása

	ABI Assay azonosítási számok <sup>a</sup>	Génszimbólumok <sup>b</sup>	Génnevek <sup>b</sup>
ECM komponensek és bontó enzimek	Hs00156568_m1	COL2A1	collagen type II alpha 1
	Hs00164103_m1	COL3A1	collagen type III alpha 1
	Hs00609088_m1	COL5A1	collagen type V alpha 1
	Hs00169768_m1	COL5A2	collagen type V alpha 2
	Hs00156680_m1	COL9A1	collagen type IX alpha 1
	Hs00189184_m1	COL12A1	collagen type XII alpha 1
	Hs00266332_m1	COL15A1	collagen type XV alpha 1
	Hs00179899_m1	MGP	matrix gamma-carboxyglutamate (gla) protein
	Hs01587813_g1	BGLAP	bone gamma-carboxyglutamate (gla) protein, oszteokalcin
	Hs00277509_m1	FN1	fibronectin 1
	Hs00233992_m1	MMP13	matrix metalloproteinase 13 (collagenase 3)
	Hs00196183_m1	BMP1	bone morphogenetic protein 1
TGFB/BMP útvonal	Hs00831730_s1	BMPRI1A	bone morphogenetic protein receptor type IA
	Hs00234244_m1	TGFB2	transforming growth factor beta 2
	Hs00234245_m1	TGFB3	transforming growth factor beta 3
	Hs00234253_m1	TGFBR2	transforming growth factor beta receptor II
	Hs00232068_m1	SMAD4	SMAD, mothers against DPP homolog 4 (Drosophila)
Transzkripciósfaktorok	Hs00361415_m1	ENO1 / MBP1	enolase 1 / C-myc promoter-binding protein
	Hs00231692_m1	RUNX2	runt-related transcription factor 2
	Hs00165814_m1	SOX9	SRY (sex determining region Y)-box 9
	Hs00541729_m1	SP7	Sp7 transcription factor (osterix)
	Hs00181036_m1	TCF7L2	transcription factor 7-like 2 (T-cell specific)
Növekedési faktorok	Hs00234994_m1	PDGFA	platelet-derived growth factor alpha polypeptide
	Hs00241111_m1	FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1
Egyéb	Hs00243519_m1	TNFSF11	tumor necrosis factor (ligand) superfamily member 11 (RANKL)
	Hs00758162_m1	ALPL	alkaline phosphatase, liver/bone/kidney
	Hs00174131_m1	IL6	interleukin 6 (interferon beta 2)
	Hs00204937_m1	IGSF4	immunoglobulin superfamily member 4
	Hs00222224_m1	TRIB2	tribbles homolog 2 (Drosophila)

<sup>a</sup> Applied Biosystems TaqMan Gene Expression Assay azonosítási számok  
<sup>b</sup> A humán gének általánosan elfogadott, illetve használt nevei és szimbólumai a „Gene Cards” alapján ([www.genecards.org](http://www.genecards.org))

a csontanyagcsere markereinek, mint az oszteokalcin ( $p=0,002$ ) és beta-crosslaps ( $p=0,01$ ), koncentrációiban a két vizsgálati csoport között.

*A génexpressziós értékek összehasonlítása posztmenopauzális és premenopauzás korú nem oszteoporotikus nők csontszövetében egyváltozós Mann–Whitney U teszt segítségével*

A 2. táblázatban foglaltuk össze a szignifikánsan eltérő kifejeződést mutató gének expressziós változására vonatkozó adatait (RQ POST-NOP / RQ PRE-NOP) 17 nem oszteoporotikus nő csontszövetében. A táblá-

zatban szereplő géneket funkcionális osztályozást követően tüntettük fel. Hét kollagénmolekula (COL2A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL9A1, COL12A1, COL15A1), három nem kollagéntípusú extracelluláris mátrix (ECM) molekula (MGP, BGLAP, FN1) és két szerves mátrix bontó enzim (MMP13, BMP1) génkifejeződési mintázata szignifikánsan nagyobb volt a posztmenopauzális stádiumú nem oszteoporotikus csontban. Posztmenopauzás nőkben a közös TGF $\beta$ /BMP jelátviteli hálózatba tarozó öt gén (BMPR1A, TGF $\beta$ 2, TGF $\beta$ 3, TGF $\beta$ R2, SMAD4) nagyobb transzkripciósi aktivitását észleltük. Ugyanebben a csoportban két nélkülözhetetlen osteoblastspecifikus transzkrip-

2. táblázat. Szignifikánsan megváltozott expressziót mutató 29 gén kvantitatív valósídejű RT-PCR adatainak összefoglalása (folytatás)

	Expressziós arányok <sup>c</sup>	p-értékek <sup>d</sup>	Tulajdonság, funkció <sup>e</sup>
ECM komponensek és bontóenzimek	8,07	0,020	Extracelluláris mátrix alkotó szerkezeti fehérje
	5,62	0,020	Extracelluláris mátrix alkotó szerkezeti fehérje
	9,60	0,030	Extracelluláris mátrix alkotó szerkezeti fehérje
	4,82	0,020	Extracelluláris mátrix alkotó szerkezeti fehérje
	5,63	0,040	Extracelluláris mátrix alkotó szerkezeti fehérje
	5,30	0,020	Sejtadhéziós molekula, extracelluláris szerkezeti fehérje
	6,59	0,010	Sejtadhéziós molekula, extracelluláris szerkezeti fehérje
	3,28	0,020	Kalmodulin-szerű fehérje, extracelluláris mátrix szerkezeti fehérje
	5,52	0,010	Kalciumkötő fehérje, extracelluláris mátrix szerkezeti fehérje
	4,02	0,010	Extracelluláris mátrixkötő szerkezeti fehérje, endocitózis
	3,70	0,020	Metalloproteáz, ECM-bontás
3,12	0,040	TGF- $\beta$ ta szupercsalád tagja, metalloproteáz	
TGF $\beta$ /BMP útvonal	6,16	0,010	TGF- $\beta$ ta szerin/treonin proteinkináz receptor
	3,42	0,040	Jelátviteli molekula, TGF- $\beta$ ta szupercsalád tagja
	3,70	0,002	Jelátviteli molekula, TGF- $\beta$ ta szupercsalád tagja
	3,26	0,030	TGF- $\beta$ ta szerin/treonin proteinkináz receptor
	2,59	0,002	Transzkripciósi faktor, intracelluláris jelátviteli fehérje
Transzkripciósi faktorok	0,53	0,005	Liáz, dehidratáz (glikolízis) / c-myc gén transzkripciósi inhibitora
	2,76	0,010	Transzkripciósi faktor, csontvázfejlődés, TGF $\beta$ /BMP útvonal
	9,35	0,040	HMG-box transzkripciósi faktor
	5,65	0,040	Cink-ujj transzkripciósi faktor, osteoblastgenésis
	3,02	0,010	HMG-box transzkripciósi faktor, WNT jelátvitel
Növekedési faktorok	2,81	0,040	Növekedési faktor
	3,85	0,005	Tirozin proteinkináz receptor
Egyéb	21,57	0,010	Citokin, osteoclastfejlődés, aktiváció
	2,48	0,020	Foszfátáz enzim, csontvázfejlődés, osteoblastdifferenciáció
	7,28	0,020	Gyulladásos citokin, osteoclastaktiváció, -érés
	3,94	0,020	Receptor, biológiai szerepe még nem tisztázott
	2,10	0,020	Proteinkináz, MAPK útvonal

<sup>c</sup> Expressziós arányok (RQ POST-NOP / RQ PRE-NOP)

<sup>d</sup> Mann–Whitney U teszt valószínűségi értékei

<sup>e</sup> A géneket funkcióik és a csontanyagcsereben betöltött fiziológiás szerepük szerint csoportosítva tüntettük fel



3. táblázat. Nem szignifikáns expressziós változást mutató 89 gén kvantitatív valós-idejű RT-PCR adatai

ABI Assay azonosítási számok <sup>a</sup>	Génszimbólumok <sup>b</sup>	Génnevek <sup>b</sup>	Expressziós arányok <sup>c</sup>	p-értékek <sup>d</sup>
Hs00356261_m1	ACPS	acid phosphatase 5, tartrate resistant	1,59	0,19
Hs00153836_m1	ACVR1	activin A receptor, type I	3,80	0,06
Hs00155658_m1	ACVR2	activin A receptor, type II	2,30	0,42
Hs00609608_m1	ALOX15	arachidonate 15-lipoxygenase	9,32	0,36
Hs00167549_m1	ANXA1	annexin A1	0,70	1,00
Hs00743063_s1	ANXA2	annexin A2	1,85	0,06
Hs00155794_m1	APOD	apolipoprotein D	1,61	0,31
Hs00171168_m1	APOE	apolipoprotein E	0,68	0,27
Hs00155939_m1	ATP2A2	ATPase, Ca <sup>++</sup> transporting, cardiac muscle, slow twitch 2	4,33	0,31
Hs00156076_m1	BGN	biglycan	1,55	0,23
Hs00154192_m1	BMP2	bone morphogenetic protein 2	5,58	0,23
Hs00609638_m1	BMP3	bone morphogenetic protein 3	3,12	0,07
Hs00370078_m1	BMP4	bone morphogenetic protein 4	1,35	0,42
Hs01629138_s1	BMP8A	bone morphogenetic protein 8a	1,24	0,23
Hs00236942_m1	BMP8B	bone morphogenetic protein 8b	0,17	0,96
Hs00176148_m1	BMPR2	bone morphogenetic protein receptor, type II	2,01	0,81
Hs00173436_m1	CASR	calcium-sensing receptor	ND	–
Hs00169627_m1	CD36	CD36 antigen (thrombospondin receptor)	0,54	0,19
Hs00176484_m1	CKB	creatine kinase, brain	4,68	0,09
Hs00166657_m1	COL10A1	collagen, type X, alpha 1	1,51	0,19
Hs00266273_m1	COL11A1	collagen, type XI, alpha 1	2,84	0,23
Hs00385388_m1	COL14A1	collagen, type XIV, alpha 1	9,64	0,11
Hs00164004_m1	COL1A1	collagen, type I, alpha 1	2,13	0,11
Hs00164099_m1	COL1A2	collagen, type I, alpha 2	4,59	0,09
Hs00164150_m1	COL4A4	collagen, type IV, alpha 4	2,88	0,54
Hs00164310_m1	COL7A1	collagen, type VII, alpha 1	0,86	0,60
Hs00171266_m1	CSF2	colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage)	ND	–
Hs00236884_m1	CSF3	colony stimulating factor 3 (granulocyte)	ND	–
Hs00170025_m1	CTNNA1	catenin (cadherin-associated protein), beta 1	1,30	0,31
Hs00166156_m1	CTSK	cathepsin K	2,21	0,11
Hs00266491_m1	DCN	decorin	1,68	0,36
Hs00171962_m1	DSPP	dentin sialophosphoprotein	ND	–
Hs00154830_m1	DUSP9	dual specificity phosphatase 9	ND	–
Hs00153181_m1	EGF	epidermal growth factor	ND	–
Hs00193306_m1	EGFR	epidermal growth factor receptor	3,30	0,07
Hs00186772_m1	EIF3S4	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit 4 delta	1,23	0,19
Hs00174860_m1	ESR1	estrogen receptor 1 (ER alpha)	1,02	0,54
Hs00230957_m1	ESR2	estrogen receptor 2 (ER beta)	3,42	0,19
Hs00269758_m1	FABP3	fatty acid binding protein 3, muscle and heart	0,73	0,89
Hs00609791_m1	FABP4	fatty acid binding protein 4, adipocyte	1,54	0,54
Hs00265254_m1	FGF1	fibroblast growth factor 1 (acidic)	5,42	0,06
Hs00266645_m1	FGF2	fibroblast growth factor 2 (basic)	2,62	0,07
Hs00234404_m1	FKBP2	FK506 binding protein 2	1,00	0,74
Hs00164932_m1	ICAM1	intercellular adhesion molecule 1 (CD54)	0,27	0,81
Hs00153126_m1	IGF1	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)	0,79	0,16
Hs00181385_m1	IGF1R	insulin-like growth factor 1 receptor	1,24	0,74
Hs00174092_m1	IL-1A	interleukin 1, alpha	ND	–
Hs00174097_m1	IL-1B	interleukin 1, beta	2,31	0,96
Hs00158057_m1	IL-1RAP	interleukin 1 receptor accessory protein	1,62	0,27
Hs00171410_m1	INHHA	inhibin, alpha	1,63	0,42

3. táblázat. Nem szignifikáns expressziós változást mutató 89 gén kvantitatív valós-idejű RT-PCR adatai (folytatás)

ABI Assay azonosítási számok <sup>a</sup>	Génszimbólumok <sup>b</sup>	Génnevek <sup>b</sup>	Expressziós arányok <sup>c</sup>	p-értékek <sup>d</sup>
Hs00170103_m1	INHBA	inhibin, beta A	1,60	0,19
Hs00235006_m1	ITGA1	integrin, alpha 1 (CD49A)	3,05	0,09
Hs00158127_m1	ITGA2	integrin, alpha 2 (CD49B)	0,95	0,96
Hs00183100_m1	KL	klotho	5,07	0,23
Hs00391006_m1	LPR4	low density lipoprotein receptor-related protein 4	2,76	0,07
Hs00182031_m1	LRP5	low density lipoprotein receptor-related protein 5	1,36	0,36
Hs00233987_m1	MMP10	matrix metalloproteinase 10 (stromelysin 2)	ND	–
Hs00234422_m1	MMP2	matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A)	1,07	0,47
Hs00233972_m1	MMP8	matrix metalloproteinase 8 (neutrophil collagenase)	0,51	0,09
Hs00234579_m1	MMP9	matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B)	0,60	0,23
Hs00427183_m1	MSX1	msh homeo box homolog 1	1,36	0,16
Hs00751239_s1	MSX2	msh homeo box homolog 2	4,48	0,36
Hs00231653_m1	NFKB1	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1	1,96	0,07
Hs00212076_m1	NLK	nemo like kinase	2,19	0,07
Hs00273458_m1	OSTF1	osteoclast stimulating factor 1	0,56	0,11
Hs00428481_m1	SERF2	small EDRK-rich factor 2	0,76	0,23
Hs00196708_m1	SFRS7	splicing factor, arginine/serine-rich 7	0,84	0,74
Hs00195432_m1	SMAD1	SMAD, mothers against DPP homolog 1	1,30	0,13
Hs00183425_m1	SMAD2	SMAD, mothers against DPP homolog 2	1,49	0,16
Hs00232219_m1	SMAD3	SMAD, mothers against DPP homolog 3	0,89	0,31
Hs00228830_m1	SOST	sclerosteosis	1,45	0,36
Hs00268388_s1	SOX4	SRY (sex determining region Y)-box 4	0,40	0,47
Hs00234160_m1	SPARC	secreted protein, acidic, cysteine-rich (osteonectin)	2,27	0,09
Hs00167093_m1	SPP1	secreted phosphoprotein 1 (osteopontin, bone sialoprotein I)	3,00	0,09
Hs00171257_m1	TGFB1	transforming growth factor, beta 1	1,37	0,60
Hs00610319_m1	TGFBRI	transforming growth factor, beta receptor I	1,58	0,11
Hs00234278_m1	TIMP2	tissue inhibitor of metalloproteinase 2	1,44	0,27
Hs00363670_m1	TMSB10	thymosin, beta 10	0,71	0,81
Hs00864161_g1	TMSB4X	thymosin, beta 4, X chromosome	0,72	0,31
Hs00233648_m1	TNC	tenascin C	2,57	0,11
Hs00174128_m1	TNF	tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2)	1,27	0,23
Hs00200178_m1	TNFAIP6	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 6	2,22	0,09
Hs00171068_m1	TNFRSF11	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 11b (OPG)	2,99	0,07
Hs00361186_m1	TWIST1	twist homolog 1	2,47	0,07
Hs02379973_s1	TWIST2	twist homolog 2	1,24	0,89
Hs00174239_m1	VCAM1	vascular cell adhesion molecule 1	0,84	0,27
Hs00172113_m1	VDR	vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D3) receptor	0,23	0,54
Hs00173626_m1	VEGF	vascular endothelial growth factor	1,08	0,36
Hs00183662_m1	WIF1	WNT inhibitory factor 1	3,32	0,06

<sup>a</sup> Applied Biosystems TaqMan Gene Expression Assay azonosítási számok

<sup>b</sup> A humán gének általánosan elfogadott, illetve használt nevei és szimbólumai a „Gene Cards” alapján ([www.genecards.org](http://www.genecards.org))

<sup>c</sup> Expressziós arányok (RQ POST-NOP / RQ PRE-NOP)

<sup>d</sup> Mann–Whitney U teszt valószínűségi értékei

ciós faktor (RUNX2, SP7) és újabb kettő, amely a Wingless útvonalban (TCF7L2), illetve a porcsejtek érésében (SOX9) játszik szerepet, megnövekedett gén-expressziós szintet mutatott. Két MAPK (mitogénaktivált proteinkináz) kaszkád által szabályozott növekedési faktor géneje (PDGFA, FGFR1), valamint két

osteoclaststimuláló faktor (TNFSF11/RANKL, IL6) és egy, a differenciálódott osteoblastokat jelző molekula (ALPL) génátíródása is felerősödött a posztmenopauzális csoportban.

Az IGSF4 és a TRIB2 gének kifejeződését elsőként detektáltuk nem oszteoporotikus humán csontszövet-

ben. Azt találtuk, hogy ezek a gének nagymértékben expresszálódnak a posztmenopauzás csoportban. Az ENO1/MBP1 esetén szignifikánsan csökkent géntranszkripció szintet figyeltünk meg.

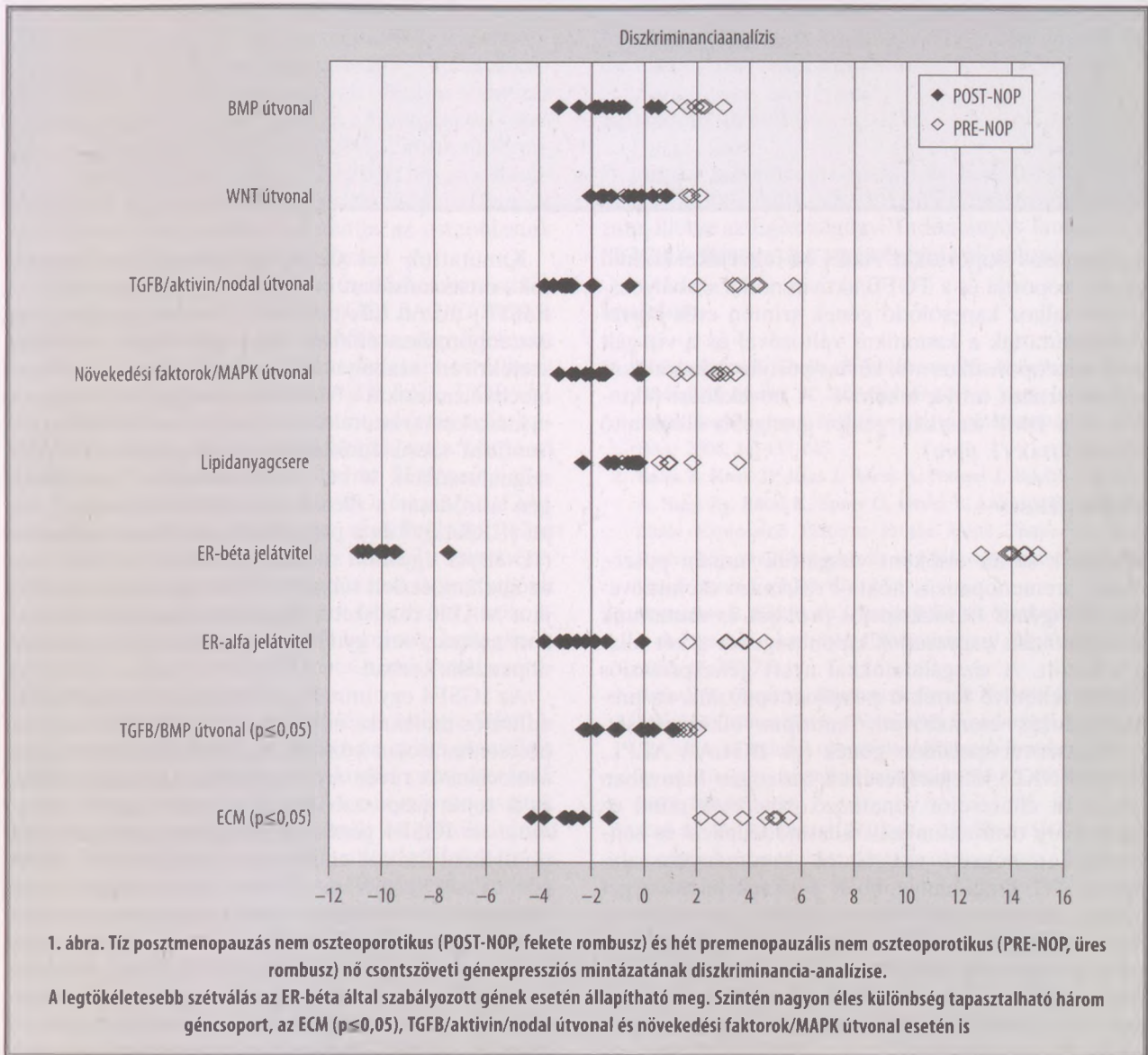
A további, nem szignifikáns mértékű expressziós változást mutató 89 gén kvantitatív valós idejű RT-PCR adatait a 3. táblázat foglalja össze.

### Diszkriminanciaanalízis (DFA)

Diszkriminancia-adatelemzést alkalmaztunk, hogy a posztmenopauzás és premenopauzás csoportot multidimenzionális térben elkülönítsük a csontszöveti génextpressziós adataik alapján, illetve meghatározzuk azokat a géncsoportokat, amelyek a legnagyobb diszkriminációs képességgel rendelkeznek. Kilenc génhalmazt válogattunk a többváltozós statisztikai analízishez (1. ábra, 4. táblázat). Az organikus ECM-molekulákat

(12 gén) és a közös TGFB/BMP útvonal elemeit (5 gén) tartalmazó két csoport szignifikánsan eltérően kifejeződő géneket tartalmazott ( $p \leq 0,05$ ); ezeket a Mann-Whitney-teszt eredményei alapján válogattuk. Számos csoportot a különböző jelátviteli útvonalak kategorizálásával alakítottunk ki, mint a kanonikus TGFB/aktivin/nodal útvonal (12 gén),<sup>17</sup> BMP kaskád (9 gén),<sup>18</sup> WNT jelátviteli hálózat (6 gén),<sup>22,25,35</sup> növekedési faktorok, melyek MAPK típusú jelátvitel során szabályozódnak (9 gén), illetve olyan gének csoportjait, melyek az ösztrogénreceptor-alfa (ER-alfa) (13 gén)<sup>4,10,20,24,28,29,31,44,46,47,48,50</sup> vagy az ösztrogénreceptor-béta (ER-béta) (16 gén)<sup>5,20,28,30,31,39,44,48</sup> ellenőrzése alatt állnak. A megmaradt csoport hét, a zsírsanyagcserében érintett gént tartalmazott.

Az ER-béta által szabályozott gének csoportja rendelkezett a legnagyobb megkülönböztető erővel, amely egyértelműen szétválasztotta a poszt- és pre-



4. táblázat. Az 1. ábrán feltüntetett kilenc halmzot meghatározó humán gének „Gene Cards” (www.genecards.org) által elfogadott neveit, illetve szimbólumait a korrelációs értékekkel együtt (korreláció a kanonikus változóval, KV)

ECM (p≤0,05)		TGFB/BMP útvonal (p≤0,05)		ER-alfa jelátvitel		ER-béta jelátvitel		Lipid- anyagcsere		Növekedési faktorok/ MAPK		TGFB/aktivin/nodal útvonal		WNT útvonal		BMP útvonal	
Gének neve	Korr. KV	Gének neve	Korr. KV	Gének neve	Korr. KV	Gének neve	Korr. KV	Gének neve	Korr. KV	Gének neve	Korr. KV	Gének neve	Korr. KV	Gének neve	Korr. KV	Gének neve	Korr. KV
BGLAP	0,720	TGFB3	0,981	MMP9	0,250	COL7A1	0,041	FABP4	0,384	IGF1	0,082	TGFB3	0,731	TCF7L2	0,878	SMAD4	0,717
MGP	0,624	TGFB2	0,723	IGF1	0,079	VEGF	-0,040	APOD	0,296	VEGF	-0,044	SMAD4	0,638	LRP4	0,615	BMPR1A	0,570
COL15A1	0,520	SMAD4	0,711	VEGF	-0,042	BMP4	-0,154	ALOX15	0,275	IGF1R	-0,132	TGFB2	0,536	NLK	0,591	BMP3	0,481
FN1	0,482	TGFBR2	0,702	BMP4	-0,162	TNF	-0,175	LRP5	0,222	FGF2	-0,303	TGFBR2	0,523	WIF1	0,502	BMP2	0,425
COL2A1	0,476	BMPR1A	0,678	TGFB1	-0,188	TGFB1	-0,179	FABP3	-0,183	NFKB1	-0,376	TGFBR1	0,383	CTNNB1	0,252	BMPR2	0,292
MMP13	0,452			CTNNB1	-0,192	COL11A1	-0,309	APOE	-0,377	EGFR	-0,424	INHBA	0,375	LRP5	0,219	BMP4	0,179
COL12A1	0,412			BMP2	-0,384	TWIST1	-0,371	CD36	-0,472	PDGFA	-0,480	ACVR1	0,363			SMAD1	0,160
COL5A1	0,408			OPG	-0,385	SPP1	-0,412			FGF1	-0,523	ACVR2	0,281			BMP8A	0,082
COL3A1	0,381			MMP13	-0,459	BMP3	-0,426			FGFR1	-0,621	SMAD2	0,237			BMP8B	-0,437
COL5A2	0,339			PDGFA	-0,461	PDGFA	-0,439					TGFB1	0,186				
COL9A1	0,276			TGFB2	-0,545	SOX9	-0,448					INHHA	0,136				
BMP1	0,238			RUNX2	-0,631	FGF1	-0,480					SMAD3	-0,044				
				TGFB3	-0,740	TGFBR2	-0,504										
						ALPL	-0,513										
						TGFB2	-0,525										
						RUNX2	-0,601										

menopauzás csoportokat. Az ECM-fehérjéket kódoló gének csoportja és a TGFB/aktivin/nodal szabályozási útvonalhoz kapcsolódó gének szintén erős korrelációt mutattak a kanonikus változóval és a vizsgált nem oszteoporotikus nők két csoportjának határozott szétválasztását tették lehetővé. A növekedési faktorok és a BMP kaszkád génjei gyengébb elkülönítő erővel bírtak (1. ábra).

### Megbeszélés

Munkánk során elsőként vizsgáltuk humán poszt-, illetve premenopauzás nőkből származó csontszövetek multigénes transzkripciósi profilját és mutattunk ki szignifikáns expressziós különbségeket a két állapot között. A vizsgálatainkkal nyert génextpressziós adatok lehetővé tették a posztmenopauzális és premenopauzás csontszöveti fenotípus elkülönítését. A csontszövet-specifikus gének (pl. BGLAP, ALPL, IL6, RANKL) kifejeződésének ösztrogén hiányában tapasztalt eltéréseire vonatkozó ismeretek mind ez ideig főleg ovariektomizált állatmodelleken és sejt-kultúrákon végzett vizsgálatok eredményein alapultak.<sup>7,16,49</sup> Tanulmányunkban e gének jelentőségét humán csontszövetmintákon validáltuk és meghatároztunk olyan markánsan megváltozott génextpressziós mintázatokat, amelyek a menopauzát követően végbemenő és a csontanyagcserét nagyban befolyásoló változásokkal kapcsolatban eddig ismeretlenek voltak (2. és 3. táblázat).

Kimutattuk két új, a csontanyagcsere-folyamatok vonatkozásában eddig nem ismert gén (TRIB2, IGSF4) túlzott kifejeződését posztmenopauzás nem oszteoporotikus nőkben. A humán TRIB-molekulák szelektíven szabályozzák a gyulladási jelátviteli mechanizmusokat a MAPKK (mitogénaktivált proteinkináz kináz) interakciókon keresztül. Rendelkeznek 'scaffold'-szerű funkcióval és irányítják a MAPK szignalizómák térbeli szerveződését.<sup>15,41</sup> A TRIB2 gén átíródását a hierarchikus MAPK kaszkád tagjai (ERK1,2)<sup>14</sup> és a pro-inflammatorikus mediátorok (IL-1B)41 egyaránt modulálják. Feltételezzük, hogy az általunk észlelt túlzott TRIB2-expresszió okozhatja a MAPK rendszeren keresztül megvalósuló fokozott csontszöveti gyulladási reakciókat a posztmenopauzális korban.

Az IGSF4 egy immunoglobulin-szerű intracelluláris adhéziós molekula, amely Ca<sup>2+</sup>-tól független sejt-sejt kölcsönhatásokat közvetít. Az aktinfilamentumokhoz asszociációja révén a citoskeletális jelátvitelben és a sejtinvázió szabályozásban vesz részt.<sup>32</sup> Lin és mtsai az IGSF4 gént az ösztrogénreceptor-alfa célpontjaként írták le emlőtumorsejtekben.<sup>27</sup> Az IGSF4 gén túlzott termelése erősödő csontsejtadhéziót és -migrációt eredményezhet posztmenopauzás nőkben.

Az egyik nélkülözhetetlen osteoblastspecifikus transzkripciósi faktor, a RUNX2 (Cbfa1) kifejeződésének mértéke határozottan nagyobb volt a nem oszteoporotikus csontszövetben a menopauzát követően. A RUNX2 központi szerepet tölt be a csont

homeosztázisában,<sup>38</sup> jelenléte szükséges a közös mezenchimális őssejtek osteoblast irányba történő elköteleződéséhez.<sup>23</sup> Emellett számos, az osteoblastokra és osteoclastokra jellemző gén (BGLAP, ALPL, RANKL, MMP13) működését irányítja,<sup>8,40</sup> amelyek szintén szignifikánsan megnövekedett expressziós szintet mutattak az általunk vizsgált posztmenopauzális csontszövetben (lásd 2. táblázat). A RUNX2 transzkripciós aktivitásának szabályozását összetett jelpályák segítik elő,<sup>11</sup> amelyek tartalmazzák a növekedési faktorok (mint pl. munkánkban a szignifikáns változást mutató PDGFA és FGFR1) jelátvitelét biztosító MAPK hálózatot, extracelluláris mátrix fehérjéket (a szignifikánsan változást mutató 10 gént a 2. táblázat sorolja fel) és a TGFB/BMP család komponenseit (a szignifikáns változást mutató 5 gént a 2. táblázat sorolja fel). Ezekben a jelátviteli rendszerekben a RUNX2 komplex fokozza a célgének átíródását, ami a menopauzában gyors turnovervel járó csontátépüléshez vezet.

Egy másik alapvető osteoblastspecifikus transzkripciós faktor, az SP7 (Osterix) expressziója az előzőekhez hasonlóan szintén nagyobb volt posztmenopauzális nőkben. Az SP7 kulcsfontosságú a funkcionális osteoblastok kialakulásában és a RUNX2 korai differenciálódást szabályozó hatását követően lép az osteoblastogenesis folyamatába.<sup>21,33</sup> Posztmenopauzában az SP7 túlzott kifejeződése fokozhatja az osteoblastok érési és proliferációs tevékenységét.

Kimutattuk, hogy a COL2A1 és számos kereszt kötő kollagén (COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL9A1, COL12A1, COL15A1) gén aktivitása szignifikánsan növekszik posztmenopauzális humán csontszövetben. A minor kollagének, mint a COL3A1, COL5A1 vagy a COL5A2 képezik a csont szerves mátrixának szerkezetét, illetve ezek alkotják azt a központi molekuláris struktúrát, amelyre az I. típusú kollagén polimerizálódik.<sup>12</sup> A COL9A1 és a COL12A1 periodikusan kapcsolódik az elsődlegesen jelen lévő kollagénrostok (COL1 és COL2) felszínére. Elmondhatjuk, hogy a menopauzával összefüggően megváltozott hormonális állapot fokozza a horizontális összeköttetéseket biztosító minor kollagének átíródását, aminek szerepe lehet a módosult csontszöveti metabolizmusban.

Az ENO1/BMP1 gén mRNS-ének szintje jelentősen csökken posztmenopauzális nem osteoporotikus nőkben, ami a c-myc proto-onkogén promóterének csökkent represszióját okozza. A c-myc a csontsejtek osztódásának, fehérjeszintézisének és glikolízisének általános szabályozó eleme. Emellett előfeltétele az osteoclastok fejlődésének.<sup>3,9</sup> Az ösztrogénhormonok hiányában csökken az BMP1 sejtciklusra, anabolikus, illetve katabolikus energifolyamatokra gyakorolt gátló hatása, ezáltal gyorsulnak a sejtanyagcsere-mechanismusok és ezzel együtt a csontremodeling.

A diszkriminanciaanalízis felfedezett olyan, az ösztrogénreceptorok kétféle típusa (ER-β, ER-α)

által szabályozott eltérően expresszálódó géneket, melyek segítségével egyértelműen megállapítható a nem osteoporotikus humán csontszövet menopauzális állapota (1. ábra). Az ösztrogénreceptorok (elsősorban ER-β) jelátviteli útjának sérülése és emiatt a nem megfelelő géntranszkripció a csontátépülés megbillent egyensúlyához vezet. A különféle extracelluláris mátrix fehérjék és a TGFB/aktivin/nodal pálya jelmolekulái szintén nagy szétválasztó erővel rendelkeznek a két vizsgált csoportot illetően, ami hasznos információ lehet a jövőben (1. ábra).

Eredményeinket összefoglalva, posztmenopauzális és premenopauzális nők csontszövetében szignifikánsan eltérő génexpressziós mintázatot mutattunk ki. A genetikai adatelemzésben egy új megközelítési mód, ill. statisztikai rendszer alkalmazása (DFA) lehetővé tette számos olyan új gén, illetve géncsoport azonosítását, amelyeket a menopauza csontkifejlesztésével eddig még nem hoztak összefüggésbe. A transzkripciós hálózatban megfigyelt változások tovább segíthetik az ösztrogén hiányában módosuló csontanyagcsere-folyamatok megértését.

## Köszönetnyilvánítás

A munka a Nemzeti Kutatási és Fejlesztési Hivatal NKFP-1A/007/2004, NKFP-1A/002/2004 számú pályázata, illetve az Egészségügyi Tudományos Tanács ETT 022/2006 támogatása segítségével valósult meg.

## Irodalom

1. **Abrahamsen B, Shalhoub V, Larson EK, Eriksen EF, Beck-Nielsen H, Marks SC, Jr:** Cytokine RNA levels in transiliac bone biopsies from healthy early postmenopausal women. *Bone* 2000; **26**: 137-145.
2. **Balla B, Kosa JP, Kiss J, Borsy A, Podani J, Takács I, Lazár Á, Nagy Zs, Bácsi K, Speer G, Orosz L, Lakatos P:** Different Gene Expression Patterns in the Bone Tissue of Aging Postmenopausal Osteoporotic and Non-osteoporotic Women. *Calcif Tissue Int* 2008; **82**: 12-26.
3. **Battaglini R, Kim D, Fu J, Vaage B, Fu XY, Stashenko P:** c-myc is required for osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: 763-773.
4. **Brama M, Gnessi L, Basciani S, Cerulli N, Politi L, Spera G, Mariani S, Cherubini S, d'Abusco AS, Scandurra R, Migliaccio S:** Cadmium induces mitogenic signaling in breast cancer cell by an ERα-dependent mechanism. *Mol Cell Endocrinol* 2007; **264**: 102-108.
5. **Cao L, Bu R, Oakley JI, Kalla SE, Blair HC:** Estrogen receptor-beta modulates synthesis of bone matrix proteins in human osteoblast-like MG63 cells. *J Cell Biochem* 2003; **89**: 152-164.
6. **Chen JR, Plotkin LI, Aguirre JI, Han L, Jilka RL, Kousteni S, Bellido T, Manolagas SC:** Transient versus sustained phosphorylation and nuclear accumulation of ERKs underlie anti-versus pro-apoptotic effects of estrogens. *J Biol Chem* 2005; **280**: 4632-4638.

7. Davey RA, Hahn CN, May BK, Morris HA: Osteoblast gene expression in rat long bones: effects of ovariectomy and dihydrotestosterone on mRNA levels. *Calcif Tissue Int* 2000; **67**: 75-79.
8. Enomoto H, Shiojiri S, Hoshi K, Furuichi T, Fukuyama R, Yoshida CA, Kanatani N, Nakamura R, Mizuno A, Zanma A, Yano K, Yasuda H, Higashio K, Takada K, Komori T: Induction of osteoclast differentiation by Runx2 through receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) and osteoprotegerin regulation and partial rescue of osteoclastogenesis in Runx2<sup>-/-</sup> mice by RANKL transgene. *J Biol Chem* 2003; **278**: 23971-23977.
9. Feo S, Arcuri D, Piddini E, Passantino R, Giallongo A: ENO1 gene product binds to the c-myc promoter and acts as a transcriptional repressor: relationship with Myc promoter-binding protein 1 (MBP-1). *FEBS Lett* 2000; **473**: 47-52.
10. Fournier B, Gutzwiller S, Dittmar T, Matthias G, Steenbergh P, Matthias P: Estrogen receptor (ER)-alpha, but not ER-beta, mediates regulation of the insulin-like growth factor I gene by antiestrogens. *J Biol Chem* 2001; **276**: 35444-35449.
11. Franceschi RT, Xiao G: Regulation of the osteoblast-specific transcription factor, Runx2: responsiveness to multiple signal transduction pathways. *J Cell Biochem* 2003; **88**: 446-454.
12. Gelse K, Poschl E, Aigner T: Collagens – structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; **55**: 1531-1546.
13. Gorai I, Taguchi Y, Chaki O, Nakayama M, Minaguchi H: Specific changes of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen in pre- and postmenopausal women: correlation with other markers of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1997; **60**: 317-322.
14. Grill C, Gheyas F, Dayananth P, Jin W, Ding W, Qiu P, Wang L, Doll RJ, English JM: Analysis of the ERK1,2 transcriptome in mammary epithelial cells. *Biochem J* 2004; **381**: 635-644.
15. Hegedus Z, Czibula A, Kiss-Toth E: Tribbles: novel regulators of cell function; evolutionary aspects. *Cell Mol Life Sci* 2006; **63**: 1632-1641.
16. Ikeda T, Yamaguchi A, Yokose S, Nagai Y, Yamato H, Nakamura T, Tsurukami H, Tanizawa T, Yoshiki S: Changes in biological activity of bone cells in ovariectomized rats revealed by in situ hybridization. *J Bone Miner Res* 1996; **11**: 780-788.
17. Itoh S, Itoh F, Goumans MJ, Ten Dijke P: Signaling of transforming growth factor-beta family members through Smad proteins. *Eur J Biochem* 2000; **267**: 6954-6967.
18. Kawabata M, Imamura T, Miyazono K: Signal transduction by bone morphogenetic proteins. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; **9**: 49-61.
19. Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957; **16**: 494-502.
20. Kian Tee M, Rogatsky I, Tzagarakis-Foster C, Cvoro A, An J, Christy RJ, Yamamoto KR, Leitman DC: Estradiol and selective estrogen receptor modulators differentially regulate target genes with estrogen receptors alpha and beta. *Mol Biol Cell* 2004; **15**: 1262-1272.
21. Kim YJ, Kim HN, Park EK, Lee BH, Ryoo HM, Kim SY, Kim IS, Stein JL, Lian JB, Stein GS, van Wijnen AJ, Choi JY: The bone-related Zn finger transcription factor Osterix promotes proliferation of mesenchymal cells. *Gene* 2006; **366**: 145-151.
22. Koay MA, Brown MA: Genetic disorders of the LRP5-Wnt signalling pathway affecting the skeleton. *Trends Mol Med* 2005; **11**: 129-137.
23. Komori T: Requisite roles of Runx2 and Cbfb in skeletal development. *J Bone Miner Metab* 2003; **21**: 193-197.
24. Kouzmenko AP, Takeyama K, Ito S, Furutani T, Sawatsubashi S, Maki A, Suzuki E, Kawasaki Y, Akiyama T, Tabata T, Kato S: Wnt/beta-catenin and estrogen signaling converge *in vivo*. *J Biol Chem* 2004; **279**: 40255-40258.
25. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA: Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; **116**: 1202-1209.
26. Kuroki T, Shingu M, Koshihara Y, Nobunaga M: Effects of cytokines on alkaline phosphatase and osteocalcin production, calcification and calcium release by human osteoblastic cells. *Br J Rheumatol* 1994; **33**: 224-230.
27. Lin CY, Strom A, Vega VB, Kong SL, Yeo AL, Thomsen JS, Chan WC, Doray B, Bangarusamy DK, Ramasamy A, Vergara LA, Tang S, Chong A, Bajic VB, Miller LD, Gustafsson JA, Liu ET: Discovery of estrogen receptor alpha target genes and response elements in breast tumor cells. *Genome Biol* 2004; **5**: R66.
28. Lindberg MK, Moverare S, Eriksson AL, Skrtic S, Gao H, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA, Ohlsson C: Identification of estrogen-regulated genes of potential importance for the regulation of trabecular bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: 2183-2195.
29. Lu T, Achari Y, Sciore P, Hart DA: Estrogen receptor alpha regulates matrix metalloproteinase-13 promoter activity primarily through the AP-1 transcriptional regulatory site. *Biochim Biophys Acta* 2006; **1762**: 719-731.
30. Monroe DG, Getz BJ, Johnsen SA, Riggs BL, Khosla S, Spelsberg TC: Estrogen receptor isoform-specific regulation of endogenous gene expression in human osteoblastic cell lines expressing either ERalpha or ERbeta. *J Cell Biochem* 2003; **90**: 315-326.
31. Mueller MD, Vigne JL, Minchenko A, Lebovic DI, Leitman DC, Taylor RN: Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene transcription by estrogen receptors alpha and beta. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; **97**: 10972-10977.
32. Murakami Y: Involvement of a cell adhesion molecule, TSLC1/IGSF4, in human oncogenesis. *Cancer Sci* 2005; **96**: 543-552.
33. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, de Crombrughe B: The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 2002; **108**: 17-29.
34. Podani J: SYN-TAX 2000. User's Manual. Budapest, Scientia, 2001.
35. Reya T, Clevers H: Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005; **434**: 843-850.
36. Riggs BL: The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000; **106**: 1203-1204.
37. Robinson JA, Harris SA, Riggs BL, Spelsberg TC: Estrogen regulation of human osteoblastic cell proliferation and differentiation. *Endocrinology* 1997; **138**: 2919-2927.
38. Schroeder TM, Jensen ED, Westendorf JJ: Runx2: a master organizer of gene transcription in developing and maturing osteoblasts. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2005; **75**: 213-225.

39. **Srivastava S, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Adler S, Pacifici R:** Estrogen decreases TNF gene expression by blocking JNK activity and the resulting production of c-Jun and JunD. *J Clin Invest* 1999; **104:** 503-513.
40. **Stein GS, Lian JB, van Wijnen AJ, Stein JL, Montecino M, Javed A, Zaidi SK, Young DW, Choi JY, Pockwinse SM:** Runx2 control of organization, assembly and activity of the regulatory machinery for skeletal gene expression. *Oncogene* 2004; **23:** 4315-4329.
41. **Sung HY, Francis SE, Crossman DC, Kiss-Toth E:** Regulation of expression and signalling modulator function of mammalian tribbles is cell-type specific. *Immunol Lett* 2006; **104:** 171-177.
42. **Syed F, Khosla S:** Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; **328:** 688-696.
43. **Takahashi M, Kushida K, Hoshino H, Ohishi T, Inoue T:** Biochemical markers of bone turnover do not decline after menopause in healthy women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; **106:** 427-431.
44. **Tou L, Quibria N, Alexander JM:** Regulation of human cbfa1 gene transcription in osteoblasts by selective estrogen receptor modulators (SERMs). *Mol Cell Endocrinol* 2001; **183:** 71-79.
45. **Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC:** Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 1994; **15:** 275-300.
46. **van den Wijngaard A, Mulder WR, Dijkema R, Boersma CJ, Mosselman S, van Zoelen EJ, Olijve W:** Antiestrogens specifically up-regulate bone morphogenetic protein-4 promoter activity in human osteoblastic cells. *Mol Endocrinol* 2000; **14:** 623-633.
47. **Viereck V, Grundker C, Blaschke S, Siggelkow H, Emons G, Hofbauer LC:** Phytoestrogen genistein stimulates the production of osteoprotegerin by human trabecular osteoblasts. *J Cell Biochem* 2002; **84:** 725-735.
48. **Wang J, Jarrett J, Huang CC, Satcher RL, Jr, Levenson AS:** Identification of estrogen-responsive genes involved in breast cancer metastases to the bone. *Clin Exp Metastasis* 2007; **24:** 411-422.
49. **Yokose S, Ishizuya T, Ikeda T, Nakamura T, Tsurukami H, Kawasaki K, Suda T, Yoshiki S, Yamaguchi A:** An estrogen deficiency caused by ovariectomy increases plasma levels of systemic factors that stimulate proliferation and differentiation of osteoblasts in rats. *Endocrinology* 1996; **137:** 469-478.
50. **Zhou S, Turgeman G, Harris SE, Leitman DC, Komm BS, Bodine PV, Gazit D:** Estrogens activate bone morphogenetic protein-2 gene transcription in mouse mesenchymal stem cells. *Mol Endocrinol* 2003; **17:** 56-66.

Levelezési cím: Dr. Lakatos Péter  
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika  
 1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a.  
 E-mail: lakpet@bell.sote.hu

# PROPILTIOURACIL INDUKÁLTA AUTOIMMUN KÓRKÉPEK

Dr. Nagy Zsuzsanna, Dr. Nemes Orsolya, Dr. Rucz Károly, Dr. Keszthelyi Zsuzsanna, Dr. Bódis Beáta, Dr. Karádi Oszkár, Dr. Bajnok László, Dr. Mezősi Emese

Pécsi Tudományegyetem, Orvos- és Egészségtudományi Koordinációs Központ, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az antineutrophil citoplazmatikus antitest (ANCA)-asszociált vasculitis a hosszan tartó propiltiouracil- és methimazol-kezelés súlyos szövődménye lehet. A szerzők egy fiatal nőbeteg kapcsán figyeltek fel a kórképre. A dolgozat a beteg kórtörténetének ismertetésével és az irodalmi adatok összefoglalásával kívánja felhívni a figyelmet a tiroesztatikus kezelés fontos mellékhatására. A korai felismerés az esetek döntő többségében a tünetek teljes megszűnéséhez és a beteg gyógyulásához vezethet. A nem felismert esetekben a betegek akár tartós (és valójában felesleges) immunszuppresszív terápiaiban részesülhetnek, illetve a súlyos szervi érintettség miatt akár életveszélyes állapot is kialakulhat.

**Kulcsszavak:** hyperthyreosis, propiltiouracil, vasculitis, lupus-szerű szindróma

Nagy Z, Nemes O, Rucz K, Keszthelyi Z, Bódis B, Karádi O, Bajnok L, Mezősi E: PROPYLTHIOURACIL INDUCED AUTOIMMUNE DISORDERS

**SUMMARY:** The antineutrophil cytoplasmatic antibody (ANCA)-associated vasculitis may be the dangerous consequence of long-term antithyroid therapy. This syndrome was recognized in the case of a young women. Based on the case report and the review of the literature the authors would like to call the attention to this important side effect of antithyroid drug treatment. The early recognition of ANCA-associated vasculitis results in a complete resolution of the symptoms in the majority of patients. On the contrary, unidentified cases are suffering from long-term and redundant immunosuppressive therapy and the serious organ manifestations may cause life-threatening conditions.

**Key words:** hyperthyroidism, propylthiouracil, vasculitis, lupus-like syndrome

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 220–223.

A propiltiouracil (PTU) a hyperthyreosis kezelésére alkalmazott tioureaszármazék. Magyarországon a szer támogatott alkalmazása csak methimazol okozta mellékhatások, terhesség és szoptatás esetén lehetséges, endokrinológus és belgyógyász szakorvos javaslatával. A ma leginkább követett terápiás protokoll szerint a kezelés javasolt időtartama másfél év, melyből a beteg legalább egy éven át euthyreoid. A 18 hónapot meghaladó kezelési idő nem jár további előnnyel és a mellékhatások előfordulási gyakorisága nő.<sup>8</sup> A gyógyszer ismertetőjében is számos mellékhatás található: agranulocytosis, neutropenia, bőrkiütés, csalánkiütés, gyomorpanaszok, ízületi fájdalom, májkárosodás, túlérzékenységi reakciók, gyógyszer okozta láz, lymphadenopathia és thrombocytopenia, ideg- és izomműködési zavarok, polyarthrititis (több ízület egyidejű gyulladása), az íz- és szagérzés zavarai, érgyulladás, lupus-szerű szindróma, periarteritis nodosa, emésztőrendszeri zavarok (hányinger, hányás), szédülés, a vörösvérsejt-képződés zavarai, vörösvértest-szétesés, pozitív Coombs-teszt, intersticiális pneumonitis, perifériás vizenyő és abnormális hajhullás.

A PTU indukálta antineutrophil citoplazmatikus antitest (ANCA)-pozitív vasculitistról először másfél évtizeddel ezelőtt jelent meg közlés.<sup>11</sup> A PTU-t legtöbbször Basedow-kór által okozott hyperthyreosis kezelésében alkalmazzuk. Ismert, hogy autoimmun pajzsmirigy-betegségek mellett gyakran jelentkeznek más autoimmun kórképek: inzulindependens diabetes mellitus, anaemia perniciosa, Addison-kór, lymphocytás hypophysitis, coeliakia, primer biliáris cirrhosis, szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis.<sup>1</sup>

Ha egy aktív immunológiai kórkép esetén látjuk újabb autoimmun tünetek jelentkezését, nehéz lehet elkülöníteni, mely tünetekért felelős az alapbetegség, a társbetegség, illetve a gyógyszer mellékhatása.

## Esetismertetés

2004-ben jelentkezett szakrendelésünkön egy 34 éves nőbeteg. 1999-ben, fél évvel születe után Basedow-Graves-betegséget diagnosztizáltak és methimazol-terápiát kezdtek. 2003-ban a methimazol-kezelés mellett ízületi panaszai jelentkeztek, ezért PTU-ra



váltak. 2004 júliusában láz kapcsán szubakut pajzsmirigy-gyuladást véleményeztek, immunserológiai leletében anti-nukleáris antitest (ANA), kettős szálú DNS elleni (anti-ds-DNS), anti-mieloperoxidáz (MPO), anti-proteináz-3 (PR3), anti-kardiolinin IgM (ac-IgM) antitest pozitívitas volt látható. A PTU-kezelés folytatódott napi 150–200 mg adaggal. 2005. július végén láttuk először szakrendelésen, elmondása szerint kéthetente lázas, esetenként 38 °C feletti a hőmérséklete. A laboratóriumi leletek és a tünetek alapján thyreotoxicus krízis is felmerült (TSH: 0,008 mIU/l, FT<sub>4</sub>: >100 pmol/l, FT<sub>3</sub>: >50 pmol/l), ezért azonnal felvettük a fekvőbeteg-osztályra. Kortikoszteroid-kezelést kezdtünk (napi 32 mg metilprednizolon szájon át) és a PTU napi adagját 400 mg-ra növeltük. Az immunológiai konzílium a rendelkezésre álló adatok alapján (ANA-, anti-ds-DNS-, ac-IgM-pozitívitas, polyarthralgia, visszatérő lázas állapot, leukopenia, kortikoszteroidra javulás, a mitrális billentyű megvastagodása) alapján leginkább szisztémás lupus erythematosus, szekunder antifoszfolipid-szindróma lehetőségét valószínűsítette, de a korábbi ANCA-pozitívitas alapján vasculitis lehetőségét is felvetette. Részletes góckutatás után infektológiai konzílium a láz infektív okát nem tartotta valószínűnek. 2005. novemberben napi 300 mg PTU adása mellett a beteg euthyreoid volt és a metilprednizolont a beteg elhagyta. Immunserológiai vizsgálat ac-IgM antitest, ANCA (anti-MPO és anti-PR3) pozitívítást mutatott. Metilprednizolon-kezelés nélkül a beteg előbb visszatérő lázas állapotról, majd minden nap 38 °C fölé emelkedő lázról számolt be. Ismét leukopenia jelentkezett, a csontvelővizsgálat szövettani lelete negatív volt. 2006. február elején strumectomiát végeztek, a műtét után két héttel láza megszűnt. Betegünk immunserológiai eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

## Megbeszélés

Szisztémás vasculitisnek nevezzük azokat a kórképeket, melyekben immunológiai mechanizmusok által az érfal gyulladása és fibrinoid necrosis jön létre. A Chappel-Hill-i (1994) beosztás alapján az ANCA-asszociált vasculitisek közé tartozik a Wegener-granulomatosis, mikroszkópos polyangiitis és a Churg–Strauss-szindróma, illetve ide sorolható még a vesére korlátozódó ANCA-pozitív vasculitis is. Az ANCA-család autoantitestjei a neutrophil granulocyták azurofil és szekunder granuláiban található enzimek (proteináz-3, mieloperoxidáz,

katepszin-G, elasztát, laktoferrin stb.) ellen irányulnak. Az ANCA antitestek kötődve a neutrophil granulocytákban található antigénekhez olyan gyulladási reakciót indítanak el, amely döntően már a kiserek falában zajlik. A citoplazmatikus c-ANCA molekuláris targetje általában a proteináz-3, a perinukleáris p-ANCA leggyakrabban a mieloperoxidáz enzim ellen termelődik. Wegener-granulomatosisban az anti-PR3 antitestek mutathatók ki gyakrabban (75–80%-ban), mikroszkópos polyangiitis és Churg–Strauss-szindróma esetén 50–60%-ban mutathatók ki anti-MPO antitesteket. SLE esetén 20–30%-ban fordul elő anti-MPO-pozitívitas, az antigén általában a laktoferrin és katepszin-G. A szekunder vasculitisek általában immunkomplex mediálta mechanizmus révén jönnek létre, az ANCA mediálta vasculitisek szekunder formája ritka, általában anti-MPO autoantitestek mutathatók ki.

A PTU-t szedő betegek anti-MPO antitest pozitívitasának gyakoriságát a különböző munkacsoportok 4,1–64% között adják meg.<sup>9,10,12,14</sup> Egyes szerzők szerint az anti-MPO-pozitív esetekben gyakrabban jelentkezik vasculitis, mint az anti-PR3-pozitívokban,<sup>13</sup> mások szerint a vasculitises esetekben az anti-PR3 ANCA jellemző.<sup>1</sup> A meglepően magas, 64%-os ANCA-prevalenciát gyermekkori Basedow-kór PTU-kezelése esetén találták.<sup>9</sup> A humán mieloperoxidáz és tireoidea-peroxidáz nukleotidszinten 46%-ban, aminosavszinten 44%-ban azonos, ezért felmerült, hogy ez a hasonlóság is szerepet játszhat az anti-MPO antitestek gyakori előfordulásában.<sup>2</sup> Néhány PTU és methimazollal nem kezelt Basedow-kóros betegben is kimutatható ANCA-pozitívitas (2,9%), összehasonlítva a PTU-kezeltekben talált 22%-kal.

Nem minden ANCA-pozitív PTU-kezelt beteg esetén jelentkezik az immunreakció tünetei. A PTU hosszas (minimum két év), illetve ismételt adása a betegség kockázatát növeli.<sup>7</sup> Így elkülöníthető egy ANCA-pozitív, de tünetmentes csoport, illetve az ANCA-pozitív vasculitis és lupus-szerű szindróma (lupus-like disease: LLD).

A PTU indukálta vasculitises esetek ANCA-alcsoportjait vizsgálva azt találták,<sup>5</sup> hogy vasculitis

**1. táblázat. Betegünk immunserológiai paraméterei: 2005. augusztusban nagy dózisu kortikoszteroid-kezelés mellett jelentős javulás látható, majd a metilprednizolon elhagyását követően ismét ANCA-pozitívitas jelentkezett. 2006. februárban a pajzsmirigyműtétet és a PTU elhagyását követően az immunserológiai pozitívitas megszűnt**

	2004. 07. 12.	2005. 08. 11.	2005. 09. 21.	2005. 10. 21.	2006. 03. 07.	2006. 05. 22.	2006. 08. 28.	2006. 12. 21.
ANA (>23U/ml)	31,5	4,8		4,0	4,0	3,7		4,0
anti-ds-DNS (>60 U/ml)	83,3	6,0		4,3	2,4	5,6		9,3
anti-MPO (>5 U/ml)	7,5	0,5		6,0	2,5	3,1	1,7	1,7
anti-PR3 (>5 U/ml)	22,5	4,9		8,3	7,2	5,9	4,3	3,1
ac-IgM (>7 MPL)	7,6	14,4	11	13,0	neg.			neg.

klinikai képe esetén gyakoribb (92,6%) az anti-MPO ANCA előfordulása, tünetmentes ANCA-pozitív PTU-kezelt betegeknek csak 36,8%. Ugyanígy gyakoribb a katepszin-G, laktoferrin, proteináz-3 elleni ANCA előfordulása PTU indukálta vasculitisben, nem találtak azonban összefüggést a tiroidea-peroxidáz és tiroglobulin-ellenes antitestek előfordulása és titere, illetve a vasculitises tünetek jelentkezése között. Korábban anti-endothelialis antitestek gyakoribb előfordulását írták le.<sup>7</sup>

*Bonaci-Nikolic és mtsai* 12 PTU indukálta autoimmun szindróma vizsgálata során 8 beteg esetében találtak ANA-pozitivitást, az ANCA/ANA arány minden esetben >2 volt.<sup>4</sup> Kilenc esetben emellett anti-kardiopilin antitest pozitívitás is kimutatható volt. A klinikum 10 esetben felelt meg gyógyszer indukálta lupus-szerű szindrómának, de a szisztémás lupus erythematosus kritériumai egy esetben sem teljesültek, két esetben szisztémás vasculitist diagnosztizáltak. A gyógyszer indukálta szisztémás lupus erythematosus esetén gyakran előforduló hisztonellenes antitestek PTU okozta autoimmun kórképekben ritkán mutathatók ki (19%-ban). Vasculitis és LLD kialakulhat methimazol-szedés következtében is, de ezek százalékos előfordulása jóval kisebb, mint a PTU indukálta autoimmun kórképeké.<sup>4</sup>

A vasculitis általában hosszabb kezelés után jelentkezik, idősebb életkorban, míg a lupus-szerű szindróma fiatalabbakat érint. Anti-MPO ANCA előfordul hidralazin, minocyclin, methimazol és penicillamin indukálta vasculitisben is.<sup>1</sup> Hidralazin és minocyclin okozhat lupus-szerű szindrómát is.

Az első tünet szinte minden esetben arthralgia, myalgia, gyakran ezt követi a láz megjelenése. Az ízületi és izomfájdalmak, láz jelentkezését kezdetben gyakran a hyperthyreosisnak tulajdonítják. A bőrtünetek megjelenése megkönnyíti a diagnózis megállapítását, nem egy esetben a szövettani mintavétel is segítségünkre van. A bőrtünetek igen különbözőek lehetnek, a maculopapulósus exanthematól a pyoderma gangraenosumon át a fekélyek kialakulásáig, illetve lehet a bullosus SLE-re jellemző vesiculo-bullosus eruptio. A nekrotizáló bőrfekély vasculitis esetén gyakoribb és nem jelent feltétlenül rossz prognózist. Súlyos, ritkán akár letális lehet a vese és a tüdő nekrotizáló vasculitise: az akut glomerulonephritis gyakran okoz akut veseelégtelenséget, a pulmonális capillaritist pedig pneumoniaként kezelhetik. A vesebiopszia szövettani értékelése során legtöbbször crescent vagy nekrotizáló glomerulonephritis látható, gyakran Wegener-granulomatosis diagnózisa születhet. A súlyos szervi, elsősorban tüdő- és veseérintettséggel rendelkező betegek többsége cyclophosphamid-, metilprednizolon-kezelésben részesül.<sup>6</sup> Fatális szövődmények előfordulása ritka.<sup>3</sup>

Összefoglalva, PTU-t szedő betegek az ANCA szerológiai pozitívítása gyakrabban fordul elő, mint

korábban gondoltuk. A tartós vagy ismételt PTU-, és ritkábban a methimazol-szedés hajlamosít az autoimmun tünetek, elsősorban vasculitis és lupus-szerű kórkép megjelenésére. Az immunreakció klinikai tüneteit tulajdoníthatjuk a hyperthyreosisnak, a már meglévő autoimmun betegség új társbetegségének is, és a beteget felesleges vizsgálatoknak, kezelésnek tehetjük ki, esetleg a súlyos szövődmények fel nem ismerése esetén életveszélybe is sodorhatjuk. A súlyos szövődmények ritkábbak gyógyszer indukálta autoimmun kórképekben, mint primer formáikban. A PTU indukálta autoimmun szindrómák a kezelés elhagyását követően az esetek túlnyomó többségében tünetmentesen gyógyulnak.

## Irodalom

1. **Aloush V, Litinsky I, Caspi D, Elkayam O:** Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: two distinct clinical presentations with different course and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006; **36:** 4-9.
2. **Ashizawa K, Eguchi K:** Serum anti-myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves' disease receiving anti-thyroid medication. *Intern Med* 2003; **42:** 463-464.
3. **Batchelor N, Holley A:** A fatal case of propylthiouracil-induced ANCA-positive vasculitis. *Med Gen Med* 2006; **8:**10.
4. **Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, Zoric S, Bukilica M:** Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther* 2005; **7:** 1072-1081.
5. **Gao Y, Chen M, Ye H, Guo XH, Zhao MH, Wang HY:** The target antigens of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) induced by propylthiouracil. *Int Immunopharmacol* 2007; **7:** 55-60.
6. **Gunton JE, Stiel J, Catterson RJ, McElduff A:** Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **84:** 13-16.
7. **Harper L, Cockwell P, Savage CO:** Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13:** 455-458.
8. **Mezősi E, Calinescu R, Nemes O, Bódis B, Ruzsa D, Bajnok L:** Hyperthyreosis recidiva Basedow-kórban, tartós thyreostaticus kezelés után. *Magyar Belorvosi Archivum* 2006; **59:** 109-111.
9. **Sato H, Hattori M, Fujieda M, Sugihara S, Inomata H, Hoshi M, Miyamoto S:** High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85:** 4270-4273.
10. **Sera N, Ashizawa K, Ando T, Abe Y, Ide A, Usa T, Tominaga T, Ejima E, Yokoyama N, Eguchi K:** Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid* 2000; **10:** 595-599.
11. **Stankus SJ, Johnson NT:** Propylthiouracil-induced vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest* 1992; **102:** 1595-1596.

12. **Wada N, Mukai M, Kohno M, Notoya A, Ito T, Yoshioka N:** Prevalence of serum anti-myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil and thiamazole. *Endocr J* 2002; **49**: 329-334.

13. **Ye H, Gao Y, Guo XH, Zhao MH:** Titre and affinity of propylthiouracil-induced anti-myeloperoxidase antibodies are closely associated with the development of clinical vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2005; **142**: 116-119.

14. **Yu F, Zhao MH, Zhang YK, Zhang Y, Wang HY:** Anti-endothelial cell antibodies (AECA) in patients with propylthiouracil (PTU)-induced ANCA positive vasculitis are associated with disease activity. *Clin Exp Immunol* 2005; **139**: 569-574.

Levelezési cím: Dr. Nagy Zsuzsanna  
Pécsi Tudományegyetem OEKK KK, I. Belgyógyászati Klinika  
7624 Pécs, Ifjúság útja 13.  
E-mail: zsuzsanna.nagy@aok.pte.hu

## A DIABETOLÓGIA ÉS ANYAGCSERE ALAPÍTVÁNY ÉS A SEMMELEIS EGYETEM II. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA KÖZÖS TUDOMÁNYOS RENDEZVÉNYE

A diabetes mellitus kihívás a manuális orvosi szakmák részére is – edukáció a diabetesről

A TUDOMÁNYOS PROGRAM FŐVÉDNÖKE: PROF. DR. MAGYAR KÁLMÁN akadémikus

A TUDOMÁNYOS ÜLÉS HELYSZÍNE:  
EUROPA CONGRESS CENTRE  
H-1021 BUDAPEST, HÁRSHEGYI ÚT 5-7.

A TUDOMÁNYOS ÜLÉS IDŐPONTJA: 2008. október 7., 10.00–18.00 óra

A Tudományos Ülés diabetológus, családorvos szakorvos-jelöltek, valamint PhD-hallgatók számára pontszerző – az akkreditáció folyamatban van. A részvétel ingyenes.

Szervezők: Dr. Somogyi Anikó  
Dr. Pusztai Péter  
Dr. Nagy Géza  
Dr. Varga Tímea  
Dr. Rosta Klára

Technikai segítséget nyújt: Bak és Rosta Informatikai Kft. és a II. Belklinika nővérei-medikusai

Részvételi szándékát kérjük az alábbi címre visszajelezni, ezzel nagymértékben segíti munkánkat:

Semmelweis Egyetem ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika  
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
Tel: 266-0926, fax: 266-0816  
E-mail: Somogyi@bel2.sote.hu  
További információk: <http://www.cukorbetegkert.hu>

# TERÁPIÁS NEHÉZSÉGEK ADRENOCORTICALIS CARCINOMÁS FIATAL BETEGÜNKNÉL

Dr. Györkös Andrea,<sup>(1)</sup> Dr. Szabolcs István,<sup>(2)</sup> Dr. Ruzsa Ágnes,<sup>(3)</sup> Dr. Gasztonyi Beáta<sup>(1)</sup>

(1) Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg

(2) Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar Dietetikai és Táplálkozástudományi Tanszék, Budapest

(3) Zala Megyei Kórház, Onkológiai Osztály, Zalaegerszeg

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szerzők 24 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinél fél éve fennálló hasi fájdalom háttérben hasi komputertomográfias vizsgálattal 12 cm-es mellékvese-térfoglalás igazolódott. A műtét előtti hormonvizsgálat fokozott kortizoltermelést mutatott. Adrenalectomia történt, szövettani vizsgálat mellékvesekéreg-carcinomát igazolt. A kiindulási staging II. stádiumú volt. A tumor felfedezése után 15 hónappal kialakult lokális recidíva inoperábilisnak bizonyult. Mitotan-kezelést kezdtek, majd progresszió miatt kezelését kemoterápiával egészítették ki. Kombinált citostatikus kezelés hatására a helyi recidíva 7 hónapig stagnált. Ismételt progresszió miatt artériás kemoembolizációt, telekobalt-irradiációt és palliatív doxorubicin-monoterápiát alkalmaztak. A diagnózistól számított túlélés 5,5 év volt. A szerzők a fiatal életkorban előforduló, ritka daganat kapcsán a diagnosztikus és terápiás nehézségekre kívánják felhívni a figyelmet.

**Kulcsszavak:** mellékvesekéreg-carcinoma, prognosztikus faktorok, mitotan

Györkös A, Szabolcs I, Ruzsa Á, Gasztonyi B: THERAPEUTICAL DIFFICULTIES IN A YOUNG PATIENT WITH ADRENOCORTICAL CANCER

**SUMMARY:** The authors present the case of a 24 years old woman in whom computer tomography scan proved a 12 cm wide suprarenal tumor in the background of her half-year lasting abdominal pain. Hormone assay showed increased cortisol production. Adrenalectomy has been done, histological examination proved carcinoma of the suprarenal gland. Basal staging was II. grade. 15 months later local recurrence occurred which was characterized as inoperable. Mitotane therapy was started, later chemotherapy was introduced because of progression. As an effect of the combined cytostatic therapy the local recurrence stagnated for 7 months. Because of repeated progression arterial chemoembolization, telecobalt irradiation and palliative doxorubicin monotherapy was used. The survival from the diagnosis was 5,5 years. The authors would like to draw attention to the diagnostical and therapeutical difficulties in case of a rare malignancy occurring in the youth.

**Key words:** adrenocortical cancer, prognostic factors, mitotane

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 224–228.

## Rövidítések

**CT:** komputertomográfia; **EpiADM:** epirubicin; **FDG-PET:** fluorodezoxiglukóz pozitronemissziós tomográfia; **FIRM-ACT:** First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment; **IGF:** inzulinszerű növekedési faktor; **MRI:** mágneses rezonancia vizsgálat; **PET:** pozitronemissziós tomográfia

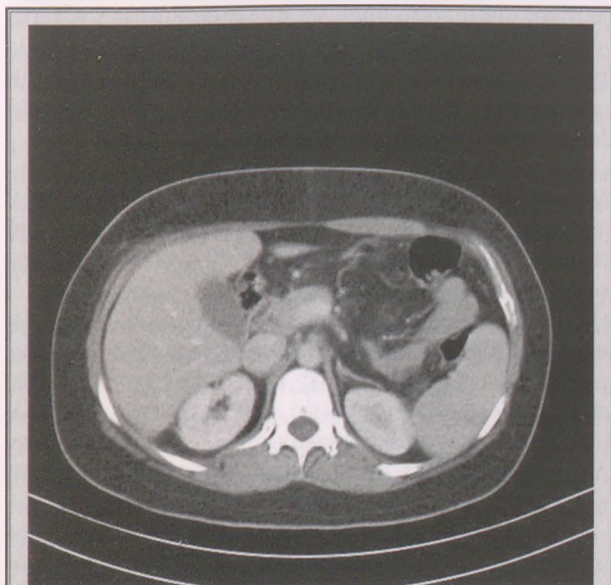
Az adrenocorticalis carcinoma ritka tumor, rossz prognózzal. Incidencia 1-2 eset/millió lakos,<sup>1,3,8,9</sup> bár egyes földrajzi régiókban (például Dél-Brazília) az incidencia tízszer nagyobb.<sup>9</sup> Kialakulása háttérben genetikai eltérést feltételeznek, mivel a 17p13 lokuszon található TP53 tumorszuppresszor génben az R337H inaktíváló mutációt számos esetben kimutatták.<sup>9</sup> Nőkben 1,5-szer gyakoribb.<sup>1,8</sup> Életkori megosza-

lást tekintve kettős csúcs figyelhető meg; az első 10 éves kor alatt, a második 40–50 éves kor között.<sup>1,3,9</sup> Egyes szerzők bal oldali, mások jobb oldali gyakoribb előfordulást találtak, az esetek 2–10%-ában bilaterális elhelyezkedésű.<sup>8</sup> Klinikai tüneteket tekintve az adrenocorticalis carcinoma két csoportját különítjük el; a nem szekretoros típust, amely az esetek 40%-át adja és a 60%-ban előforduló szekretoros

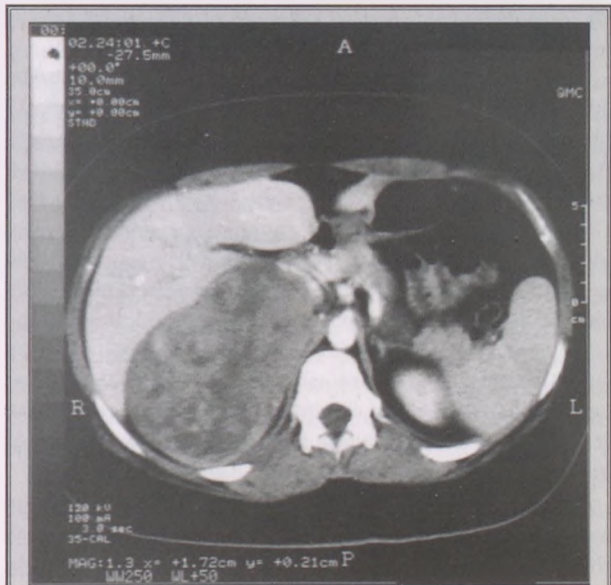
típust, melyben, főleg a kortizol és az androgének fokozott elválasztása jellemző.<sup>1,3,8,9</sup> A diagnózis felállításához komputertomográfia (CT) vagy mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) szükséges.<sup>1,3,8,9</sup> A benignus és a malignus elváltozás közötti elkülönítés nehéz. Felfedezéskor az átlagos tumorméret kb. 10 cm és a betegek 30–40%-ának kimutatható metasztázisa van.<sup>9</sup> Az 5–6 cm-t meghaladó átmérő esetén a malignitás esélye 25%, ezért eltávolításuk indokolt.<sup>5,9</sup> Radikális excízió és a lokális invázió reszekciója szignifikánsan növeli a túlélést.<sup>2,5,8</sup> A teljes sebészi eltávolítást követően a 2 éves recidíva aránya 73–86%, metasztázis esetén az 5 éves túlélés kevesebb, mint 12%.<sup>10</sup> Metasztatikussá vagy progresszív betegség esetén mitotán adandó.<sup>1,4,5,8,9,11,13</sup> Előrehaladott betegségben citosztatikus kezelés megkísérelhető.<sup>1,8,9,11</sup>

### Esetismertetés

A 24 éves nőbeteg kivizsgálása fél éve meglévő jobb bordaív alatti tompa, időnként görcsös jellegű hasi fájdalom, gyengeség, fáradékonyság miatt kezdődött. Egy év alatt 5–6 kg-ot hízott, fokozott szőrnövekedését serdülő kora óta észlelte. Fizikális vizsgálattal a linea alba vonalában és az arcon fokozott szőrnövekedés (Ferriman és Galway szerint: 3 pont), jobb bordaív alatti nyomásérzékenység, 140/90 Hgmm vérnyomás volt észlelhető. Hasi ultrahang-, majd hasi CT-vizsgálat 12×6 cm-es inhomogén denzitású, nekrotikusokat tartalmazó, a környezetet nem infiltráló jobb oldali mellékvese térfoglaló folyamatot igazolt (1. ábra). Kis dóziszú, 1 mg-os dexamethason-fékezésre a kortizol nem szupprimálódott (kortizol: 117 nmol/l, normális tartomány: <50 nmol/l), vanilin-mandulasav fokozott ürítését észlelték (VMA: 70,63 μmol/nap, normáltartomány: 50 μmol/nap alatt), a kontrollok során az ürítések normálisnak bizonyultak (VMA: 8,8 μmol/nap; 6,8 μmol/nap).

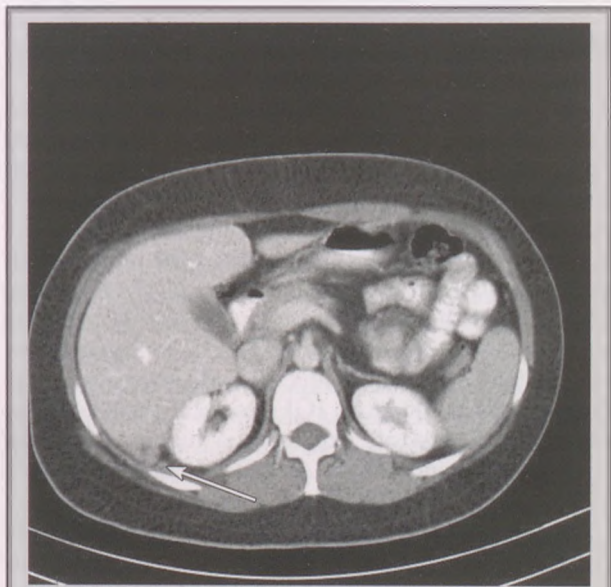


2. ábra. Jobb oldali adrenalectomia utáni hasi CT



1. ábra. Kiindulási hasi CT-vizsgálat: 12×6 cm-es inhomogén, nekrotikusokat tartalmazó jobb oldali mellékvese térfoglaló folyamat

Az Országos Gyógyintézeti Központban jobb oldali adrenalectomiát végeztek, szövettani feldolgozás carcinoma corticis suprarenalis lat. dextrit igazolt. A műtétet követően készített mellkas- és hasi CT-vizsgálat metasztázis irányában negatív volt (2. ábra). Kis dóziszú, 1 mg dexamethason-fékezés megfelelő kortizol-szuppressziót mutatott (kortizol: 43 nmol/l, normális tartomány: <50 nmol/l). A műtét után két hónappal mitotán adását kezdték, melyet emelkedett májfunkciós értékek miatt négy hónap múlva elhagytak.



3. ábra. Adrenalectomia után 15 hónappal végzett hasi CT: a hátsó fal mentén a peritoneumon a máj-vese szögletben 1-2 cm-es recidíva (nyíl jelzi)

tak. A háromhavonta elvégzett képközt vizsgálatok metasztázist és recidívát nem igazoltak.

A műtét után 15 hónappal a kontroll hasi CT-vizsgálat a hátsó fal mentén, a peritoneumon a máj-vese szögletben 1-2 cm-es és több 0,5 cm-es recidívát vagy peritoneális metasztázist valószínűsített (3. ábra). A beteg jobb bordaív alatti tompa hasi fájdalomról panaszkodott. A mellkasi CT negatív volt. Az Országos Gyógyintézeti Központban CT-vezérelt biopsziát végeztek, a szövettan negatívnak bizonyult. Májscintigráfia metasztázist nem igazolt, mellékvese-szcintigráfia negatív, 1 mg dexamethason-fékezési próba jó kortizol-szuppressziót mutatott. Exploratív laparotómia került sor, mely során a máj-vese szögletben számos, a retroperitoneum felé terjedő helyi recidívát, a máj VI. szegmentjében és a máj rekeszi felszínén VII-VIII. szegmentumban diónyi metasztázist észleltek, a folyamatot irrezekábilisnak véleményezték, cholecystectomy történt. Mitotan-kezelést kezdtek ismételtén, a beteg által tolerálható dózis 3 g volt.

Fél év múlva a kontroll hasi CT-vizsgálat további helyi recidíva progressziót igazolt, a mellkas-CT ekkor is negatív volt. A betegnek általános tumortünetei (fogyás, cachexia, diffúz hasi nyomásérzékenység) alakultak ki.

A Zala Megyei Kórház Onkológiai osztályán hat alkalommal epirubicin, etopozid, cisplatin kemoterápiás kezelést alkalmaztak. A kezelés eredményeként a helyi recidíva 7 hónapig stagnált, majd ismételtén progressziót észleltek. Az Országos Onkológiai Intézetben angiográfiás kemoembolizációt (40 mg EpiADM) végeztek két alkalommal. A második kezelést követően elvégzett hasi CT-vizsgálat további progressziót mutatott, így a kemoembolizációs kezelést abbahagyták.

Négy hónap múlva a jugulum felett és a processus mastoideus alatt fájdalmas lágyrész-metasztázis alakult ki, melyre 50-50 Gy telekobalt irradiációs kezelést kapott. A mellkas-CT pulmonális metasztázisokat írt le. Palliatív célzattal monoterápiában 3 alkalommal doxorubicin-kezelést kapott.

A kezdeti diagnózishoz számított 5,5 év múlva a beteg meghalt.

## Megbeszélés

A mellékvesekéreg-carcinoma ritka tumor. A tumor kialakulásának a kulcsmechanizmusa a protoonkogének aktivációja és/vagy a tumorszuppresszor gének funkciójának az elvesztése.<sup>8,9,11</sup> Gyakori kromoszómaelváltozások, a 17p13 lokusz inaktiváló mutációja, amely a p53 tumorszuppresszor gént tartalmazza, illetve a 11p15 lokuszban az anyai allél elvesztése, az apai allél duplikációja, amely az IGF-II fokozott expresszióját eredményezi. Az IGF-II autokrin növekedési faktorként működik a mellékvesekéreg-sejtekben azáltal, hogy az IGF-I-receptorhoz kötődik, amelynek a fokozott expressziója jellemző mellékvesekéreg-carcinomában. Az IGF-II hatás a tumorra lokalizálódik, a plazma szintje normális marad.<sup>1,11</sup>

Esetünkben kortizol fokozott termelését észleltük, azonban Cushing-szindrómára utaló klinikai jelet nem láttunk. A primer tumor eltávolítása után a hypercortisolismus megszűnt és azt a recidíva során sem észleltük. Irodalmi adatok szerint 35%-ban Cushing-szindróma + virilizáció, 30%-ban csak Cushing-szindróma, 20%-ban csak virilizáció észlelhető, az

ösztrogén- (10%) és az aldosteron- (2%) szekréció ritka.<sup>8,9</sup> A látszólagosan hormonálisan inaktív mellékvesekéreg-carcinoma esetén a szteroid-prekursorok: androsztendion, 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron magas koncentrációja gyakori.<sup>1</sup> A nem szekretáló tumort általában előrehaladott stádiumban fedezzük fel.<sup>11</sup> A lokális tünetek – fájdalom, teltségérzés, tapintható tumor – hívhatják fel a figyelmet.<sup>1,8</sup> Ritka tünet a láz, amely a tumor nekrozisának a következménye.<sup>1,11</sup> Hormonális vizsgálat műtét előtt kötelező, emellett a recidíva megállapítására is nélkülözhetetlen.<sup>1,11</sup> Műtét előtt a pheochromocytoma kizárandó.

Kiinduló képközt vizsgálat a CT vagy az MRI.<sup>1,3,9</sup> A CT a méretről, homogenitásról, kalcifikációról, nekrozisról, invázióról ad felvilágosítást, 0,5 cm-nél kisebb tumort is kimutat. Az MRI pontosabb információt ad az érinvázióról.<sup>8,11</sup> A malignitás legjobb indikátora a méret. Egyes szerzők szerint 5 cm, mások szerint 6 cm feletti tumorméret esetén a mellékveseterime eltávolítása javasolt, mivel a malignitás esélye 25%-ra emelkedik.<sup>1,2,5,9</sup> Mellékvesekéreg-carcinómában felfedezéskor az átlagos tumorméret 10 cm.<sup>9</sup> Esetünkben 12 cm volt a kiindulási tumorméret. CT-vizsgálat során malignitás gyanúját kelti az 5 cm feletti méret, inhomogenitás, nekrotikus góccok, nem éles szél, kis zsírtartalom, 50% alatti kontrasztanyagkimosás, lokális terjedés, metasztázis.<sup>1,11</sup> Esetünkben a nagy méret, nekrozisok, inhomogenitás szólt malignitás mellett. Fluorodezoxiglukóz pozitronemissziós tomográfia (FDG PET) segíthet különbséget tenni benignus és malignus betegség között. Elsősorban a mellékvesekéreg-carcinoma kiújulása és a metasztázis kimutatására használjuk. Kis pulmonális lézió nem akkumulálja az FDG-t, így ennek kimutatására nem alkalmas. Kizárólag PET-tel követni a beteget nem ajánlott.<sup>1,3,10,11</sup> Az FDG-felvétel intenzitása a túléléssel összefügg, de nem tisztázott, hogy ez független prognosztikus faktorként értékelhető-e.<sup>10</sup> A mellékvese-szcintigráfia diagnosztikus értéke vitatott.<sup>1,12</sup> Csontfájdalom esetén csontscintigráfia javasolt, illetve a dúsulást mutató helyről további röntgenvizsgálat.<sup>11</sup>

Adrenocorticalis carcinoma esetén pheochromocytoma kizárását követően biopsziát csak akkor kell végezni, ha a sebészi beavatkozás nem kivitelezhető és a gyógyszeres kezelés előtt a diagnózis felállítása más módon nem lehetséges.<sup>1</sup>

Szövettani vizsgálattal a benignus és malignus elváltozás elkülönítése nehéz. Makroszkóposan malignitásra utal a tumor mérete, nekrotikus területek és/vagy meszesedés, tokinvázió. Mikroszkópos leírásnál a Weiss-score-t alkalmazzák.<sup>1,8,11</sup> Esetünkben nagy mitotikus aktivitás, nekrozis, magatípiá igazolódott, melyek kedvezőtlen prognosztikus faktorok.

A stádiumbeosztás a tumorméret, lokális terjedés és távoli metasztázis alapján határozható meg. I. stádium: <5 cm lokális tumor, II. stádium: >5 cm lokális tumor, III. stádium: helyi invázió vagy nyirokcsomó metasztázis, IV. stádium: a tumor betör a szomszédos

szervbe, vagy távoli metasztázist ad.<sup>1,8,11</sup> Esetünk felfedezéskor II. stádiumúnak bizonyult.

Adrenocorticalis carcinoma I–III. stádiumában az elsődleges kezelés a műtét. IV. stádiumban szintén meg lehet próbálni a műtétet, és törekedni kell a metasztázis eltávolítására is.<sup>1,5,8-11</sup> Csak komplett tumorreltávolítás vezethet hosszú idejű remisszióhoz. Laparoszkopos eltávolítás nem javasolt, mivel nagy a peritoneális disszemináció kockázata.<sup>1,11</sup>

Rádiófrekvenciás hőabláció alternatívája lehet a műtétnek 5 cm-nél kisebb tumor esetén, azonban a szövődmények gyakorisága gátat szab alkalmazásának.<sup>1</sup>

Egy nagy betegszámú német tanulmány kedvező eredményről számolt be a III. és a nagy rizikójú II. stádiumú mellékvesekéreg-carcinoma műtete utáni tumorágy-irradiációnak, annak ellenére, hogy a mellékvesekéreg-carcinoma sejtei nem sugárérzékenyek. Bár a lokális recidívák száma csökkent, az átlagos túlélést nem befolyásolta.<sup>6</sup>

Amennyiben a tumor komplett eltávolítása nem lehetséges, vagy recidíva alakul ki, adjuváns kezelésként mitotan alkalmazható, melynek specifikus citotoxikus hatása van az adenocorticalis sejteken a zona fasciculatában és részben a zona reticularisban, míg a zona glomerulosa viszonylag csekély a hatása. A szteroidszintézisben szereplő enzimekre kifejtett direkt gátló hatása miatt hypadreniát okoz. Az esetek 25%-ában tumorregressziót eredményez.<sup>1,4,8,9,11,13</sup> Egyes szerzők szerint a műtét után három hónapon belül vagy azonnal elkezdett mitotan esetén szignifikánsan hosszabb volt a túlélés, mint a mitotant nem kapóknál.<sup>5</sup> Esetünkben műtét után 2 hónappal elkezdett mitotant emelkedett májfunkciós értékek miatt felfüggesztettük. Csak lokális recidíva igazolását követően indítottuk újra a kezelést, melyet a beteg – kortizol-szubsztitúció mellett – élete végéig folytatott. A beteg által tolerálható dózis 3 g volt. A mitotan gyakori mellékhatásként leírt mellékvesekéreg-elégtelenség, hányinger, hányás, hasmenés, anorexia, központi idegrendszeri tünetek, a májenzimek, főleg a gamma-glutamiltranszferáz, emelkedése közül betegünknel májenzim-emelkedés, mellékvesekéreg-elégtelenség, hányinger, hányás, hasmenés jelentkezett.<sup>1,4,8,11,13</sup>

Amenyiben mitotan-kezelés mellett progressziót észlelünk, vagy mellékhatások miatt nem tudjuk adagolni, citosztatikus kezelés megkísérelhető, bár a mellékvesekéreg-carcinoma citosztatikumokra kevésbé érzékeny.<sup>1,8,9,11</sup> A mellékvesekéreg-carcinoma kemorezisztenciáját a nagy mennyiségben termelődő multidrog-rezisztens gén adja, mely „kipumpálja” a citosztatikumot a sejtekből.<sup>7</sup> Esetünkben etopozid, epirubicin, cisplatin kezelést alkalmaztunk, mitotannal kiegészítve. E kezelés eredményeként a folyamat hét hónapig stagnált.

Előrehaladott mellékvesekéreg-carcinomás betegek esetén a jövő perspektívája lehet az etopozid,

doxorubicin, cisplatin, mitotan kezelés, melyek alkalmazása jelenleg egy III. fázisú nemzetközi klinikai vizsgálat, a First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment (FIRM-ACT) keretén belül van lehetőség. A vizsgálat még nem zárult le, emiatt csak részeredményekről számoltak be, melyek kedvezőnek bizonyultak a túlélés szempontjából.<sup>1,9,11</sup>

A betegség fő prognosztikus tényezője a tumor kiterjedtsége. Egy francia tanulmány szerint az 5 éves túlélés I. stádiumban 60%, II.-ban 58%, III.-ban 24%, IV. stádiumban 0%.<sup>1</sup> Rossz prognosztikus marker a nagy mitotikus aktivitás, a tumornekrózis, az atípusos mitózis, a Ki67-expresszió és a p53 mutáció jelenléte.<sup>1,2,11</sup>

Esetünk stádiumot tekintve kedvezőbb prognózisú volt, de a szövettani vizsgálat rossz prognosztikus tényezőket mutatott. A háromhavonta elvégzett képalkotó vizsgálatokkal betegünk a diagnózistól számított 15 hónapig tumormentesnek bizonyult. Recidíva miatt adott mitotan mellett progressziót észleltünk. Kombinált citosztatikus kezelés során hét hónapos stagnálást lehetett elérni, ami az ismert kemorezisztencia mellett jó eredménynek mondható. Az ismételt progresszió és a metasztázisok kezelése (kemoembolizáció és metasztázisok telekobalt-irradiációja) nem befolyásolta a körlefutást. A beteg túlélése az irodalmi adatokkal egyező (5,5 év) volt.

Esetünket a daganat ritka előfordulása és a terápiás nehézségek miatt tartottuk érdemesnek bemutatni.

## Irodalom

1. **Allolio B, Fassnacht M:** adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91:** 2027-2037.
2. **Assie G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, Lebouilleux S, Travagli J-P, Dromain C, Bertagna X:** Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92:** 148-154.
3. **Assie G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, Lebouilleux S, Mackie J-PG, Shulkin B-L, Ribeiro RC, Worden FP, Gauger PG, Mody RJ, Connolly LP, Kunter G, Rodriguez-Galindo C, Wallis JW, Hurwitz CA, Scheingart DE:** Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91:** 2665-2671.
4. **Bertherat J, Coste J, Bertagna X, Dickstein G, Shechner C, Nativ O, Lee J E, Machens A, Dralle H, Terzolo:** Adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007; **357:** 1256-1259.
5. **Dickstein G, Shechner C, Arad E, Best L-A, Nativ O:** Is there a role for low doses of mitotane (o,p'-ddd) as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83:** 3100-3101.
6. **Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker A-C, Kenn W, Flentje M, Allolio B:** Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91:** 4501-4504.

7. **Kirschner LS:** Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 14-21.
8. **Latronico A C, Chrousos G P:** Adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 1317-1324.
9. **Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G, Aupérin A, Caillou B, Lumbroso J, Sigal R, Baudin E, Schlumberger M:** Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 920-925.
10. **Libe R, Fratticci A, Bertherat J:** Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 2007; **14**: 13-28.
11. **Libe R, Groussin L, Tissier F, Elie C, Rene-Corail F, Fratticci A, Jullian E, Beck-Peccoz P, Bertagna X, Gicquel C:** Somatic TP53 mutations are relatively rare among adrenocortical cancers with the frequent 17p13 loss of heterozygosity. *Clin Cancer Res* 2007; **13**: 844-850.
12. **Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, Worden FP, Gauger PG, Mody TJ, Connolly LP, Kunter G, Rodriguez-Galindo CW, Wallis JW, Hurwitz CA, Scheingart DE:** False positive metaiodobenzylguanidine scan in a patient with a huge adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 5-7.
13. **Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone PE, Grossrubatscher E:** Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2372-2380.

Levelezési cím: Dr. Györkös Andrea  
 Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati osztály  
 8900 Zalaegerszeg, Zrínyi Miklós utca 1.  
 E-mail: gyandi@zalaszam.hu



# BESZÁMOLÓ A MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG XIX. KONGRESSZUSÁRÓL

Tihany, 2008. április 17–20.

Tihany harmadszorra látta vendégül a cukorbetegség kutatása és kezelése iránt érdeklődőket. Április 17. és 20. között rendezte meg a Club Tihanyban a Magyar Diabetes Társaság, a veszprémi Csolnoky Ferenc Kórház Belgyógyászati, Diabetes és Anyagcsere Centruma valamint az „Alapítvány a Cukorbetegéért” a hazai diabetológiai szakma XIX. kongresszusát. A három napig tartó eseményen számos tudományos ülésen, gyógyszercegek támogatta szimpóziumon és az elmúlt évek hazai kutatási eredményeit bemutató szekción vehettek részt az érdeklődők. Amerikai, angol, szlovák egyetemekről meghívott előadók emelték a konferencia színvonalát. A kongresszus új vezetőséget választott. A tudományos programon kívül esténként élvezetes és színvonalas kultúrprogramok várták a kongresszus résztvevőit.

A konferencia fő helyszíne az erre a célra átalakított Club Tihany Wimbledon terme volt. A kongresszus nyitásként az első plenáris ülésen a betegellátás hazai helyzetével, az ellátás javításának regionális lehetőségeiről, illetve a nemrég alakult Egészségbiztosítási Felügyelet munkájáról hallhattak a megjelentek.

A másnapi ünnepi plenáris ülésen került sor a tudományos díjak, valamint a Hetényi Géza-pályadíj átadására. 2008-ban a Pro Diabetologia díjat *Gerő László* egyetemi tanár és *Blatniczky László* főorvos kapta. A Magyar Imre-emlékérmét idén *Dr. Halmos Tamásnének* és *Neuwirth Gyula* főorvosnak ítélték oda. A Hetényi Géza tudományos pályadíjat *Wittmann István* egyetemi tanár kapta. Előadásában kutatócsoportjának az elmúlt években elért eredményeit mutatta be a dohányzás és a metabolikus szindróma kapcsolatáról, a metabolikus szindróma genetikájáról és intracelluláris jelátvivő folyamatairól.

A Magyar Diabetes Társaság tiszteletbeli tagjává választották 2008-ban *Orbán Tihamér* egyetemi tanárt, aki az amerikai Joslin Diabetes Centerben gyógyít és kutat. Fő kutatási területe az 1-es típusú diabetes mellitus prevenciója és intervenciója. Ünnepi előadásában bemutatta az 1-es típusú diabetes megelőzésére kifejlesztett új vakcinát, melyet az Egyesült Államokban jelenleg II. fázisú stádiumban vizsgálnak. Szintén tiszteletbeli taggá választották *Rác Olivér* egyetemi tanárt, a kassai Safarik Egyetem Kórélettani Tanszékének vezetőjét. Emlékezetes előadásában a HbA<sub>1c</sub>-meghatározás standardizációjának aktuális kérdéseit, buktatóit és lehetőségeit mutatta be.

2008-ban a Somogyi-díjat a sheffieldi egyetem professzora, *Simon Heller* kapta. A díjazott rendkívül

érdekes előadás keretén belül bemutatta a hypoglykaemia és a szervezet válaszreakciója, a hypoglykaemia során az agyban lejároló folyamatokról szerzett tapasztalatait, kísérleti eredményeit.

Tizennégy szekcióban zajlottak az elmúlt évek hazai tudományos eredményeinek bemutatói. Számos magas színvonalú, érdekes előadást hallhattak a konferencia szekciót látogató résztvevői. *Winkler Gábor* (Szent János Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest), *Jermendy György* (Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest), *Somogyi Anikó* (SE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika) és *Kempler Péter* (SE ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika) kutatócsoportjai szép eredményeket értek el a cukorbetegséggel kapcsolatos klinikai és genetikai vizsgálatok, valamint a neuropathia diabetica vizsgálata terén. Elismerést érdemlő előadásokat hallhattunk *Jermendy Ágnes* (SE ÁOK, I. Gyermekgyógyászati Klinika), *Nagy Géza* (SE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika) *Varga Timea* (SE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika) PhD-hallgatóktól. A szakápolók 2 különálló szekción belül mutathatták be eseteiket, tapasztalataikat megoszthatták kollégáikkal.

Az MDT idén közös szimpóziumot rendezett a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társasággal, ahol a diabeteses szövödmények laboratóriumi monitorozásáról hallhattak az érdeklődők. Szintén közös szimpóziumon a Magyar Cardiovascularis és Intervenció Radiológus és Angiológiai és Érsebész Társasággal a diabeteses láb kezelésének interdiszciplináris lehetőségeit mutatták be.

Nagyon sok érdeklődőt vonzott a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) -gátlókról szóló előadások, hiszen nemsokára indul útjára az első DPP-4-inhibitor gliptin hazai forgalmazása. Ugyancsak érdeklődéssel várja a hazai diabetológiai szakma a másik peroxiszóma proliferátor aktivált receptor  $\alpha/\gamma$  agonista, a pioglitazon hazai indulását.

Esténként a szervezők bőséges vacsorával, jazzkoncerttel, musicalrészletekkel szórakoztatták a résztvevőket. A kongresszus bankettjén az Amadinda ütőegyüttes a tradicionális ütőhangszerek kultúrájának zenéjéből állított össze egy csokorra valót.

A magyar diabetológia két évente megrendezésre kerülő legnagyobb kongresszusa sikeres volt, jó hangulatban telt el. Ezúton köszönjük a szervezők munkáját, és gratulálunk a sikeres konferenciához! Várjuk 2010-ben a XX. Kongresszust!

*Dr. Reismann Péter*  
SE, ÁOK II. Belgyógyászati Klinika

# A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

Ránki Júlia rovata

## Kokas Klára: Tanítónak lenni méltóság és művészet

A Zeneakadémián tartott Kodály-maratonra hátizsákkal költözött be: kis csalánteja, egy darab kenyér, pár alma volt benne. A nap végére úgy érezte, öregségében is megváltozott, többet tudott estére, mint a nap elején, pedig számára jól ismert műveket hallgatott tíz órán át. Ezt a hatást, a megváltó zenét szeretné a gyerekekhez elvinni.

Több mint fél évszázada tanít. Tanítványainak se szeri, se száma idehaza és külföldön. „Ott ültem Kodály népzeneóráin és borzasztó szerelmes voltam belé. És ez sose múlt el. Mert ugyanazt gondolom, amit Ő: a gyerekeknek csak a legjobbat szabad adni. Ezt Kodály úgy mondta, hogy csak a legjobb elég jó a gyerekeknek.”



Fotó: Schiller Kata

A gyerek sokkal közelebb van a zenéhez, mint a felnőttek – mondja Kokas Klára. Mert a képzelet és a közvetlen élmény náluk még erősen, spontán módon működik. Érdekes módon épp a tanítás szüneti meg ezeket a képességeket, azáltal, hogy önkifejezés helyett utánpótlásra szoktatják a gyereket, akik azt képviselik, hogy: „én vagyok a felnőtt, tehát én tudom jobban”. Ennek egyetlen ellenszere, ha állandóan kíváncsiak vagyunk a gyerekekre. És ha csinál valami jót, akkor bízgatjuk és ismétlésre kérjük: „Ez jó, hadd lássam még egyszer!” Így rá lehet jönni, hogy a gyerek mit szeretne, és hogyan szeretné kifejezni magát. Tíz éve tanítja akkreditált tantárgyként a zene és a mozgás kölcsönös és jótékony hatását. De arra a kérdésre, hogy ez lenne-e a Kokas-módszer, élénken

tiltakozik: „Csak ezt ne mondják! Még nem találtam ki a nevét.” A tanítványai zenészek, pedagógusok és gyógypedagógusok. A foglalkozások kézfogással és énekkel kezdődnek: ez a bemutatkozás, amikor mindenki beleszövi a népdalba a nevét. Felnőttek és mégis szeretik, mind mosolyogni kezdenek. Utána mozgásokat improvizálnak, később a zenét is, szöveg nélkül. Ez a saját fejlesztés a különbség a Kodály-módszerhez képest. A zene a gyerekre hat, de nem kell beszéltetni, magyarázni erről. Engedjük, hogy például eltáncolja, amit érez. Behunyja a szemét és táncol a szoba közepén, mert ő éppen egy madár. Ezt a jó tanár előre elhatározza, megtervezi: be lehet bújni a pad alá is, lehet egy kis szőnyeg az osztályterem sarkában, kezdődhet táncal a nap. A zene átadásához elő kell hívni azt a sugárzást, ami mindenkiben megvan. Kokas Klára saját megfogalmazása szerint: mindenkiben van egy „biológiai gyönyörű”. És ez a zene hatására működni kezd. Az, hogy a relatív szolmizáció, mint Kodály-módszer, ehhez jó eszköz, az pedagógia.



Fotó: Schiller Kata

Volt, hogy ő maga tanult gyerekektől: amikor Bostonban, a Kodály Intézet képviselőjeként dolgozott, a fekete gyerekek iskolájában rájött, hogy meg kell tanulnia az ottani zenét, a ritmust, és elfogadni az öreg Bessy Jones tanácsait. Ma is csillogó szemmel emlékszik arra a mondatra, amit a gyerekektől kapott a szeretetért cserébe: „jó-jó, te fehér vagy, de a lelked fekete!”

Kokas Klára nem rendszerezte az emlékeit mindaddig, amíg a tanítványok el nem határozták, hogy önkéntes munkával összegyűjtik az eddigi munkásságát. Így született „Az öröm, bűvös égi szikra” című DVD, amelyen együtt vannak az eddigi könyvek, cikkek, tanulmányok, az alkalmazott zenék. A címloldalon Gross Arnold ajándék rajza, a hátoldalon Nadas Péter sorai: „Kokas Klárát az ember személyiségének csodálata vezeti tanítói munkájában. A személyiséget segíti kibontani, megismerni, megerősíteni. Zenével és tánccal műveli e nagyon is bonyolult valamit, amit mindenki lényé összetéveszthetetlen lényegeként hoz magával a világra. Kokas Klára a szó legősibb értelmében tanító. Varázsló, aszkéta, szent, aki nem pusztán tudását adja át, hanem önmagát, teljes, kiművelt személyiségét. A gyerekek, akiket megtanít a mozdulat szabadságára és a zene szeretetére, valószínűleg ezt a titkot lesik el tőle. Miként juthat el egy önmagába zárt ember a másik önmagába zárt emberig. Miként művelik egymást. Miként szólaltatja meg a művészet a testüket és lelküket. A szabadság mély, felelősségteljes tudása áramlik át az írásain.” És ehhez ennyit tesz hozzá: „Lehetne engem docensnek is nevezni, de tanító vagyok. Tanítónak lenni méltóság és művészet. Mindannyian így érezzük, akik együtt dolgozunk.”

Öt unoka és egy dédunoka „tanítója” Kokas Klára, bár ritkán látják, mert külföldön élnek, ezért ő utazik hozzájuk évente többször. Nyáron pedig,

amikor nem tanít, elvonul Görögországba, ahol egy kis tengerparti kulipintyóban dolgozik. Hetente egyszer fölkapja a hátizsákját, elmegy bevásárolni. Kell a teljes magány az új gondolatokhoz. Azt mondja, őt nem az érdekli, amit eddig csinált, hanem az, ami abból a jövőidő. Közben újabb és újabb népdalokat tanul, lemezről, rádióból, népdalénekes barátaitól. Mert annyi gyönyörű zene van, amivel szeretne még kapcsolatba kerülni. A repertoár hatalmas, benne van a kortárs zene is. Ott látni őt szinte minden koncerten. Csak egy dolog zavarja, az előadás után fölharsanó taps, ami megtöri az áhítatot. Ezért most azt vette a fejébe, milyen jó lenne, ha az emberek nem tapsolnának a koncerten, hanem mozdulatokkal fejeznék ki a véleményüket. Gyerekekkel már ki is próbálta: zene után színes kendőket lobogtattak a saját házi hangversenyen. Azt mondja, most már elég öreg ahhoz, hogy ilyen ötletei legyenek és a zenészek között partnert keressen hozzá. Elgondolásához megerősítést talált Schiff András könyvében.

Kidolgozta saját zeneterápiáját vak és értelmi fogyatékos gyerekek számára, és honlapján (mert internetezni is megtanult!) szívbe markolóan ír arról, ahogyan megnevetették vagy megrikatták a kis betegek. Most éppen halláskárosult gyerekeknek dolgoz ki programot, annak köszönhetően, hogy egy új eszközzel operálható lett a süketiség egy fajtája. Gyönyörű feladat megmutatni azt, amit ők sosem ismerhettek: a zenét!



# A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG XXII. KONGRESSZUSÁN ELHANGZÓ ELŐADÁSOK ÉS POSZTERBEMUTATÓK ÖSSZEFOGLALÓI

*Eger, 2008. június 5–7.*

Az összefoglalók megjelenését a



támogatta

## ANDROGÉN HORMONOK MINT A MELLÉKVESEKÉREG-CARCINOMA TUMORMARKEREI

*Adler Ildikó,<sup>1</sup> Molnár Jeannette,<sup>1</sup> Jakab Zsuzsanna,<sup>1</sup> Végső Gyula,<sup>2</sup> Péterfy Árpád,<sup>3</sup> Rátonyi Emese,<sup>4</sup> Rácz Károly<sup>1</sup>*

*Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika,<sup>1</sup> Transzplantációs és Sebészeti Klinika,<sup>2</sup> Budapest, Debreceni Tudományegyetem, Szív- és Érsebészeti Klinika, Debrecen,<sup>3</sup> Országos Onkológiai Intézet, Budapest<sup>4</sup>*

A szerzők egy 49 éves nőbeteg esetét ismertetik. A beteg hypertrichosis és labilis hypertonia miatt jelentkezett az endokrin szakrendelésen. A vizsgálatok során 10 cm átmérőjű bal oldali, a vesét komprimáló mellékvese-daganat igazolódott, a hormonvizsgálatok a szérumban megnövekedett tesztoszteron (T)- és androsztendion (AD)-szintjét mutatták ki. A műtéti szövettani vizsgálat monomorf sejtképet mutató mellékvese-oncocytomát véleményezett. A műtét után a beteg panaszmentessé vált, a hypertrichosis mérséklődött, az androgénszintek normálissá váltak és vérnyomáscsökkentő kezelésre sem volt szükség. A műtét után 9 hónappal a szérumban T- és AD-szintjének növekedése miatt radiológiai képalkotó vizsgálatokat végeztek, de daganatrecidívát vagy metasztázist nem lehetett kimutatni. Két hónappal később a beteg haskőrfogata hirtelen megnövekedett, és a vizsgálatok vena cava inferior thrombosiszt igazoltak következményes portális hypertóniával és multiplex pulmonális embolizációval. Többszörös sebészeti intervenció során (thoraco-laparotomia) sikeres thrombectomia történt. A vena cava inferiorból eltávolított szövet histológiai vizsgálata mellékvesekéreg-carcinomát igazolt, magas mitotikus rátával és gazdag citoplazmatikus eosinophil granuláció jeleivel. A műtétet követően mitózisgátló, ill. szteroidbioszintézis-gátló kezelést alkalmaztak, e kezelés mellett a beteg állapota stabil, a szérumban androgénszintek tartósan a normális tartományban vannak, lokális daganatrecidíva vagy metasztázisra utaló radiomorfológiai jel nem észlelhető.

Az eset azt példázza, hogy a mellékvesekéreg-daganat dignitásának megítélése a kezdeti benignus szövettani kép ellenére módosulhat. Hormontermelő mellékvesekéreg-daganatok esetén a szérumban a hormonszintek változása a radiológiai képalkotó vizsgálatoknál érzékenyebben jelezheti a daganatkiújulást.

# A SPECT-CT SZEREPE AZ ENDOKRIN TUMOROK LOKALIZÁLÁSÁBAN

Bajnok László,<sup>1</sup> Mezősi Emese,<sup>1</sup> Nagy Zsuzsanna,<sup>1</sup> Schmidt Erzsébet,<sup>2</sup> Zámbó Katalin<sup>2</sup>

Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, „Hetényi Géza” Endokrinológiai és Anyagcsere Osztály,<sup>1</sup>  
Nukleáris Medicina Intézet, Pécs<sup>2</sup>

Míg a malignus tumorok lokalizálásában a PET-CT forradalmi fejlődést eredményezett, a fluor-deoxiglukózt nem halmozó endokrin tumorok esetében a PET általában negatív. Ezekben az esetekben a specifikus(abb) radiofarmakonnal (octreotid, MIBG, MIBI, I-131) végzett SPECT-CT a választandó vizsgálati mód. Hat beteg esete kapcsán kívánjuk bemutatni, hogy a SPECT-CT a következő négy betegség esetében tudott esszenciális információt biztosítani.

1. Ektópiás Cushing-szindróma (egy olyan beteg kapcsán, akinél az octreotid SPECT-CT műtetet igénylő bronchus-carcinoidot korábbi sikertelen lokalizációs kísérletek és ismételt endokrin műtétek után azonosított).
2. Phaeochromocytoma (az egyik betegnél malignus forma recidívája, a másikon kétoldali mellékvese-folyamat mellett, esetleges extraadrenális manifesztáció volt a kérdés).
3. Mellékpajzsmirigy-adenoma (ismételt műtétek után, mediasztinális lokalizációban).
4. Pajzsmirigyrák (az egyik betegnél szoliter mediasztinális metasztázis pontos lokalizálása, a másikon állcsonti áttét műterméktől való elkülönítése volt az eredmény).

A módszer elvileg a kis mellékvesekéreg-adenomák funkciójának megítélésében is fontos lehet.

A SPECT-CT különösen hasznos a mellkasi tumorok lokalizálásában, illetve az aspecifikus bélhalmozások elkülönítésében, igazolva az „1+1 = időnként >2” képletet. Ugyanis a szimultán felvétel révén a morfológia és funkció egy képből történő valószínű integrálása a CT értékelését a „kiszínezés” további dimenziójával segíti, míg a SPECT-ét a jel és zaj biztonságosabb elkülönítésével.

Figyelemre méltó, hogy kedvezményes áron egy készülékben egyesített, kombinált PET és SPECT-CT is elérhető, ami a helyigények és üzemidő optimális kihasználását biztosíthatja nem túl nagy forgalmú központokban is („egyik nap PET-CT, másik nap SPECT-CT ugyanott”).

Elsőként választandó képalkotó vizsgálatként javasolt a SPECT-CT nem malignus jellegű ektópiás Cushing-szindrómában, illetve – ha helyben elérhető – phaeochromocytoma és hyperparathyreosis esetén is.

## AZ AUTOIMMUN THYREOIDITIS KEZELÉSE SZELÉNNEL

Balázs Csaba

Budai Irgalmasrendi Kórház, Endokrinológia, Budapest

*Előzmények:* Az autoimmun thyreoiditis (AT) kialakulásáért a pajzsmirigy peroxidáz enzim (TPO) és a tireoglobulin (Tg) elleni antitestek felelősek.

A vizsgálat célja az volt, hogy meghatározzuk a szelénkezelés hat-e a TPO elleni és a Tg elleni antitestek szintjére, van-e gyulladáscsökkentő hatása?

*Betegek és módszerek:* 132 AT-es betegben kettős vak módszerrel teszteltük a szelén hatásait. A kezelt csoportban 70 beteg (68 nő, átlagéletkor 41,4±9,5 év, TSH:1,9±0,4 IU/l, TPO elleni antitest 986±89 IU/l [norm. 50 alatt], Tg elleni antitest 864±77 IU/l [norm 50 IU/l alatt]; a placebocsoportba 52 beteg tartozott (51 nő, átlagéletkor 42,7±8,3 év, TSH 1,7±0,5 IU/l, TPO elleni antitest 957±98 UI/l, Tg elleni antitest 854±69). A TSH, FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, a Tg és TPO elleni antitestek meghatározása Elecsys 2010 (Roche) készülékkel történt, a pajzsmirigy térfogatát ultrahangkészülék segítségével mértük meg. A teljes antioxidáns kapacitás meghatározása Randox kittel, a szérumszelénszinté pedig atomabszorpciós módszerrel történt. A kezelés során a vizsgált betegek 2×100 µg szelenit tbl-t kaptak 3 hónapon át, 1 hónap szünetekkel 1 éven át. A betegek klinikai és laboratóriumi vizsgálatát 3 havonta végeztük 1 éven át.

*Eredmények:* A szelénittel kezelt betegekben az autoantitestek (főleg TPO elleni antitestek) titere szignifikánsan csökkent a megfigyelési idő végére, összefüggést találtunk az antioxidáns státusz és a szelén szérumszintje között. Mellékhatást, amely miatt a kezelést fel kellett volna függeszteni, nem tapasztaltunk.

*Következtetés:* A szelénkezelés alkalmas az AT-es betegek kezelésére és esetleg a betegség kialakulásának, recidívájának megelőzésére is.

# KANNABINOID-AGONISTA (WIN-55,212-2) HATÁSA TÍZNAPOS KISPATKÁNYOK SZOCIÁLIS VISELKEDÉSÉRE

Barna István, Csabai Katalin, Soproni Krisztina

MTA, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest

Bár patkánykísérletekben a kannabinoid-agonisták hatását elsősorban a memória és anxietás vonatkozásában vizsgálják, néhány közlemény foglalkozik a kannabinoiderg anyagok szociális viselkedésre kifejtett hatásával is. Kísérleti szociális viselkedési modellek többnyire felnőtt patkányokat használnak. Az anya távollétében a tíznapos patkánykölykök normális szociális viselkedése elsősorban bizonyos „összebújás”, azaz alomalkotás, egymás testi és emocionális támogatása.

Kísérleteinkben 4 db, egy családból származó, tíznapos hím kispatkányt helyeztünk egy friss alommal ellátott patkány-dobozba. Kettő kölyök kapott ip. oldószerinjekciót (kontrollcsoport), és kettő kölyök oldószerben oldott WIN-55,212-2 kannabinoid agonistát (1,5; 3,0; és 6,0 mg/kg). A kísérletben összesen 10 kontroll és 10 WIN-55,212-2-vel kezelt patkánykölyök vett részt (5 család).

Az állatok viselkedését videóval rögzítettük majd kiértékeljük. Eredményeink szerint a WIN-55,212-2 injekció dóziszfüggő módon csökkentette a patkánykölykök szociális interakcióval töltött idejét, fokozta bizonyos kényszeres exploratív viselkedéssel töltött időt, előidézett bizonyos katatóniaszerű bizarr viselkedési formát, valamint véletlenszerű egyensúlyi zavarokat is okozott (a viselkedési formát megfelelően demonstráljuk). Eredményeink azt mutatják, hogy az endogén agyi kannabinoiderg rendszer megzavarása már a neonatális korban is jelentős viselkedési devianciát okozhat, ami hatás esetleg az egész életkorra kihathat.

## CYP21B GÉN MUTÁCIÓVIZSGÁLATÁNAK EREDMÉNYEI „LATE ONSET” KONGENITÁLIS ADRENÁLIS HYPERPLASIÁS BETEGEKBEN

Barta György,<sup>1</sup> Gergics Péter,<sup>2</sup> Kender Zoltán VI. oh.,<sup>2</sup> Tőke Judit,<sup>2</sup> Bertalan Rita,<sup>2</sup> Majnik Judit,<sup>2</sup> Patócs Attila,<sup>2</sup> Tóth Miklós,<sup>2</sup> Szücs Nikolette,<sup>2</sup> Kiss Róbert,<sup>2</sup> Gláz Edit,<sup>2</sup> Fűtő László,<sup>3</sup> Lovász Tibor,<sup>1</sup> Vadász János,<sup>1</sup> Rác Károly<sup>2</sup>

Hetényi Géza Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Szolnok,<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest,<sup>2</sup> Markhot Ferenc Kórház, Belgyógyászat, Eger<sup>3</sup>

**Bevezetés:** Az autoszomális recesszív öröklődésű kongenitális adrenális hyperplasia (CAH) a szteroidhormon-bioszintézis örökletes zavara következtében kialakuló kórkép, melyet az esetek mintegy 90%-ában a szteroid 21-hidroxiláz enzim zavara okoz. A betegség felnőttkorban jelentkező, enyhébb formáját („late-onset” CAH) nőkben hiperandrogén állapot jellemzi (hirsutismus, acne, amenorrhoea/oligomenorrhoea, ritkábban alopecia). Az ismert genetikai háttér ellenére a „late-onset” CAH diagnózisa a klinikai gyakorlatban legtöbbször hormonvizsgálatokon alapul.

**Célkitűzés:** A szerzők hyperandrogenismusban szenvedő és „late-onset” CAH-ra jellemző hormoneltérésekkel rendelkező nőkben a 21-hidroxiláz enzimet kódoló CYP21 gén mutációinak gyakoriságát és spektrumát kívánták felmérni, valamint összehasonlítani a genetikai vizsgálatok eredményét a korábbi, hormonszintek mérésén alapuló diagnosztikával.

**Betegek és módszerek:** A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján és a szolnoki Hetényi Géza Kórházban klinikai és hormonvizsgálatokkal igazolt „late-onset” CAH-ban szenvedő 62 nőbetegben (átlagéletkor: 32±8 év) a CYP21 gén nyolc leggyakoribb mutációját (Intron2 splice, I172N, Q318X, R356W, 1761Tins, Cluster E6, V281L, P453S) allél-specifikus polimeráz láncreakcióval vizsgálták, illetve néhány esetben direkt DNS-szekvenálást végeztek.

**Eredmények:** Az összefoglaló elkészítéséig 38 beteg DNS-mintájának feldolgozása történt meg. A minták vizsgálata során 25 esetben találtak mutációt. A leggyakoribb genetikai eltérés a V281L mutáció volt (10 betegben heterozigóta, egy betegben homozigóta formában), amelyet a P30L mutáció (5 betegben heterozigóta, 2 betegben homozigóta formában) és a I172N mutáció követett (7 betegben heterozigóta formában). Három betegben heterozigóta Intron2 splice és egy betegben heterozigóta Q319X mutációt igazoltak.

**Következtetések:** A klinikai és hormonális kritériumok alapján „late-onset” CAH-nak diagnosztizált betegek meglepően kis részében mutatható ki homozigóta (3 beteg) vagy két különböző heterozigóta CYP21 gén mutá-

ció (6 beteg), bár a heterozigóta mutációk nagy gyakorisággal fordulnak elő. Feltételezhető, hogy a jelenlegi hormonális kritériumok kevésbé alkalmasak a heterozigóta mutációhordozó állapot és a homozigóta vagy compound heterozigóta CYP21 mutációk következményeként kialakuló „late-onset” CAH elkülönítésére.

## A DIABETESES KETOACIDOSIS ELŐFORDULÁSA KÓRHÁZUNKBAN

*Barta György, Kiss Anikó, Vadász János*

*Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház, III. Belgyógyászat, Szolnok*

**Bevezetés:** A diabeteses ketoacidosis (DKA) a cukorbetegség súlyos, néha életet is veszélyeztető szövődménye. Főleg 1-es típusú cukorbetegségben lép fel, de ritkán 2-es típusban is előfordul. Létrejöttének biokémiai alapja mitokondriális anyagcserezavar. Normál élettani viszonyok között a glukóz a sejt biokémiai folyamataiban vízzé és szén-dioxiddá ég el, miközben ATP szintetizálódik. Ennek a folyamatnak három feltétele van: megfelelő mennyiségű glukózkínálat, elegendő inzulin és normális ellenregulációs hormon arány. A DKA hátterében abszolút vagy relatív inzulinhiány vagy a kontrainzulináris hormonok túlsúlya állhat. Az inzulinhiány következményeként károsodik az intracelluláris glukózfelhasználás, a sejtek energiatermelésükhöz zsírsavakat égetnek, melyekből az acidosis okozó ketontestek keletkeznek.

Az EUODIAB adatai szerint a DKA hospitalizációs prevalenciája 8,6% (Magyarországon 14%), kórházi mortalitása 2–5% közötti.

**Betegek és módszerek:** 2004–2007 között kórházunkba DKA miatt felvételre került betegek adatainak retrospektív feldolgozása során vizsgáltuk a DKA kialakulásának okát, az esetleges elsődleges ellátást, a ketosis kialakulása és a kórházi felvétel között eltelt időt, a DKA rendeződésének idejét, az esetleges szövődményeket, az edukációs lépéseket és betegeink további sorsát.

**Célkitűzés:** A cukorbeteg-gondozás, mentős, sürgősségi ellátás és a diabeteses betegek edukációja számára nyerjünk hasznos információkat. DKA-t véleményeztünk, ha a vércukor 15 mmol/l felett, pH < 7,35, a se-bikarbonát 15 mmol/l alatti volt.

**Eredmények:** Az elmúlt 4 évben 125 beteg került felvételre kórházunkba, összesen 196 alkalommal, a DKA diagnosztikus kritériumainak összesen 112 beteg felelt meg. Több betegünk négy-öt alkalommal, két betegünk két-két alkalommal került DKA miatt ismételen felvételre. Az etiológiát tekintve 1-es típusú cukorbetegéknél az infekciók (téli-tavaszi időszakban felső légúti, nyáron inkább enterális), 2-es típusú cukorbetegéknél többségében akut coronaria szindróma, cerebrovaszkuláris történések következtében alakult ki az anyagcserezavar. Betegeink 36%-a igényelt azonnali intenzív osztályos elhelyezést. A DKA kezelése (inzulinkezelés, elektrolit- és vízpótlás, sav-bázis korrekció) során az anyagcserezavar 24 órán belül betegeink több mint 90%-ánál rendezhető volt. Tartósan fennálló, masszív acidosis miatt 2 beteg esetében került sor átmeneti gépi lélegeztetésre. Súlyos szövődmény, halál 8 esetben fordult elő.

**Következtetések:** Az adatok elemzése után megállapítható, ahol a DKA hátterében infekció állt, és a betegek fiatalabbak, ezekben az esetekben további edukációval elkerülhető a súlyos ketoacidosis kialakulása. 2-es típusú, idősebb betegeinkben a kiváltó ok többségében vaszkuláris eredetű, itt a DKA nem volt elkerülhető, a prevenció ebben az esetben komplex team munka, nem kizárólag diabetológiai feladat.

# GLUTAMÁTRECEPTOR-ANTAGONISTA A NUCLEUS SUPRACHIASMATICUSBA ADVA BEFOLYÁSOLJA A VÉRPLAZMA PROLAKTIN ÉS KORTIKOSZTERON CIRKADIÁN INGADOZÁSÁT HIM PATKÁNYBAN

*Bánky Bulcsúné, Bodnár Ibolya, Halász Béla*

*MTA-SE, Neuromorfológiai és Neuroendokrin Kutatócsoport, Budapest*

A szervezet biológiai órájának tekintett nucleus suprachiasmaticus alapvető szerepet játszik a cirkadián hormonritmusok szabályozásában. A szerzők korábban kimutatták, hogy patkányban az intracerebroventricularisan több napon át adott nem NMDA-receptorantagonista (6-ciano-7-nitroquinoxalin-2,3-dion disodium, CNQX) gátolta a napi ingadozásokat a plazma prolaktinszintjében és mérsékelte a plazmakortikoszteronban mutatkozó eltéréseket. Figyelembe véve a nucleus suprachiasmaticus gazdag glutamáterg innervációját, a jelen kísérleteikben megvizsgálták, hogy az említett glutamát-receptor-antagonista a nucleus suprachiasmaticus közvetlen környékére adva hatással van-e a vérplazma prolaktin- és kortikoszteronszintje napi ritmusára. Hím patkányban a CNQX adása az agyba beépített kanülön keresztül, bőr alá helyezett ALZET minipumpával történt 3 napon át. A kontrollállatok sóoldatot kaptak ugyanezen területbe. A nucleus suprachiasmaticus környékére CNQX-t (5 pmol/1 µl/1 h) kapott állatok plazmaprolaktinszintjében értékelhető cirkadián ritmus nem volt megfigyelhető és a kortikoszteronra jellemző délutáni magas értéket sem mértek. Fiziológias sóoldat ugyanezen területbe történő beadása a vizsgált hormonritmusokat nem zavarta meg. A megfigyelések arra utalnak, hogy a nucleus suprachiasmaticus glutamáterg innervációja részt vesz a prolaktin és a kortikoszteron cirkadián ritmusának szabályozásában.

## SÚLYOS ÚJSZÜLÖTTKORI HYPOCALCAEMIA MINT A DIGEORGE-SZINDRÓMA EGYETLEN TŰNETE

*Bertalan Rita,<sup>1</sup> Szabó Éva,<sup>2</sup> Magyar Katalin,<sup>2</sup> Kaszper Éva,<sup>3</sup> Kender Zoltán,<sup>3</sup> Patócs Attila,<sup>1</sup> Szabó Judit,<sup>4</sup> Dobos Matild,<sup>4</sup> Halász Zita,<sup>5</sup> Rácz Károly<sup>1</sup>*

*Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest,<sup>1</sup> Veszprém Megyei Csolnoky F. Kórház, Veszprém,<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, ÁOK,<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinika,<sup>4</sup> Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest<sup>5</sup>*

Egészséges terhességből a 38. gesztációs hétre, 2650 g-mal, 51 cm-rel, per vias naturales született 1 hónapos csecsemő apnoéval szövődött konvulzió miatt került a Gyermekintenzív Osztályra. Anamnéziséből kiemelendő, hogy otthonában már kéthetes kora óta egyre gyakrabban észlelték négy végtagi tremorát.

Intenzív osztályra történt felvételekor az ágy melletti laboratóriumi diagnosztika extrém alacsony ionizált szérumkalcium-szintet mutatott (0,78 mmol/l). Az intravénás kalcium és antikonvulzív terápia hatására görcsroham azonnal megszűnt. Kiterjesztett laboratóriumi vizsgálatok a hypocalcaemia hátterében hypoparathyreosist mutattak, amit az ismételt parathormonszint-mérések igazoltak (szérum-PTH <16 ng/l). Elhúzódó hypocalcaemiája csak orálisan adott aktív D-vitamin-analóg, ill. kalciumszubsztitúciós terápia hatására rendeződött hosszú távon. További részletes fizikális, immunológiai, illetve képalkotó vizsgálatokkal DiGeorge-szindrómára utaló kóros elváltozást nem tudtunk kimutatni. Ennek ellenére a citogenetikai vizsgálat, melyet a DiGeorge-szindróma kimutatására használt D22S75 markerrel kiegészített FISH teszttel végeztünk, a 22q11.2 régió heterozigóta mikrodelecióját mutatta.

Az általunk bemutatott eset felhívja a figyelmet arra, hogy izolált hypoparathyreosis okozta hypocalcaemia esetén is indokolt DiGeorge-szindróma irányában a citogenetikai vizsgálat.



## A DEHIDROEPIANDROSZTERON MINT ANTIOXIDÁNS

*Békési Gábor, Tulassay Zsolt, Fehér János, Székács Béla, Gergics Péter, Rácz Károly*

*Semmelweis Egyetem, AOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

Az életkor előrehaladtával a dehidroepiandroszteronnak (DHEA) és szulfátjának (DHEAS) szérumszintje mindkét nemben szignifikáns módon csökken. Több, főleg idősebb korban gyakoribbá váló és legalábbis részben szabad gyökös mechanizmusú megbetegedés kapcsán merült már fel eddig az antioxidáns hatású szteroidok csökkenő mennyiségének esetleges patogenetikai szerepe. Felvetődik tehát a kérdés, vajon indokolható-e a DHEA-nak hormonpótló szerként való alkalmazása az idősebb populáció körében. Munkánk célja annak vizsgálata volt, hogy a DHEA ismert kedvező hatásain túl bizonyos egyéb szteroidokhoz hasonlóan szintén rendelkezik-e antioxidáns tulajdonságokkal is.

Kísérleti modellként humán neutrofil granulocytákat használtunk, amelyek a szervezetben zajló szabadgyök-képződés legfontosabb forrásai közé tartoznak. Egészséges önkéntesek izolált sejtjeit inkubáltuk  $10^{-5}$  M koncentrációjú DHEAS- és DHEA-oldattal, majd 2 óra elteltével a szuperoxidanion-képződést a minták optikai denzitás változását vizsgálva, fotometriás úton mértük. A neutrofilek DHEA-nal és DHEAS-tal történt inkubálása után az oldatokban a szuperoxidanion-felszabadulás a kontrollmintákhoz viszonyítva szignifikánsan csökkent.

A kapott eredmények értelmében az említett gyenge androgének csökkentik a szabadgyök-képződést, ilyenformán antioxidáns hatású vegyületeknek tekinthetők, tehát a jövőben lehet szerepük a szabad gyökök által mediált kórfolyamatokkal szembeni küzdelemben.

## AZ EMINENTIA MEDIANA – NUCLEUS ARCUATUS RÉGIÓJÁBAN A TIROZIN-HIDROXILÁZ ENZIM FOSZFORILÁCIÓJA/AKTIVÁLÓDÁSA ÖSSZEFÜGGÉST MUTAT A HIPOPHYSIS PROLAKTINELVÁLASZTÁSÁVAL

*Bodnár Ibolya, Hechtl Dániel, Oláh Márk, Nagy György*

*MTA-Semmelweis Egyetem, Neuromorfológiai és Neuroendokrin Kutatócsoport, Budapest*

A mediobasalis hypothalamusban termelődő dopamin (DA), a hypophysis elülső lebenyében termelődő prolaktin (PRL) elválasztásának fő fiziológiai szabályozója. A neuroendokrin DAerg (NEDA) neuronok az eminentia mediana (EM) külső rétegében, illetve a hypophys közti-hátsó lebenyében végződnek. A DA bioszintézisének sebességét meghatározó lépés az L-DOPA képződése tirozinból, melyet a tirozin-hidroxiláz (TH) enzim katalizál. A TH katalitikus aktiválásának feltétele a 40. pozícióban lévő szerin aminosav foszforilációja. Kísérleteinkben arra kerestünk választ, hogy a PRL-elválasztás két fő fiziológias stimulusa, a szoptatás, amikor plazma PRL-szintje emelkedett, illetve az anyaállatok elválasztása a kölyköktől, amikor a PRL nagyon alacsony szintre esik, befolyásolja-e a TH-foszforilációt az EM-nucleus arcuatus régióban.

Natív, illetve foszforilált (40ser) TH-t (pTH) jelölő antitesteket használtunk a katalitikusan aktív és inaktív enzim eloszlásának vizsgálatára folyamatosan szoptató, 4 illetve 24 órára a kölykeiktől elválasztott anyákból, ovariectomizált (OVX) nőstényekből, valamint hím állatokból nyert szövetmintákon.

Hímekben és OVX nőstényekben intenzíven festődő TH és pTH immunopozitív sejtek találhatóak a nucleus arcuatus középső szintjében és erős rostfestés látható az EM külső rétegében. Folyamatosan szoptató anyákból nem találtunk pTH immunoreaktív sejtet, illetve rostot ugyanezen régiókban. Ezzel szemben a 4 órás elválasztás után erős immunoreaktivitás figyelhető meg az EM külső rétegében, a 24 órára elválasztott anyákból pedig már számos pTH immunopozitív sejt is látható a nucleus arcuatus területén.

Eredményeink arra utalnak, hogy a TH aktiválódása az EM-nucleus arcuatus területén szoros összefüggésben van a hypophys PRL-ürítésének mértékével (OTKA K68170 és ETT 177/2006).

# EXTRAMEDULLÁRIS VÉRKÉPZÉST MUTATÓ MELLÉKVESEKÉREG-ADENOMA

Boyle Belema,<sup>1</sup> Zalatnay Attila,<sup>2</sup> Kiss Róbert,<sup>1</sup> Balogh-Klimaj Katalin,<sup>1</sup> Bertalan Rita,<sup>1</sup> Butz Henriett,<sup>1</sup> Gláz Edit,<sup>1</sup> Szappanos Ágnes,<sup>1</sup> Patócs Attila,<sup>3</sup> Rácz Károly<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika,<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,<sup>2</sup> MTA-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest<sup>3</sup>

**Esetismertetés:** A 33 éves nőbetegnél akut pancreatitis miatt végzett képalkotó vizsgálat a jobb mellékvese-régióban 8×3×3,2 cm-es képletet mutatott ki, a máj és a lép normális volt. Cushing-szindróma klinikai tünetei hiányoztak, de a hormonvizsgálatok a napszaki plazmakortizol-ritmus megszűnését, kis adag dexametazonnal nem szupprimálható plazmakortizol-szintet és szupprimált plazma-ACTH-szintet igazoltak. A plazma prolaktinszintje, a hypophysis-pajzsmirigy és a hypophysis-gonád tengelyek működése normális volt. A rutin laboratóriumi vizsgálatok enyhén megnövekedett vörösvérsejtszámon kívül egyéb eltérést nem mutattak. A hypophysis képalkotó vizsgálata suprasellarisan terjedő, 15×16 mm-es hypophysisdaganatot talált. A mellékvese-daganat és a hypophys-adenoma társulása az 1-es típusú multiplex endokrin neoplázia atípusos formájának gyanúját vetette fel, de a MEN1 gén kódoló exonjainak mutációanalízise nem igazolt betegségkötő mutációt. Idegsebészeti konzultációt követően a jobb mellékvese elváltozását laparoszkópos műtéttel eltávolították.

**Szövettani diagnózis:** A mellékvese-elváltozás hisztokémiai vizsgálattal mellékvesekéreg-adenomának bizonyult. A daganat belsejében csontos metapláziát találtak, abortív csontgerendákkal, szabályos velőűrökkel és reguláris vérképzéssel.

**Nyomonkövetés:** A műtét után hypoadrenia tünetei miatt a beteg glukokortikoid-pótlásban részesült, a korábban mérsékeltelen emelkedett vörösvértestszáma normálissá vált. A hypophysis-adenoma miatt később transzphenoidalis hypophysisműtétet végeztek.

**Összefoglalás:** az extramedulláris vérképzés legtöbbször hematológiai megbetegedésekben fordul elő; a típusos extramedulláris vérképzést mutató szervek a máj, lép, vese, tüdő és a pleura. Esetünkben a csontos metaplázia talaján jelentkező extramedulláris vérképzés ritka lokalizációját mutatjuk be. A ritka eset további érdekessége, hogy az extramedulláris vérképzést mutató, véletlenszerűen felfedezett mellékvesekéreg-adenoma szubklinikai Cushing-szindrómával társult.

## KOMPLEX GENOMIKAI VIZSGÁLÓMÓDSZEREK ALKALMAZÁSA A TUMORSZUPPRESSZOR GÉN POSZTTRANZKRIPCIÓS EXPRESSZIÓJÁT CÉLZŐ MRNS-KUTATÁSBAN

Butz Henriett,<sup>1</sup> Likó István,<sup>2</sup> Boyle Belema,<sup>1</sup> Czirják Sándor,<sup>3</sup> Igaz Péter,<sup>1</sup> Rácz Károly,<sup>1</sup> Patócs Attila<sup>4</sup>

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest,<sup>1</sup> Richter Gedeon Zrt., Budapest,<sup>2</sup> Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest,<sup>3</sup> MTA-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest<sup>4</sup>

**Bevezetés:** A mikroRNS-ek (miR) 16–29 nukleotidból álló, fehérjét nem kódoló RNS-molekulák, amelyek az ún. RNS-interferencia révén szabályozzák a géntranszlációt. Fontos szerepük van a sejtproliferáció, differenciálódás, celluláris jelátvitel, sejthalál és karcinogenezis szabályozásában.

**Célkitűzésünk:** Vizsgálati protokoll kidolgozása és validálása a tumorszuppresszor gének poszttranszkripciós expresszióját célzó miR-ek kimutatására. A miR-ek kutatása két irányból indulhat ki: ismert gének esetén a target messengerRNS-t (mRNS) célzó miR-ek azonosítása, illetve egy adott miR-hez a megfelelő cél-gént kódoló mRNS kimutatása. Vizsgálatunkban a két módszert együttesen alkalmaztuk. Modellként a hypophysis-adenomák kialakulásában korábban megismert géneket és ezek mRNS-eit célzó miR-eket vizsgáltuk bioinformatikai és molekuláris biológiai módszerekkel.

**Módszerek:** Genomikai in silico kutatással komplex patomechanizmus elemzést végeztünk, amelynek kiindulópontjaként a már korábban ismert, a daganatok kialakulásában szerepet játszó gének szolgáltak. Specifikus kereső algoritmusokat használva azonosítottuk a gének mRNS-eit célzó miR-eket, majd hypophysisdaganat-mintákból

teljes (egyidejűleg 360 különböző) miR-expressziós profilt készítettünk kvantitatív real-time PCR segítségével (TLDA-kártya).

**Eredmények:** A teljes miR-expressziós profil vizsgálattal 38 miR-t azonosítottunk, amelyek az egészséges kontrolszövetben kifejeződtek, de a hypophysis-adenomában nem. További 12 miR az adenomában expresszáldott, de a normális hypophysisben nem. Végül további 64 miR expressziója mind a normális hypophysisben, mind hypophysis-adenomákban kimutatható volt, de a kétféle szövetben az expresszió különbsége meghaladta a 2,5-szöröst. A miR-expressziós adatokat és a genomikai in silico kutatási eredményeket összesítve 19 miR-t találtunk, amelyek expressziója jelentősen eltért az ép és a daganatos szövet között. Az eredmények validálását jelenleg végezzük.

**Következtetés:** A miR-kutatás jelentősége egyelőre csak becsülhető, azonban fontosságát jelzi, hogy a posztranszkripció expressziót a gének mintegy 30–50%-ában miR-ek szabályozzák. A vizsgálati eredmények független mintákon történő validálása segíthet abban, hogy megtaláljuk és jellemezzük azokat a miR-eket, amelyek valóban szerepet játszanak a betegségek kialakulásában.

## AZ ENDOGÉN ELEKTROMÁGNESES MEZŐ HATÁSA A SZÉRUMALBUMIN STRUKTURÁLIS FLEXIBILITÁSÁRA

*Csiki Gábor, Lednyiczky Gábor, Zhalko-Tytarenko, Olga, Pfeifenróth Anna*

*Hippocampus Intézet, Budapest*

Jól ismert, hogy a fehérjemolekulák strukturális flexibilitása lényegesen befolyásolja a ligandok és receptorok közti affinitását, és a receptor-ligand kötés energiáját. Ez a jelenség a strukturális flexibilitásukban eltérő hasonló proteinmolekulák funkcionális eltérését szintén magyarázza. A szérumalbumin különböző gyógyszerek vivőanyaga a vérben, mivel megvan a képessége térstruktúra-váltásra (üreges szerkezet), így megkötni a gyógyszermolekulákat. A szérumalbumint ez a sajátossága teszi alkalmassá arra, hogy üregeges struktúrákat képezve illeszkedjék a különböző gyógyszermolekulákhoz. A tumoros betegekben a kis molekulású proteinek (onkoproteinek) expresszáldnak a vérben, melyek komplexet alkotnak a szérumalbuminnal, így csökkentve azok strukturális flexibilitását, és ezzel károsítva a ligand/protein komplex képződésének lehetőségét a target gyógyszerrel.

Az élő szervezetben generált endogén elektromágneses mező szabályozó szerepű, ami a szérumalbumin funkcióit károsító stimulusokat ellensúlyozza. Malignus tumoros betegekben vizsgáltuk az endogén EMF hatásait a szérumalbumin strukturális flexibilitására.

A szérumalbumin emlőtumoros betegek véréből származik. A szérumalbumin-molekula különböző konformációs állapotainak mennyiségét ( $\alpha$ -helikális,  $\beta$ -sheets, és random coil képződés) úgy határoztuk meg, hogy az IR-tartományban mért amidkötések mennyiségét kalkuláltuk az eltérő struktúrákhoz képest. A kapott eredmények igazolják az extrém gyenge intenzitású endogén EMF hatását a strukturális flexibilitásra, sőt a szérumalbumin-funkcióra is.

## A HYPERPARATHYREOSISOS, RECIDÍV KALCIUM- OXALÁTOS VESEKÖVES BETEGEK NÉHÁNY SAJÁTOS SÁGA A CSONTANYAGCSERE TÜKRÉBEN

*Csupor Emöke,<sup>1</sup> Szűcs János,<sup>2</sup> Ferencz Viktória,<sup>2</sup> Mészáros Szilvia,<sup>2</sup> Tóth Edit,<sup>3</sup> Ács T. Bence,<sup>4</sup> Horváth Csaba<sup>2</sup>*

*Budavári Önkormányzat Eü. Szolgálat Osteoporosis Centrum, Budapest,<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, I. Belklinika, Budapest,<sup>2</sup> Flór Ferenc Kórház Reumatológiai Osztály, Kistarcsa,<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest<sup>4</sup>*

A hypercalciuriás, recidív, kalcium-oxalátos vesekövesség előfordulása primer hyperparathyreosisra (pHPT) jellemző, míg nem pHPT-ban a hypercalciuriás, recidív, kalcium-oxalátos vesekövesség velejárója a szekun-

der hyperparathyreosis. Vizsgálataink arra irányultak, hogy összehasonlítsuk a magas parathormon (PTH)-koncentrációval járó, különböző etiológiájú, recidív, kalcium-oxalátos veseköves betegek csontanyagcseréjét. 204 hyperparathyreosisos beteget vizsgáltunk, 136 betegnél volt pHPT, közülük 68 beteg veseköves posztmenopauzás nő (átlagéletkor:  $54,9 \pm 1,6$  év) volt. Szekunder hyperparathyreosis igazolódott 68 recidív, kalcium-oxalátos veseköves betegnél (átlagéletkor:  $55,13 \pm 1,7$  év). A kórelőzményben felmértük a csonttörések előfordulását, megmértük az ásványi csonttömeget (törzsi csontokon kétfotonos, végtagsontokon egyfotonos abszorpciometriával), kvantitatív ultrahangos méréseket végeztünk (a sarokcsonton és a kéz proximális ujjpercein), továbbá meghatároztuk a kalciumháztartás néhány laboratóriumi jellemzőjét. A statisztikai számításokhoz SPSS10.0 programot használtuk.

A két vizsgált csoportban különbség ( $p < 0,05$ ) mutatkozott: a csont ásványianyag-tartalmában az alkaron, a L2-4 régióban, a laborparaméterekben (Se Ca, P, ALP, PTH, OC, húgysav, 24 órás vizelet Ca-, P-ürítésben), nem volt különbség: a csont ultrahangos paramétereiben, a  $\beta$ -CrossLaps, 25-OH-kalciferol értékében és a csonttörés előfordulásában.

A parathormontermelés mértéke primer és szekunder hyperparathyreosisban, a hypercalciuriás recidív, kalcium-oxalátos veseköves betegeknek a csontok szerkezetét, rugalmasságát, a csonttörések előfordulását nem befolyásolta.

## CUSHING-SZINDRÓMÁT OKOZÓ HYPOPHYSIS-CARCINOMA ESETE – PATOLÓGIA

*Eivind, Carlsen,<sup>1</sup> Kovács Gábor László,<sup>2</sup> Kovács László,<sup>2</sup> Görömbey Zoltán,<sup>2</sup> Hubina Erika,<sup>2</sup> Szabolcs István,<sup>2</sup> Nagy Pál,<sup>3</sup> Czirják Sándor,<sup>4</sup> Hanzély Zoltán,<sup>4</sup> Jordan, Suzanne,<sup>1</sup> Saadia, Ali,<sup>1</sup> Kovács Kálmán,<sup>6</sup> Korbonits Márta,<sup>1</sup> Góth Miklós<sup>2</sup>*

*Dept. of Endocrinology, Barts and the London Medical School, London,<sup>1</sup> Állami Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály, Endokrin Részleg, Budapest,<sup>2</sup> Uzsoki utcai Kórház, Patológiai Osztály, Budapest,<sup>3</sup> Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest,<sup>4</sup> Clinic and Institute for Nuclear Medicine, University Hospital, Basel,<sup>5</sup> Dept. of Laboratory Medicine, Div. of Pathology, St. Michael's Hospital, Toronto<sup>6</sup>*

Egy fiatal nőbeteg kortikotrop macroadenomáját követtük 14 éven át, aki 8 hypophysisműtéten, egy extracranialis és egy SMART irradiáción, bilaterális adrenalectomián és <sup>90</sup>Y-DOTATOC terápián esett át, és nyaki nyirokcsomó-, máj- és orbitametasztázisok következtében meghalt. A korábbi műtétek és az autopsziás minták szisztematikus elemzésével arra kerestük a választ, hogy de novo carcinomával, vagy az adenoma transzformálódásával állunk-e szemben. Az 1995-ös első műtéti szövettani minta két különböző ACTH-pozitív daganatos sejtvonalat mutatott. Az akkor domináns sejttípus (I.) poligonális sejteiben a sejtmagok sötétek és homogének voltak. A szintén jelen lévő második sejtvonal (II.) sejteinek világosabb citoplazmája és viszonylag nagyobb, granulált kromatint és szabálytalan nucleolust tartalmazó sejtmagja volt. A dura matert infiltráló sejtek 15%-a Ki67- és 75%-a p27-festődést mutatott. A 2002-ben eltávolított daganatban ugyancsak a I. sejtek fordultak elő nagyobb számban (Ki67 5%, p27 20%). A 2005-ös, utolsó műtét mintáiban citoplazmatikus perinukleáris kondenzáció és Crooke-féle hialinlerakódásra emlékeztető eltérések voltak láthatóak. A I. és II. sejtek a korábbiakkal hasonló arányban fordultak elő (Ki67 5%). A nyirokcsomó-metasztázisban I. és II. sejtek, a májban zömében I. sejtek voltak kimutathatók változatos ACTH-festődéssel és egyes metasztatikus csomóban Crooke-féle hialinnal (Ki67 25%, p27 15%). A retrospektíve végigkövetett szövettani mintákban észlelt emelkedő Ki67-index és csökkenő p27-festés, valamint a kombinált kezelés hatástalansága alapján ebben az esetben de novo hypophysis-carcinoma feltételezhető. (OTKA K68660)

# ANTI-CD20 ANTITEST KEZELÉS ENDOKRIN ORBITOPATHIÁBAN

*Erdei Annamária, Bodor Miklós, Boda Judit, Leövey András, Nagy V. Endre*

*Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, I. Belklinika, Endokrinológia Tanszék, Debrecen*

Az endokrin orbitopathia kezelése során gyakran észleljük a hagyományos terápia nem megfelelő hatékonyságát. Az anti-CD20 antitest terápiát eredetileg B-sejtes non-Hodgkin-lymphomák kezelésére fejlesztették ki, de az elmúlt években számos autoimmun betegség (SLE, RA, vasculitisek, immuncytopeniák) esetén sikerrel alkalmazták. Kis esetszámú külföldi vizsgálatok során Graves–Basedow-kórban és endokrin orbitopathiában szenvedő betegeknek is kedvező eredményeket értek el anti-CD20 kezeléssel.

Vizsgálatunkban egy 50 éves Graves–Basedow-kórban, valamint súlyos, hagyományos kezelésre nem reagáló endokrin orbitopathiában szenvedő nőbetegnél alkalmaztunk rituximabkezelést. A beteg orbitopathiája miatt megelőzően nagy dózisu szteroidkezelésben és retrobulbaris irradiációban részesült. 2006. decemberben kezdtük el az anti-CD20 terápiát, összesen négy alkalommal, hetente egyszer adtunk rituximabinfúziót 375 mg/m<sup>2</sup> dózisban.

A kezelés előtt, majd 3 hónap és egy év múlva elvégzett kontrollvizsgálatok (orbita-SPECT, orbita-MRI, klinikai aktivitás, TRAK) az orbitopathia jelentős javulását mutatták. A hyperthyreosisos beteg thyreostaticum adása nélkül euthyreoiddá vált. A kezelés során mellékhatást nem észleltünk.

Hazánkban elsőként alkalmaztunk anti-CD20 antitest kezelést endokrin orbitopathiában. Irodalmi adatokkal összehasonlítva kedvezőbb eredményt kaptunk, amit az eltérő terápiás protokollal magyarázunk.

## ELTÉRÉSEK EGYES NÖVEKEDÉSI FAKTOROK ÉS IMMUNMEDIÁTOROK EXPRESSZIÓJÁBAN MELLÉKVESEKÉREG-DAGANATOKBAN

*Farkas Roland,<sup>1</sup> Kövesdi Katalin,<sup>1</sup> Szabó Péter M.,<sup>1</sup> Tömböl Zsófia,<sup>1</sup> Wiener Zoltán,<sup>2</sup> Horányi János,<sup>3</sup> Tölgyesi Gergely,<sup>2</sup> Falus András,<sup>2</sup> Rácz Károly,<sup>1</sup> Igaz Péter<sup>1</sup>*

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika,<sup>1</sup> Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet,<sup>2</sup> I. Sebészeti Klinika,<sup>3</sup> Budapest*

**Bevezetés:** A mellékvese sporadikus daganatai gyakoriak, patogenezisük ugyanakkor kevésbé tisztázott. Közismert, hogy a mellékvese az immun-neuroendokrin interakciók kitértetett szerve és az utóbbi évek kutatásai arra is fényt derítettek, hogy egyes immunmediátorok a mellékvesekéreg-sejtek hormontermelését, proliferációját és apoptózisát befolyásolni képesek. Mindezek alapján felmerülhet, hogy a citokinek és gyulladási mediátorok a mellékvesekéreg daganatainak patogenezisében is szerepet játszhatnak.

**Módszerek:** Munkánkban 1500 gén egyidejű vizsgálatára alkalmas microarray módszerrel tanulmányoztuk egészséges mellékvesekéreg-szövetek, hormonálisan inaktív daganatok, Cushing- és Conn-adenomák, valamint malignus mellékvesekéreg-carcinomák génexpressziós mintázatát a citokinek és növekedési faktorok kifejeződésére összpontosítva. A szignifikáns különbségek validálására real-time RT-PCR-t használtunk.

**Eredmények:** A microarray vizsgálat 70 gént jelölt ki, amelyek expressziója szignifikáns eltéréseket mutatott. További vizsgálatainkhoz a fibroblaszt növekedési faktor 11-et (FGF11), a fibroblaszt növekedési faktor receptor 1-et (FGFR1), az interleukin-17-et, annak egyik receptorát, az interleukin-17-receptor-bétát (IL-17RB), illetve a Toll-like receptor 4-et (TLR4) választottuk ki. Eredményeink szerint az FGF11 expressziója szignifikánsan magasabb a hormonálisan inaktív adenomákban a többi vizsgált csoporthoz képest, és a FGFR1 expressziója szintén magasabbnak mutatkozott ebben a csoportban. Az IL-17R és a TLR4 expressziója Cushing-adenomákban szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult.

**Következtetés:** Eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy a vizsgált citokinek, növekedési faktorok és receptorok esetleg szerepet játszhatnak a mellékvesekéreg-daganatok patogenezisében.

# A GENETIKAI TANÁCSADÁS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Fekete György

Semmelweis Egyetem, AOK, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A genetikai tanácsadás összetett kommunikációs folyamat, mely a beteg és családtagjai számára a vizsgált öröklődő (ill. genetikai mechanizmusokkal összefüggő) kórkép diagnózisával, azonosításával, prognózisának, ismétlődési kockázatának megállapításával és megelőzésével foglalkozik. Az Európa 38 országára kiterjedő, közelmúltban elvégzett adatgyűjtés szerint jelenleg nincs a genetikai tanácsadásnak törvényi szabályozása, azonban e tevékenység a legtöbb helyen pontos irányelvek szerint történik. Aktuális cél a genetikai vizsgálatot megelőző és azt követő tanácsadás egységes ajánlása, a speciálisan képzett tanácsadó szakemberek biztosítása, a citogenetikai, biokémiai és molekuláris genetikai módszerek elvárható színvonalának előírása, a minőségellenőrzés elveinek harmonizálása. Az utóbbi években kiemelt figyelem kíséri a tanácsadással kapcsolatos etikai elvek kialakítását és betartását, különösen a gyermekekkel kapcsolatos genetikai és szűrővizsgálatok, valamint a prediktív és a preszimptomás genetikai tesztelés vonatkozásában. Az egyre bővülő és a génmutációk pontos kimutatását biztosító módszerek különösen a családi halmozódású rosszindulatú daganatos kórképek korai felismerésében kínálnak új lehetőségeket. Világszerte tudatosan törekednek a háziorvosok, szakorvosok és az egészségügyi szakszemélyzet genetikai és a tanácsadással kapcsolatos ismereteinek bővítésére, a rendszeres továbbképzésre.

Az előadás endokrinológiai betegségek példáival is igyekszik bemutatni a fenotípuselemzésen alapuló korszerű genetikai tanácsadás gyakorlati lehetőségeit és korlátait.

## A SZÉRUM-KROMOGRANIN-A DIAGNOSZTIKAI ÉRTÉKE MELLÉKVESE-INCIDENTALOMÁS BETEGEKBEN

Feldman Karolina,<sup>1</sup> Sereg Márta,<sup>1</sup> Kaszper Éva,<sup>1</sup> Szappanos Ágnes,<sup>1</sup> Patócs Attila,<sup>2</sup> Horányi János,<sup>3</sup> Tóth Miklós,<sup>1</sup> Rácz Károly<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika,<sup>1</sup> MTA-Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport,<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, I. Sebészeti Klinika,<sup>3</sup> Budapest

**Bevezetés:** A szérum-kromogranin-A (CgA) vizsgálata új lehetőséget jelent a neuroendokrin daganatok és a phaeochromocytoma diagnosztikájában. Magasabb szérum-CgA-szintet hormonálisan inaktív mellékvesekéreg-adenomás betegekben is megfigyelték, melynek oka nem ismert. Hormonálisan inaktív mellékvesekéreg-adenomás betegekben nagy gyakorisággal fordulnak elő a veseműködés romlását okozó társbetegségek (metabolikus zavarok, hypertonia). Ismert, hogy veseelégtelen betegekben a szérum CgA-szintje magasabb.

**Célkitűzés:** Munkánkban mellékvese-incidentalomás betegekben a kromogranin-A diagnosztikai értékét, valamint hormonálisan inaktív betegekben a szérum-CgA-szintek és a szérum kreatinin-, ill. GFR-értéke közötti lehetséges összefüggéseket vizsgáltuk.

**Eredmények:** A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján kezelt 11 szövettanilag igazolt phaeochromocytomás (7 öröklött, 4 sporadikus), 3 mellékvesekéreg-carcinomás, 3 mellékvese-metasztázisos, 8 kéregadenomás és 83 hormonálisan inaktív kéregadenomás beteg adatait elemeztük. Phaeochromocytomás betegekben a CgA átlaga 619,7 (69,4–1200) ng/ml volt, 2 beteg CgA-értéke a referenciatartományon belül volt (19,4–98,1 ng/ml) esett. A CgA átlaga a mellékvesekéreg-carcinomás betegekben 29 (6,1–69,9) ng/ml, a mellékvese-metasztázisos betegek körében 102,7 (56,6–125,8) ng/ml, míg a mellékvesekéreg-adenomás betegekben 57,3 (8,3–195,6) ng/ml volt. Phaeochromocytomás betegekben a CgA szignifikánsan magasabb volt, mint a többi csoportban ( $p < 0,05$ ). 83 hormonálisan inaktív kéregadenomás betegben a szérumkreatinin, ill. GFR átlaga 78,7 (53–127)  $\mu\text{mol/l}$ , ill. 96,8 (34,5–185,6) ml/perc volt. Szignifikáns korrelációt találtunk a CgA és az életkor ( $p < 0,0001$ ,  $r = 0,5$ ), valamint a CgA és a tumorátmérő ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,27$ ) között. A szérum CgA- és GFR-értéke között szignifikáns negatív korrelációt észleltünk ( $p < 0,0001$ ,  $r = -0,42$ ).

**Következtetés:** Magas CgA-érték phaeochromocytomára specifikus, szenzitivitása 82%. Hormonálisan inaktív kéregadenomás betegekben a csökkent GFR-nek szerepe lehet a szérum CgA-szintjének növekedésében.

# A VON HIPPEL-LINDAU-SZINDRÓMA HÁTTERÉBEN ÁLLÓ VHL GÉN MUTÁCIÓK VIZSGÁLATÁNAK TÍZÉVES TAPASZTALATAI

Gergics Péter,<sup>1</sup> Patócs Attila,<sup>1</sup> Tóth Miklós,<sup>1</sup> Szücs Nikolette,<sup>1</sup> Balogh-Klimaj Katalin,<sup>1</sup> Fazakas Ferenc,<sup>2</sup> Gláz Edit,<sup>1</sup> Rác Károly<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest,<sup>1</sup> Debreceni Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, Debrecen<sup>2</sup>

A von Hippel-Lindau (VHL)-szindróma ritka, autoszomális, domináns módon öröklődő tumorszindróma, melynek hátterében a vhl tumorszuppresszor gén eltérései állnak. A szindrómára a retina és a központi idegrendszeri haemangioblastoma, világossejtes veserák, phaeochromocytoma (PHEO), valamint számos szervben cysták és egyes benignus daganatok előfordulása jellemző. A PHEO jelenlététől függően két altípust különböztetünk meg, az 1. típusban nem fordul elő, míg a 2. típusban a PHEO megjelenése a klinikai képhez tartozik. A VHL 2C altípusban a PHEO az egyetlen manifesztáció. A tumorszuppresszor génekhez hasonlóan a vhl gén esetén is a tumorképződéshez a gén mindkét alléljának inaktivációja szükséges (Knudson-féle kettős sérülés hipotézis). A vhl gén betegségkötő mutációi a gén teljes területén előfordulnak. Bár ismert néhány genotípus-fenotípus összefüggés, a legtöbb VHL-szindrómás családban a klinikai kép nagyon eltérő.

Munkánkban bemutatjuk a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján VHL-szindróma miatt 1998–2008 között vizsgált, illetve ugyanezen időszak alatt látszólag sporadikus PHEO (ASP) miatt kezelt betegekben a vhl gén mutációanalízisének eredményeit és a genotípus-fenotípus összefüggéseket.

Osszesen 7, klinikailag VHL-szindrómában szenvedő család 35 tagját és 37 egymással rokoni kapcsolatban nem álló ASP-ban szenvedő egyént vizsgáltunk. A 7 VHL-es családból 6 esetben találtunk betegségkötő vhl gén eltérést (S80I, L158V és R167Q misszensz mutáció, R161X nonszensz mutáció, két esetben nagy deléciót), míg PHEO-s betegben 3 esetben mutattunk ki vhl gén mutációt (L63P, Y156C és R167G misszensz mutációk). Egy VHL-szindrómás családban a betegséggel nem szegregálódó, P25L polimorfizmust is azonosítottuk. Fehérjerövidüléssel, illetve fehérjevesztéssel járó eltéréseket csak VHL-szindrómában észleltünk, míg PHEO-s betegekben csak aminosavcserével járó misszensz mutáció fordult elő.

Eredményeink alapján VHL-szindrómában a betegség hátterében álló géndefektus az esetek >90%-ában igazolható, míg látszólag sporadikus PHEO-s betegben a vhl gén eltérései lényegesen ritkábban, az esetek mindössze 7–8%-ában mutathatók ki.

## AZ ACROMEGALIA SZOMATOSZTATIN- (SS-) ANALÓGGAL VALÓ KEZELÉSE

Góth Miklós

Állami Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály, Endokrin Szakprofil, Budapest

Acromegáliában az SS-analóg-kezelés indikációi:

1. a beteg elutasítja a műtétet, vagy a műtét kontraindikált;
2. macroadenoma esetén, ha a daganat invazív, vagy extrasellarisan, de nem suprasellarisan terjed (nincs látáskárosodás), ilyen esetekben a hypophysis rendszeres MRI-kontrollvizsgálata szükséges (a remisszió esélye alacsony). A műtét helyett végzett SS-analóg-kezelés éveken át tart, a kezelés célja a növekedési hormon (GH)/inzulinszerű növekedési faktor-I-szintek „normalizálása”, a tumor kontrollja-megkisebbitése;
3. „primer” sugárkezelést megelőzően;
4. családtervezés előtt álló személyeknél a műtéttel vagy irradációval együtt járó centrális hypogonadismus veszélyes miatt; a terhesség alatti kezelés kontraindikált;
5. MRI-vizsgálattal nem egyértelműen kimutatható hypophysisdaganat esetében;
6. egyéb kezelésre (sebészi, dopamin-agonista) nem megfelelően reagáló betegeknek;
7. részleges daganatreszekció esetén elsősorban akkor javasolt SS-analóg adása, ha a második műtéttől sem várható jobb eredmény (laterális irányú tumorterjedés);
8. műtétet követő radioterápia hatásának kifejlődéséig 6–18 hónapon át; az SS-analóg-kezelés időszakos megvonását követően ellenőrizni kell a GH-tengely aktivitását,

9. preoperatív kezelésként, elsősorban invazív adenomáknál, súlyos kísérőbetegségek, metabolikus szövődmények fennállásakor, fokozott aneszteziológiai kockázat esetén. A műtét előtti kezelés időtartama 4–6 hónap. A kezelés céljai a GH-szekréció csökkentése, az acromegalia tüneteinek mérséklése és a beteg általános állapotának javítása a műtétre: a tumor lágyítása és/vagy megkisebbitése, a kardiovaszkuláris és aneszteziológiai kockázat, a műtéti szövődmények, a perioperatív morbiditás, mortalitás csökkentése, a légzési státus (lágyszövet-duzzanat, macroglossia, alvási apnoe) és a posztoperatív remissziós arány javítása, továbbá a műtét utáni hospitalizáció idejének csökkentése. (OTKA K68660)

## ENDOKRIN ORBITOPATHIA NAGY DÓZISÚ PULZATILIS SZTEROIDKEZELÉSÉVEL SZERZETT TAPASZTALATAINK

*Gulyás Erna oh., Rucz Károly, Nagy Zsuzsanna, Bódis Beáta, Nemes Orsolya, Keszthelyi Zsuzsanna, Bajnok László, Mezősi Emese*

*Pécsi Tudományegyetem, TE, OEKK, KK I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Osztály, Pécs*

Osztályunkon 2005. január 1. és 2007. december 31. között súlyos endokrin orbitopathia (EOP) miatt 22 beteg (nő/férfi=17/5, életkor: 41–65, átlag 50,7 év) részesült nagy dózisú pulzatilis szteroidkezelésben, hetente egy alkalommal 10×500 mg és 10×250 mg (összesen 7,5 g) Solu-Medrolt kaptak. Négy beteg kapott korábban radiojód-kezelést, hét betegnél a szteroidkezelést követően recidív hyperthyreosis, nagy struma vagy terápiaerezisztens EOP miatt near total thyreoidectomy történt. Retrospektíven értékeltük a kezelés eredményességét, mellékhatásait és összehasonlítottuk egy korábban alkalmazott terápiás protokollal, melynek során 45 beteg 4 héten keresztül heti 3 alkalommal 250 mg (összesen 3,0 g) Solu-Medrolt kapott (nő/férfi: 41/4, életkor: 25–67, átlag 44,2 év). A terápia hatékonyságát a NOSPECS és a Grussendorf-pontszám változása, illetve a további kezelés szükségessége alapján értékeltük. 17 betegnél (77%) a terápia hatékonysága megfelelő volt, 5 esetben (23%) a kezelés elhagyását követően észlelt romlás miatt retrobulbáris irradiáció, egy betegnél orbitadekompressziós műtét történt. Két betegnél inaktív stádiumban a későbbiekben korrekciós szemizomműtétre volt szükség. A kontroll betegcsoportban 32 beteg (71%) nem igényelt további ellátást, 10 betegnél a szteroidkúrát megismételték, 8 esetben pedig retrobulbáris irradiáció is történt. A hosszú protokollban kezelt betegek kiindulási stádiuma súlyosabb volt, a kezelés hatékonyságát illetően azonban a két protokoll között nem találtunk szignifikáns különbséget. A szteroidkezelés mindkét formája biztonságosnak bizonyult, súlyos mellékhatás nem fordult elő. Összefoglalva, a nagy dózisú pulzatilis szteroidkezelés elfogadható hatékonyságú és biztonságos terápia, de nem jelent optimális megoldást az EOP kezelésére.

## A PACAP ÁTMENETILEG EXPRESSZÁLÓDIK A HYPOPHYSIS MELLŐSŐ LEBENYÉBEN: IN SITU HIBRIDIZÁCIÓS ÉS CELL IMMUNOBLOT ASSAY (CIBA) TANULMÁNY

*Heinzlmann Andrea,<sup>1</sup> Kirilly Eszter,<sup>2</sup> Meltzer Kinga,<sup>3</sup> Szabó Enikő,<sup>1</sup> Akemichi Baba,<sup>4</sup> Hitoshi Hashimoto,<sup>4</sup> Köves Katalin<sup>1</sup>*

*Semmelweis Egyetem, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet,<sup>1</sup> Gyógyszerésztudományi Kar,<sup>2</sup> Anatómiai, Szövetani és Fejlődéstani Intézet és Magyar Tudományos Akadémia, Budapest<sup>3</sup> Osaka Egyetem, Gyógyszerésztani Intézet, Japán<sup>4</sup>*

A hypophysis adenilát-cikláz aktiváló polipeptidet (PACAP) 1989-ben izolálták Miyata és mtsai. PACAP részt vesz a gonadotrop hormon szekréciójának szabályozásában is. PACAP intracerebrovaszkuláris adása az LHRH release-t megelőző, ún. kritikus periódus előtt képes az LH surge-t gátolni és az ovulációt megakadályozni. Korábbi irodalmi adatokból ismert, hogy CIBA-val vizsgálva a hypophysis mellő lebenyében szintetizált és ürített PACAP mennyisége függ a nemtől, nőtény állatokban az ösztrosciklus stádiumától. RT-PCR technikával a PACAP-mRNS mennyiségének szignifikáns emelkedését írták le patkányok hypophysisének mellő lebenyében



proösztrosz késő estéjén. Kísérleteinkben elsőként mutattunk ki PACAP-mRNS-t hypophysis mellső lebenyében in situ hibridizációs módszerrel. 3-4 hónapos Sprague-Dawley hím és nőstény patkányokat használtunk. A nőstények közül csak azokat használtuk fel, amelyek legalább két egymást követő szabályos négynapos ösztroszciklust mutattak. Az állatokat a proösztrosz napján  $10^{00}$ ,  $16^{00}$ ,  $18^{00}$ ,  $20^{00}$  és  $22^{00}$  órákor áldoztuk fel. Az állatok egyik csoportjának mellső lebenyéből fagyasztott metszeteket készítettünk, amelyek in situ hibridizációs technikával kerültek feldolgozásra, a másik csoport állatainak mellső lebenyeiből sejtenyészetet készítettünk. A PACAP-mRNS-t expresszáló sejtek száma intakt hím és diösztroszos nőstény patkányokban elhanyagolható volt, proösztroszos nőstényekben  $10^{00}$  órákor enyhe emelkedést, majd  $16^{00}$ ,  $18^{00}$  órákor csökkenést mutatott. Amikor az állatokat  $20^{00}$  órákor áldoztuk fel, átmeneti, de jelentős emelkedés volt látható a PACAP-ot expresszáló sejtek számában, majd késő este ( $22^{00}$ ) ismét csökkent. A mellső lebeny sejtenyészetekben a PACAP-ot üritő és blotot formáló sejtek száma hasonló módon változott, mint a PACAP-mRNS-t expresszáló sejtek száma. Az in situ hibridizációs technikával, és CIBA-val kapott eredményeink alátámasztják azt a feltételezésünket, miszerint a hypophysis mellső lebenyben expresszált, szintetizált és üritett PACAP szerepet játszik az LH surge megszűnésében.

## HOL VAN A BIOLÓGIAILAG AKTÍV PROLAKTIN SZINTJÉNEK REFERENCIAÉRTÉKE?

Horváth Dóra,<sup>1</sup> Nagy Rita,<sup>1</sup> Toldy Erzsébet,<sup>2,3</sup> Lőcsei Zoltán,<sup>1</sup> Szabolcs István<sup>4</sup>

Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., Általános Belgyógyászati Osztály<sup>1</sup> és Központi Laboratórium,<sup>2</sup> Szombathely, PTE, ETK, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszék, Szombathelyi Képzési Központ,<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem és Állami Egészségügyi Központ, Budapest<sup>4</sup>

Hyperprolactinaemia (HPRL) esetén alapvető a biológiailag inaktív makroprolaktin (bbPRL) okozta álpozitívítás kizárása. Kevésbé ismert azonban, hogy az össz-prolaktin (TPRL) és a monomer PRL (mPRL) koncentrációaránya adott mintában mennyire módszerfüggő? A vizsgálat célja ennek tisztázása volt az ECLMAII (Roche) és CLMA (Abbott) módszerrel mért TPRL- és mPRL-szintek összehasonlításával.

**Módszer:** 98 ECLMAII szerint HPRL-s ( $>496$  IU/l) beteg PRL-szintjét mérték PEG-kezelés előtt és után, ezekből visszanyerési százalékot (PRL%) számoltak. 63 eset a klinikai adatok alapján besorolható volt aszerint, hogy a valódi HPRL valószínű (VSZ,  $N=38$ ) vagy elvethető (NVSZ,  $N=25$ ).

**Eredmények:** A két módszer között a TPRL-értékekben nem mutatkozott szignifikáns különbség, de a PEG-kezelést követően az ECLMAII-vel szignifikánsan ( $p<0,0001$ ) magasabb ( $797\pm544$  vs.  $708\pm500$  IU/l) PRL-szinteket kaptak. Ennek megfelelően a PRL% szignifikánsan ( $p<0,0001$ ) kisebb volt a CLMA módszerrel. A TPRL-értékeket a gyártók által definiált felső határérték (CLMA:  $<629$  IU/l) figyelembevételével 32%-ban kaptak ellentmondásos leletet. A PEG-kezelést követően 21%-ban mindkét módszerrel normalizálódott a PRL-szint, 39%-uk tényleges HPRL-s maradt. A fennmaradó 40%-ban az ECLMAII-vel enyhén emelkedett ( $598\pm75$  IU/l), míg a CLMA assay-vel normális PRL-szintek adódtak. PEG-kezelés után a VSZ-csoport PRL-koncentrációja mindkét módszerrel magasabb ( $p<0,02$ ) volt, mint a NVSZ-csoportban (ECLMAII:  $882\pm571$  vs.  $591\pm157$  IU/l; CLMA:  $785\pm521$  vs.  $527\pm129$  IU/l). A TPRL-szintek esetében szignifikáns ( $p<0,03$ ) eltérést, csak az ECLMAII módszerrel tapasztaltak.

**Következtetés:** A PEG-kezelést követő mPRL-koncentrációk módszerfüggő különbsége jelentős, hiszen terápia konzekvenciája van. Az eltérő módszerekkel mért biológiailag aktív PRL-értékek harmonizálást igényelnek. Ennek egyik módja az lehetne, ha a gyártók a TPRL-szintek referenciatartományát olyan egészséges populáción határoznák meg, akiknél a macroprolactinaemia kizárása (PRL%:  $>50$ ) megtörtént.

# SZEMLELETVÁLTÁS A TSH-RECEPTOR ELLENI AUTOANTITESTEKET KIMUTATÓ MÓDSZEREKBE

Horváth Dóra,<sup>1</sup> Nagy Rita,<sup>1</sup> Lőcsei Zoltán,<sup>1</sup> Toldy Erzsébet,<sup>2,3</sup> Szabolcs István,<sup>4</sup> Rác Károly<sup>5</sup>

Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., Általános Belgyógyászati Osztály<sup>1</sup> és Központi Laboratórium,<sup>2</sup> Szombathely, PTE, ETK, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszék, Szombathelyi Képzési Központ,<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem, ETK és Állami Egészségügyi Központ, Budapest,<sup>4</sup> Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest<sup>5</sup>

A TSH-receptor (TSHR) elleni autoantitest (TRAb) szintje ismerete differenciáldiagnosztikai jelentőségű Graves-Basedow-kór (GB) igazolására, illetve segíti a disszeminált autonómia és a GB elkülönítését, továbbá a GB-betegek terápia-monitorozásában is nagy jelentőségű. Napjainkig azt tartották, hogy a TRAb kimutatására a legjobb klinikai relevanciája annak a radio-receptor (RRA; BRAHMS) assay-nek van, amelyben humán rekombináns TSH-receptort és izotóppal jelölt TSH-t alkalmaznak. Időközben hazánkban is megjelent egy új, nem izotópjelölésű, teljesen automatizált alternatív technika (ECLIA, Roche), amely sertés TSH-receptort és a jelöléshez két monoklonális antitestet alkalmaz. Munkájuk célja az volt, hogy az ECLIA módszer eredményeit összevessék a már jól bevált referencia RRA-vel.

**Betegek:** a 43 eset ( $48 \pm 17$  év; 31 nő, 12 férfi) klinikai csoportosítását (euthyreoid kontroll: N=19; GB N=12, közülük 10 hyperthyreoid, 2 euthyreoid remisszióban; autoimmun thyreoiditis N=5; toxikus adenoma N=5) az anamnézis, hormonleletek, ultrahang, szcintigráfia alapján állították fel.

**Eredmények:** összességében a két módszerrel mért TRAb-szintek között kiváló korrelációt ( $r=0,96$ ;  $p<0,0001$ ) kaptak és a titerek között nem volt szignifikáns különbség. A nem kezelt GB-csoport mindkét módszerrel mért TRAb-szintje (RRA:  $9,5 \pm 11,6$  IU/l; ECLIA:  $9,9 \pm 13,4$  IU/l) szignifikánsan ( $p<0,01$ ) eltért mindhárom nem GB-ben szenvedő betegcsoporttól, viszont a remisszióban lévő GB-s betegektől (RRA:  $1,2 \pm 0,3$  IU/l; ECLIA:  $1,2 \pm 0,2$  IU/l) nem. Egyik módszerrel sem találtak álzó pozitív eredményt (specifitás 100%), míg a két módszer szenzitivitását tekintve GB-ben az ECLIA módszer szenzitivitása jobb (67% vs. 55%) volt.

**Következtetések:** eddigi eredményeik szerint a korábbiakkal ellentétben egy TRAb módszer klinikai relevanciája független a módszerben alkalmazott TSH-receptor és a tracer fajtájától. Az új ECLIA módszerrel 12%-kal magasabb klinikai szenzitivitást kaptak, mint a jelenleg referenciamódszernek számító RRA-vel.

## A FUNKCIONÁLIS GENOMIKA ÉS A MIKRO-RNS-EK ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEI AZ ENDOKRINOLÓGIÁBAN

Igaz Péter

Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az utóbbi évek molekuláris biológiai kutatásainak egyik legjelentősebb előrelépésének a funkcionális genomikai/bioinformatikai vizsgálatok megjelenése tekinthető. E vizsgálatok segítségével egy adott szövet gén-expressziós mintázata egészében tanulmányozható, vizsgálhatók változásai különböző kísérleti körülmények között, illetve az egészséges és beteg szövetek összehasonlíthatók. A bioinformatikai megközelítés révén mind ez idáig elképzelhetetlen mennyiségű kísérleti adat érhető el, ami a betegségek patogenezisének megismerésében és a klinikai diagnosztikában is új távlatokat nyithat. Az RNS-interferencia, és endogén mediátorainak, a mikro-RNS-ek szerepének felismerése az utóbbi 10 év kutatásainak másik nagy eredménye. A mikro-RNS-ek a hírvívő RNS-ek (mRNS-ek) translációját nagy specificitással és hatékonysággal képesek gátolni, ami a genetikai szabályozás posztranszkripciós szintjét jelenti. Az mRNS-expressziós mintázat mellett a mikro-RNS-ek kifejeződésének mintázata is számos betegségben jellemzően megváltozik. E jelentős tudományos fejlemények az endokrinológiát sem hagyják érintetlenül, különösen az endokrin daganatok kutatása terén. A funkcionális genomika és a mikro-RNS-ek kutatása révén a szövettanilag nehezen elkülöníthető jó- és rosszindulatú daganatok, pl. follikuláris pajzsmirigy-adenoma és -carcinoma, mellékvesekéreg-daganatok, phaeochromocytomák esetében a diagnosztikában is alkalmazható információkra tehetünk szert. E megközelítések a daganatok osztályozásában és a kezelésre adott válasz követésében, ill. a jövő lehetőségei között a mellékhatások előrejelzésében, az individualizált kezelés megtervezésében is használhatók lehetnek.

# NÖVEKEDÉSIHORMON (GH)-HIÁNYOS FELNŐTTEK BEN A GH-PÓTLÓ KEZELÉS ELHAGYÁSÁT KÖVETŐ ANYAGCSERE-VÁLTOZÁSOK

*Kender Zoltán,<sup>1</sup> Feldman Karolina,<sup>1</sup> Tóth Miklós,<sup>1</sup> Patócs Attila,<sup>2</sup> Pusztai Péter,<sup>1</sup> Rácz Károly<sup>1</sup>*

*Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest,<sup>1</sup> Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest<sup>2</sup>*

**Bevezetés:** A felnőttkori GH-hiány egyik fő jellemzője a csontok ásványianyag-tartalmának csökkenése és a szénhidrát- és zsíryanycsere romlása. A GH-pótló kezelés előnyösen hat az anyagcsere-paraméterekre, azonban kevésbé ismert hogy ez a kedvező változás a kezelés elhagyását követően hosszú távon fennmarad-e?

**Célkitűzés:** A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján 1997 és 2007 között GH-hiány miatt humán rekombináns GH-készítménnyel folyamatosan kezelt és a kezelést elhagyó betegek oszteodenzitometriás adatait és anyagcsere-paramétereit (szérum éhomi vércukor, szérum-összcholeszterin és szérumtriglicerid) dolgoztuk fel.

**Eredmények:** A vizsgált időszak alatt 56 GH-hiányos beteg részesült (31 férfi, 25 nő, átlagéletkor: 40,9 év) GH-kezelésben. A GH-kezelést 16 beteg elhagyta átlagosan 3 év kezelés után. Ebben a csoportban az átlagos követési idő a kezelés elhagyása után 3 év volt. A kezelést el nem hagyó betegeknek az átlagos követési idő 5 év volt. A GH-kezelés időtartama alatt a betegekben a lumbális (L1-4), a teljes femur és a femurnyak z-score értékei folyamatosan és szignifikánsan növekedtek ( $p < 0,05$ ). A kezelést elhagyók esetében a z-score értékek két évig nem csökkentek, sőt egyes esetekben tovább növekedtek, azonban a 3. évben valamennyi vizsgált régióban csökkentek. Az anyagcsere-paraméterek közül a koleszterin- és a trigliceridértékek a kezelés hatására javuló tendenciát mutattak, a kezelést elhagyóknál azonban az elhagyást követően romlottak. Az éhomi vércukor esetében nem találtunk érdemi összefüggést.

**Következtetés:** GH-hiányos felnőttekben a GH-kezelés jótékony hatása a csontanyagcsere-re a kezelés elhagyása után még 2 évig kimutatható, azonban hosszabb távon az elhagyás kedvezőtlen hatásai érvényesülnek. Az anyagcsere-paraméterek közül a koleszterin- és a trigliceridértékek a kezelés hatására javulnak, az elhagyás után azonban ismét romlanak.

## MITOKONDRIÁLIS GENETIKA

*Komlósi Katalin, Maász Anita, Kisfali Péter, Bene Judit, Melegh Béla*

*Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézet, Pécs*

Bár az utóbbi két évtizedet tartják a mitokondriális DNS (mtDNS) klinikai kutatása aranykorának, még napjainkban is egyre bővül a mtDNS-ben ismertté váló patológiás mutációk száma, amelyek betegséggel társulnak. Ugyanakkor, számos kórképről válik ismertté, hogy háttérben primer vagy szekunder módon a mtDNS kóros elváltozásai állnak. Manapság a mitokondriális medicina számos orvosi szubspecialitáshoz kapcsolódik, így többek között az endokrinológiához is. A humán mitokondriális betegségeket változatos endocrinopathiák kísérik, legjellemzőbb az anyai ágú diabetes kialakulása, de emellett az alacsony termet, a hypogonadismus és a hypoparathyreoidismus is kísérő tünetek lehetnek.

Intézetünkben 1999 óta végezzük a mtDNS genetikai diagnosztikáját egyre bővülő palettával. Egyrészt vizsgáljuk az ismert kórképek (pl. MELAS, NARP, MILS, MERRF, LHON, myopathiák) mögött azonosított patogén pontmutációkat RFLP (restrikciós fragmenthossz polimorfizmus) vizsgálattal és direkt DNS-szekvenálással, másrészt lehetőségünk van a mtDNS teljes szekvencia-meghatározására is. Sőt, a krónikus progresszív ophthalmoplegia (CPEO) háttérben azonosított egyik nukleáris gén eltéréseit is vizsgáljuk. Diagnosztikai ténykedésünk elmúlt 9 évében 843 beküldött egyén mintájából 35 betegben azonosítottunk patogén LHON-mutációt, 13 betegben igazoltuk pontmutációval a MELAS, MERRF, Leigh-szindróma és anyai ágú halláskárosodás diagnózist és 1 betegben pedig nagy méretű deléciót találtunk.

A mitokondriális betegségekre vonatkozó epidemiológiai adatokat figyelembe véve (kb. 1:8500, mely magában foglalja a nukleáris DNS által kódolt elváltozásokat is), sokkal gyakoribb betegségcsoportról van szó, mint azt a verifikált esetek száma tükrözi, így nagyon fontos a különböző szakspecialitások figyelemfelkeltése, mellyel esetleg növelhető a diagnosztika hatékonysága. Számos kedvező kísérleti próbálkozás ellenére a mitokondriális

betegségek effektív oki terápiája még nem elérhető, a pontos diagnózis azonban megkönnyíti a szupportív kezelés megtervezését és támpontot ad a prognózis tekintetében.

## RADIOJÓDDAL KEZELT T1 NAGYSÁGÚ DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGY-CARCINOMA

*Konrády András*

*Jávorszky Ödön Kórház, Belgyógyászati Osztály és Izotóp Részleg, Vác*

A 2 cm-nél kisebb (T1) differenciált pajzsmirigyrákok (DTC) radiojód-ablációja akkor indokolt, ha a tumor multifokális, nyirokcsomó-metasztázisok vannak, vagy ha a hisztológiai kép invazív-agresszív.

A jelen feldolgozásban 141 DTC-s beteg szerepel, közöttük 24-nek (17%) volt 2 cm-nél kisebb a tumora. Férfi/nő = 1/11, átlagos életkor 44,7 év. A T1–4 csoportokban a nyirokcsomó-metasztázis gyakorisága csaknem azonos volt. A remnant nagysága (UH, szcintigram alapján) 2 grammnál kisebb: 11 betegen, 2–4 g 12 betegen, 1 betegen 5,6 g. 19 beteg tumora volt kisebb 10 mm-nél (microcarcinoma), 5 betegnek volt nodális érintettsége, közöttük 4 beteg daganata volt kisebb 1 cm-nél.

Radiojód-kezelés indikációja: multifokális tumor (8 beteg), invazív-agresszív hisztológia (8 beteg), nyirokcsomó-áttét (5 beteg), recidiváló-perzisztáló tumor (3 beteg).

Feldolgozáskor 19 esetben betegségmentesség, 1 betegen perzisztáló tumor, 2 esetben 1 éven belüli megfigyelési idő és 2 esetben nincs adat. Mivel a nyomonkövetési idő nem minden esetben érte el az öt évet, túlélési görbét nem generáltunk.

Összefoglalva: a T1 nagyságú (nagy részt microcarcinomák), multifokális, invazív hisztológia, ill. nodális áttét miatt kerültek radiojód kezelésre. Microcarcinomák adekvát ellátása után is lehet recidíva. Agresszív hisztológia esetén is meggyógyulhat a beteg, ha a primer ellátás jó volt. Nyirokcsomóáttét hasonló gyakorisággal fordult elő, mint a nagyobb tumoroknál, de nem rontotta a prognózist. A kis rizikójú csoportba sorolható beteg is válhat nagyobb rizikójúvá.

A microcarcinomás betegek nyomonkövetése nem különbözik a többi betegétől.

## CUSHING-SZINDRÓMÁT OKOZÓ HYPOPHYSIS-CARCINOMA ESETE: KLINIKUM

*Kovács Gábor László,<sup>1</sup> Kovács László,<sup>1</sup> Görömbey Zoltán,<sup>1</sup> Hubina Erika,<sup>1</sup> Szabolcs István,<sup>1</sup> Nagy Pál,<sup>2</sup> Czíriák Sándor,<sup>3</sup> Hanzély Zoltán,<sup>3</sup> Jordan Suzanne,<sup>4</sup> Ali Saadia,<sup>4</sup> Kneifel Stefan,<sup>5</sup> Kovács Kálmán,<sup>6</sup> Korbonits Márta,<sup>4</sup> Góth Miklós<sup>1</sup>*

*Állami Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály, Endokrin Részleg, Budapest,<sup>1</sup> Uzsoki utcai Kórház, Patológiai Osztály, Budapest,<sup>2</sup> Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest,<sup>3</sup> Dept. of Endocrinology, Barts and the London Medical School, London,<sup>4</sup> Clinic and Institute for Nuclear Medicine, University Hospital Basel,<sup>5</sup> Dept. of Laboratory Medicine, Div. of Pathology, St. Michael's Hospital, Toronto<sup>6</sup>*

16 éves fiatal nő galactorrhoea, irreguláris menstruációs ciklus és egy éven belüli 30 kg-os testsúlynövekedés tüneteivel jelentkezett osztályunkon 1993-ban. Hypophysis-macroadenomához (25×20 mm) kapcsolódó Cushing-kórt és bitemporális hemianopsiát diagnosztizáltunk. Transsphenoidalis behatolásból végzett műtétet követően az ACTH-szint 136 pg/ml-ről 66 pg/ml-re (normális <60 pg/ml) a kortizolszint 634 nmol/l-ről 275 nmol/l-re (normális <550 nmol/l) csökkent; a látótérkiesés megszűnt; a klinikai tünetek teljesen regrediáltak. Egy évvel később a Cushing-szindróma tünete visszatértek, amit ismételt műtét, majd 54 Gy összdózisú sellatájéki külső besugárzás követett. Posztoperatív MRI során nem észleltek tumormaradványt, de az ezt követő néhány évben agresszívan növekvő daganatra derült fény. Tekintettel a klinikai tüneteket leginkább meghatározó magas kortizolszintekre bilaterális adrenalectomiát végeztettünk. Ismételt transsphenoidalis műtétek (összesen 8 műtét) és gammakés-besugárzás után a perzisztáló tumor szomatostatinreceptor-pozitivitása miatt <sup>90</sup>itrium-DOTATOC kezelést indikáltunk, de sem a tumorméretben, sem a hormonszintekben nem volt

kimutatható érdemi csökkenés. A beteg állapota fokozatosan romlott, bilaterális adrenalectomia ellenére a bal oldali mellékvesemaradvány hipertrófiázt, ez súlyos Cushing-szindróma tüneteit idézte elő (ACTH 4060 pg/ml, kortizol 933 nmol/l). A mindkét orbitába betörő tumor súlyos látásromlást okozott és parotiskörnyéki nyirokcsomó- és májmetasztázisok alakultak ki. Fokozatos állapotrosszabbodás mellett 14 évvel az első diagnózist követően a beteg agynyomás-fokozódás tüneteinek között elhunyt. A klinikai tünetek, a kialakult metasztázisok alapján hypophysitis-carcinoma volt igazolható. (OTKA K68660)

## **POLICISZTÁS OVÁRIUM SZINDRÓMA ÉS HYPOTHYREOSIS TÁRSULÁSA A MAROSVÁSÁRHELYI ENDOKRINOLÓGIAI KLINIKA 2006–2007. ÉVI BETEGANYAGÁBAN**

*Kun Imre Zoltán, Szántó Zsuzsanna, Bréda Alíz, Darkó Éva*

*Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem, Endokrinológia Klinika, Marosvásárhely*

**Bevezetés:** A policisztás ovárium szindróma (PCOS) társulhat hypothyreosisal.

**Célkitűzés:** A két kórkép közötti kapcsolat, illetve olyan közös mechanizmusok vizsgálata, amelyek kialakulásukban közrejátszanak.

**Betegek és módszer:** A Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika 2006-2007-es beteganyagából 105 fertilis korban levő nőt beteget választottunk ki, akiket négy csoportba osztottunk:

1. PCOS (30 beteg),
2. PCOS + hypothyreosis ± krónikus autoimmun thyreoiditis (15),
3. hypothyreosis ± krónikus autoimmun thyreoiditis (30),
4. kontrollcsoport (30).

Fontosabb követett paraméterek: LH, FSH, tesztoszteron, PRL, TSH, FT4, BMI.

**Eredmények:** Az összes 45 PCOS-ás esetből 33,3% társult hypothyreosisal, főleg szubklinikai formával. A csak PCOS-ás páciensek közül 13-nál észleltünk nagy PRL-értéket (43,3%), a társult esetekben ez az arány 53,3%, míg a 30 hypothyreosisos betegnél csak 26,6% volt. A 3. csoportnál a hypothyreosist 40%-ban autoimmun thyreoiditis okozta, míg a 2. csoportnál csupán 26,6%-ban. A PCOS-betegek 40%-ánál észleltünk emelkedett BMI-értéket. Ezen betegek PRL- és tesztoszteron-átlagai magasabbak voltak, mint a normális testsúlyú betegeknél.

**Következtetések:** A PCOS-betegeknél 43,3%-ban észleltünk hyperprolactinaemiát, hypothyreosisban csupán 26,6%-ban, míg társulásuk esetében 53,3%-ban. A kapott eredmények azt tükrözik, hogy mindkét betegség hyperprolactinaemiához vezethet, de különböző mechanizmusok révén, s a hypothyreosis társulása súlyosbítja a hyperprolactinaemiát. A PCOS-hoz főleg autoimmun folyamatok okozta szubklinikai hypothyreosis társult.

## **AZ OSTEOPOROSIS GENETIKÁJA ÉS GENOMIKÁJA**

*Lakatos Péter*

*Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Kutató és Izotópdiaosztikai Laboratórium, Budapest*

A kalcium alapvető fontosságú az élet szempontjából: Nélküle nincs megfelelő intra- és extracelluláris jelátvitel, így sejtműködés sem. Nagyon jól meghatározott extracelluláris kalciumkoncentráció szükséges mindehhez, amelyet a keringés biztosít. A szérum kalciumkoncentrációját egy bonyolult regulációs rendszer biztosítja, amely egyben egyéb szervrendszereket (szív- és érrendszer, immunrendszer stb.) is befolyásol. A csont mint kalciumraktár szerepel ebben a szabályozásban. Csontszövetünk mennyiségét, illetve annak csökkenését az élet folyamán 60–70%-ban a genetikai állományuk határozza meg. Az utóbbi évtizedben kezdődött meg ennek részletesebb tanulmányozása. Számos single nucleotide polimorfizmus (SNP) mutat kapcsolatot a csontanyag-cserével, azonban ezek egyedi hatása csekély. Ezért az utóbbi időben a multigénes megközelítés vizsgálata kezd terjedni. Ehhez multiplex SNP, génexpressziós, proteomikai és interaktomikai módszerek kidolgozása történt meg az ehhez kapcsolódó informatikai kísérletekkel. Bár még mindez csak a kezdet és részben kidolgozás alatt áll, már számos eredményt hozott, többek között olyan gének azonosítását, amelyek vadonátúj diagnosztikai

és terápiás megközelítési módokhoz vezethetnek a metabolikus csontbetegségek terén. Mindemellett, sikerült a csontanyagcsere két kulcsszereplőjének, a RANK ligandnak és az oszteoprotegerinnek a szerepét olyan szinten megismerni, amely magyarázatot ad számos csontbetegségre, az arteriosclerosis bizonyos folyamataira és a daganatnövekedés egyes kérdéseire is.

## ACROMEGALIA ÉS PROLACTINOMA EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA

László Ferenc A.,<sup>1</sup> Kocsis Julianna,<sup>1</sup> ifj. László Ferenc,<sup>2</sup> Dóczi Tamás<sup>3</sup>

Semmelweis Kórház, Kiskunhalas,<sup>1</sup> SZTE, JGYPK, Testnevelési és Sporttudományi Intézet, Szeged,<sup>2</sup> Idegsebészeti Klinika, Pécs<sup>3</sup>

Ismeretes, hogy a növekedési hormont (hGH) és prolaktint (PRL) termelő hypophysisdaganat, az ún. somatotomotropinoma ritka megbetegedésnek számít, a hypophysistumoroknak 7,5%-ában mutatták ki a tünetegyüttest (Williams, 9. kiadás, 276. old.). Az utóbbi időben két ilyen esetet észleltünk, ezekről számolunk be jelen poszterünkben.

Mindkét betegben (1. beteg: 48 éves nő, 2. beteg: 60 éves férfi) típusos acromegaliás jeleket észleltünk. Az I. betegben ezenkívül jelentősen megnagyobbodott, göbös pajzsmirigyet állapítottunk meg, szubtotális thyreoidectomiát végeztünk. A bazális hGH- és PRL-szintet magasnak találtuk, a hGH-koncentráció glukóz adására nem csökkent, Sandostatin bejuttatása után a hormon koncentrációja mérséklődött. Bromocriptin mind a hGH-, mind a PRL-szintet csökkentette. Hypophysis-MRI mindkét betegben 1,0 cm átmérőjű adenomát mutatott ki. Az 1. beteg gyógyszeres kezelését is megkíséreltük, 10 hónapon keresztül 150 µg Norprolacot és 3×100 µg Sandostatint (sc.) adtunk. A szérum PRL-szintje normálissá vált, a hGH-koncentráció azonban lényegesen nem csökkent. 2001 januárjában a Pécsi Idegsebészeti Klinikán transznazális behatolásból mindkét beteg adenomáját eltávolítottuk. Posztoperatív szövödmény nem lépett fel. A műtét után a hGH- és a PRL-szint normalizálódott. A rendszeres ellenőrzések során a hypophysisműködés normálisnak bizonyult, ismételt MRI-vizsgálatok nem utaltak az adenoma recidívájára. A hétéves posztoperatív észlelés alapján megállapítható, hogy mindkét beteg a műtéti beavatkozás eredményeként meggyógyult.

## TÉRFOGLALÓ FOLYAMAT A BAL MELLÉKVESÉBEN

Leiszter Katalin,<sup>1</sup> Szücs Nikolette,<sup>1</sup> Kovács János,<sup>2</sup> Kakuk Ilona,<sup>3</sup> Rácz Károly<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika,<sup>1</sup> Sebészeti és Transzplantációs Klinika, Budapest,<sup>2</sup> Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest<sup>3</sup>

Az 53 éves férfi távolabbi anamnézisében 15 évvel korábban lezajlott alsó végtagi mélyvénás thrombosis szerepelt. 2007 áprilisában fogászati beavatkozást követően lokális gyulladás, lymphadenomegalia alakult ki, majd ezt követően terápiareszisztens fejfájás kapcsán neurológiai vizsgálatok kezdődtek. A koponya-MRI-vizsgálat a sinus transversus és sigmoideus részleges thrombosisát igazolta és a beteg antikoaguláns kezelésben részesült. 2007 májusában a beteg saját kérésére és költségére PET-CT vizsgálatot végeztetett. A vizsgálat a bal mellékvese-régióban inhomogén szerkezetű lágyrész-képletet ábrázolt, melynek körülírt FDG-halmozása malignitás alapos gyanúját vetette fel. MRI-vizsgálat a bal mellékvese térfoglaló folyamatot megerősítette és metasztatikus malignus folyamaton kívül phaeochromocytoma lehetőségét sem zárta ki. Az endokrinológiai vizsgálatok phaeochromocytomát vagy a mellékvesekéreg működészavarát nem bizonyították és a malignus daganatos betegség irányában végzett vizsgálatok egyéb szervekben kóros elváltozást nem igazoltak. Mellékvese-biopsziát a hormonvizsgálatokkal ugyan nem bizonyított, de teljes bizonyossággal nem kizárható phaeochromocytoma miatt nem végeztünk. Az elváltozás mérete (kb. 4 cm) és malignitásra utaló radiológiai jellegzetességei miatt a betegnél választott időpontban laparoszkópos bal oldali adrenalectomia történt, melynek során nehezen mobilizálható, makroszkóposan malignusnak imponáló képletet távolítottak el. A szövettani vizsgálat malignitást nem mutató alapszövet mellett egy nagy méretű, granulomatosus szövettel körülvett haematomát igazolt. Feltételezzük, hogy a betegnél az antikoaguláns kezelésnek szerepe lehetett a klinikailag tünetmentes mellékvese-bevérzés kialakulásában.

# SÚLYOS HYPOKALAEMIÁT OKOZÓ NEUROENDOKRIN CARCINOMA: ESETBEMUTATÁS

Lendvai Nikoletta,<sup>1</sup> Igaz Péter,<sup>1</sup> Leiszter Katalin,<sup>1</sup> Varga Ibolya,<sup>2</sup> Tóth Miklós,<sup>1</sup> Rác Károly<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest<sup>1</sup> Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest<sup>2</sup>

A szerzők egy 46 éves beteg esetét mutatják be, akinek anamnézisében embrionális carcinoma miatti egyoldali orchidectomia, teratoma miatti lymphadenectomia, majd a másik herében kialakult seminoma miatti kontralaterális orchidectomia szerepelt. E daganatok miatt, valamint az első daganat után 11 évvel diagnosztizált retroperitoneális non-Hodgkin-lymphoma miatt a beteg többször ismételt kombinált kemoterápiában és sugárkezelésben részesült. Klinikai felvétele előtt egy évvel CT-vizsgálat a májban gócos elváltozást mutatott ki és a célzott májbiopszia szövettani eredménye neuroendokrin carcinomát igazolt. Klinikai felvétele előtt két hónappal uralhatatlan hypokalaemia, izomgörcsök, alsó végtagi oedema jelentkezett. Klinikai felvételekor az alsó végtagi oedemákon kívül fokozott bőrpigmentációt észleltek, de a Cushing-szindróma egyéb klinikai tünetei hiányoztak. A hormonvizsgálatok a plazma jelentősen megnövekedett ACTH- (739,8 pg/ml, normális érték: 20–70 pg/ml) és kortizolszintjét (58,1 µg/dl, normális érték: 8–25 µg/dl), a plazmakortizol diurnális ritmusának hiányát, valamint kis és nagy adag dexamethasonnal nem szupprimálható plazmakortizolértékeket mutattak ki. A szérumbeta-endorfalin szintje a normális nyolcszorososa volt. Primer tumor kimutatására végzett mellkasi és hasi CT multiplex pulmonális és májmetasztázisokat igazolt, emellett carcinosis peritonei, lépmetasztázis, valamint mediastinális és mezenterialis nyirokcsomó-konglomerátum ábrázolódtak. A palliatív céllal alkalmazott kortizolbioszintézis-gátló kezelést a beteg nem tolerálta, de orális káliumpótlással és spironolacton-kezeléssel a beteg szérumbeta-endorfalin-szintje normálissá vált.

Az eset azt bizonyítja, hogy neuroendokrin daganathoz társuló hypokalaemia esetén számos egyéb (VIPoma, carcinoid, gastrinoma, glucagonoma, somatostatinoma, kalcitonintermelő neuroendokrin daganat) hormontermelő daganaton kívül az ektópiás ACTH-termelő daganat lehetőségét akkor is számításba kell venni, ha a Cushing-szindróma egyéb tünetei hiányoznak. Nem zárható ki, hogy az ACTH-termelő neuroendokrin daganat kialakulásában a többféle daganatos betegség kezelésére korábban alkalmazott kemo- és radioterápiának szerepe lehetett.

## A CSONTMARKEREK SZÉRUMKONCENTRÁCIÓJA AKTÍV CUSHING-SZINDRÓMÁBAN ÉS A BETEGSÉG GYÓGYULÁSA UTÁN

Lippai Dóra, Tőke Judit, Szappanos Ágnes, Stenczer Balázs, Szücs Nikolette, Rác Károly, Tóth Miklós

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**Bevezetés:** Az aktív Cushing-szindrómát fokozott csont-reszorpció és csökkent csontképzés jellemzi. A csontmetabolizmus változásának a betegség gyógyulása utáni dinamikájáról csak szórványos adatokkal rendelkezünk.

**Célkitűzés:** Tanulmányunk célja, hogy a Cushing-szindróma aktív stádiumában, valamint az endogén hypercortisolismus megszűnését követően vizsgáljuk a csontanyagcsere változását.

**Betegek és módszerek:** Retrospektív tanulmányunkban 70 Cushing-szindrómás beteget és 161 kontrollszemélyt vizsgáltunk. A betegeket a gyógyulás után 48 hónapig vagy a betegség kiújulásáig követtük. ECLIA-módszerrel a Cushing-szindrómások 165, valamint a 161 egészséges egyén vérmintájában mértük a szérumbeta-endorfalin (OC)- és béta-CrossLaps (β-CL)-koncentrációját. A statisztikai elemzéshez SPSS v16.0 software programot alkalmaztunk.

**Eredmények:** Az aktív fázisban szupprimált OC-szint (átlag: 9,7 ng/ml) az eredményes terápiát követő első hónapban belül 27,2 ng/ml-re növekedett, maximumát a 6. hónapban érte el, és a második év után stabilizálódott. Az OC-nal ellentétben nem találtunk szignifikáns változást a β-CL szérumkoncentrációjában. ROC elemzéssel a Cushing-szindróma és a kontrollesoport szétválasztására a 17,2 ng/ml OC plazmakoncentrációt találtuk optimálisnak, ahol az OC érzékenysége és fajlagossága 83-83%-nak adódott.

**Következtetés:** A Cushing-szindróma eredményes terápiáját követően a plazma OC-szintje gyorsan és gyakran igen jelentősen emelkedik. A csontforgalom a gyógyítást követő második év után normalizálódik.

# CLINICAL PRESENTATION OF A PATIENT WITH PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM TYPE 1A (ALBRIGHT SYNDROME)

Madaras, Gabriela,<sup>1</sup> Fülöp, Erika,<sup>2</sup> Popoviciu, Daniela,<sup>2</sup> Balázs, József,<sup>1</sup> Madaras, Zoltán<sup>3</sup>

Endokrinology Clinic Targu-Mures, Romania,<sup>1</sup> Neurology Clinic no II Targu-Mures, Romania,<sup>2</sup> Ophthalmology Clinic Targu-Mures, Romania<sup>3</sup>

**Background:** Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a heterogeneous group of disorders characterized by hypocalcemia, hyperphosphatemia, increased serum concentration of parathyroid hormone (PTH) and insensitivity to the biological activity of PTH.

**Case report:** We present the case of a 38 years old man admitted to the Neurology Clinic in November 2007 for a witnessed grand mal seizure that resolved without intervention. Patient had a history of mental retardation, but no history of seizures in the past. On admission vital signs were stable and the physical exam showed a positive Chvostek sign, obesity and a characteristic set of skeletal abnormalities including short stature, round face, short neck and short 4th and 5th metacarpals. Relevant laboratory findings: calcium 1.56 mmol/l (N 2.1–2.55), phosphorus 1.51 mmol/l (N: 0.74–1.52), PTH: 134pg/ml (N: 15–65), urinary calcium: 0.01mmol/d (N: 2.5–8), urinary phosphorus: 43.1 mmol/d (N: 35–80). CT of the head showed calcifications of the basal ganglia and multiple calcifications of the soft tissues, electrocardiogram revealed prolonged QT interval and the ophthalmological exam showed bilateral cataract. The patient had an impaired mentation with an IQ of 55.

**Discussion:** Based on the examinations above, we interpreted the case as a typical presentation of pseudohypoparathyroidism type 1a (giving the striking phenotypic characteristics). This autosomal dominant genetic disease has a prevalence of 3.5 cases per 1 million people. The mainstay of treatment is vitamin D metabolites, such as calcitriol, and calcium. The goals of therapy are to maintain serum calcium levels within the reference range to avoid hypercalciuria and to suppress PTH levels to normal. Our patient also needed neurological medication for the epileptic seizures.

## GALANIN ÉS MONOAMINERG VEGYÜLETEK INTERAKCIÓJÁNAK HATÁSA A VAZOPRESSZIN-KIVÁLASZTÁSRA IZOLÁLT NEUROHYPOPHYSIS SZÖVETKULTÚRÁBAN

Molnár Andor H.,<sup>1,3</sup> Varga Csaba,<sup>1</sup> Gálfi Márta,<sup>2</sup> Radács Mariann,<sup>2</sup> Nagyéri György,<sup>2</sup> László Ferenc,<sup>1,3</sup> László F. A.<sup>1</sup>

SZTE, TTIK, Élettani, Szervezettani és Idegudományi Tanszék, Szeged,<sup>1</sup> SZTE, JGYPK, Környezet-biológia és Környezeti Nevelés Tanszék, Szeged,<sup>2</sup> SZTE, JGYPK, Testnevelési és Sporttudományi Intézet, Szeged<sup>3</sup>

Ismeretes, hogy a neurotranszmitterek fontos szerepet játszanak a hypothalamo-neurohypophysealis rendszer működésének regulációjában. A galanin (GAL)-, dopamin (DA)-, szerotonin (5-HT-), hisztamin (HA)-, adrenalin (ADR)-, noradrenalin (NADR)- és K<sup>+</sup>-adagolás vazopresszin (VP)-szekrécióna gyakorolt hatását tanulmányoztuk 13-14 napos, enzimatis disszociációval előállított patkány neurohypophysis (NH) szövetkultúrában. Megvizsgáltuk továbbá, hogy a GAL módosítja-e a VP monoaminok által előidézett kiválasztásváltozásait.

GAL adagolását követően a VP-szekrécióna csökkent. DA-, 5-HT-, HA-, ADR- és NADR-kezelés növelte a felülűző médiumok VP-koncentrációját. DA-, ADR- és NADR-kezelést megelőző GAL-adagolás kivédte a VP-koncentrációna növekedését. Ugyanakkor a GAL-előkezelés csak csökkenteni tudta a VP-szint 5-HT vagy HA indukálta emelkedését. A nem specifikus hormonszekrécióna okozó K<sup>+</sup> hatására a VP-kiválasztás fokozódott, amivel szemben a GAL hatástalannak bizonyult. A GAL-kezelések előtt alkalmazott M15 meggátolta a GAL hatásainak kialakulását.

Eredményeink arra utalnak, hogy a monoaminerg vegyületek által kiváltott VP-szekrécióna a GAL-erg rendszer direkt módon befolyásolja, valamint a VP-szekrécióna GAL-erg kontrollja és a GAL-monoaminerg interakcióna az izolált NH szövetkultúrában a hipotalamustól függetlenül, a hypophys hátsó lebeny szintjén is érvényesül.



# HYPOPHYSIS ELÜLSŐ LEBENY ELLENI AUTOANTITESTEK ÉS SZEREPÜK GRAVES-KÓRBAN

Molnár Ildikó,<sup>1</sup> Kovács Ilona<sup>2</sup>

EndoMed, Immunendokrinológia, Debrecen,<sup>1</sup> Kenézy Kórház Kft., Patológiai Osztály, Debrecen<sup>2</sup>

Graves-kórbán több pajzsmirigy és orbita autoantigén elleni autoantitest megjelenése igazolható. Ugyanakkor az euthyreoticus állapottal együtt járó túlzott testsúlynövekedés és a diabetes mellitusnak a lefolyást súlyosbító szerepe, eddig nem tisztázott anyagcsere-folyamatok meglétére utalhat.

Hypophysis elülső lebeny elleni antitestek vizsgálatát 44 Graves-kóros betegnél végeztük el immunhisztokémiai módszerrel, immunfluoreszcens jelzést használva a kereskedelmi kapható metszeteken (Euroimmun, Lübeck). Az eredményeket összevetettük a betegek pajzsmirigyhormon, peroxidáz, tireoglobulin, TSH-receptor elleni antitest, a szérum kortizol-, inzulin-, koleszterin-, triglicerid- és vércukorértékeivel.

A 44 betegből 24 esetben kaptunk pozitív festődést, mely membránlokalizációt mutatott. Tizenöt esetben a hypophysis elülső lebeny elleni antitest euthyreoid állapothoz társult, szemben a 9 pozitív festődést adó hyperthyreoid beteggel ( $p < 0,032$ ). Ugyanakkor ezen hypophysis elleni antitestek szoros összefüggést mutatnak a szérum emelkedett koleszterin- ( $5,71 \pm 1,02$  mmol/l vs.  $4,97 \pm 0,99$  mmol/l,  $p < 0,04$ ) és a csökkent inzulin- ( $10,69 \pm 5,57$   $\mu$ U/ml vs.  $23,14 \pm 18,99$   $\mu$ U/ml,  $p < 0,03$ ) szintjével.

Összegzésként megállapítható, hogy Graves-kórbán a hypophysis elülső lebeny sejtek elleni autoantitestek is megjelennek, melyeknek pontos irányultsága a későbbiekben tisztázandó, és ez elsősorban az euthyreoticus állapothoz társul. A koleszterinszint emelkedésével és az inzulinszint csökkenésével járó anyagcsere-folyamatok elősegíthetik a túlzott testsúlynövekedés létrejöttét.

## ATÍPUSOS NELSON-SZINDRÓMA – ESETBEMUTATÁS

Molnár Jeannette,<sup>1</sup> Tóth Miklós,<sup>1</sup> Adler Ildikó,<sup>1</sup> Czirják Sándor,<sup>2</sup> Csernus Balázs,<sup>3</sup> Rác Károly,<sup>1</sup> Gláz Edit<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest,<sup>1</sup> Országos Idegsebészeti és Tudományos Intézet, Budapest,<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest<sup>3</sup>

A szerzők egy 52 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinek kórelőzményében 22 éves korban Cushing-kór miatt végzett kétoldali adrenalectomia és azóta folyamatos mellékvesekéreghormon-pótló kezelés szerepel. A hasi műtét után 15 évvel hypophysis-macroadenoma igazolódott, amely miatt először hypophysis-adenomektomiára került sor, majd később posztoperatív irradiáció is történt. A műtéttel eltávolított hypophysisdaganat szövettani vizsgálata kromofób sejtes adenomát igazolt. A rendszeresen végzett sella-MRI-vizsgálat a hypophysisműtét után 12 évvel daganatrecidívát jelzett, ezért újabb hypophysisműtét történt. Ekkor a szövettani vizsgálat ismét kromofób sejtes adenomát véleményezett, az immunhisztokémiai vizsgálat 1-1 daganatsejtben ACTH immunoreaktivitást talált. A sejtproliferációs index 8% körüli, emelkedett (átlagos érték: 1–2%) volt. Három évvel később a betegnél psychomotoros lassulás és domináló szédülésszerű panaszok jelentkeztek. A koponya-CT a daganat infrasellaris és piramiscsontok felé terjedését mutatta ki. A tervezett koponya-MRI-re és ismételt idegsebészeti konzíliumra már nem került sor, mert a beteg állapota hanyatlott, majd elhunyt. Az autopsziás vizsgálat a sella media és os sphenoidale csontos alapjának destrukcióját mutatta, a szövettani kép monomorf daganatot igazolt, 1% alatti mitotikus rátával és elenyésző ACTH-pozitivitással.

A kórlefolyás összességében Nelson-szindrómának megfelelt, a hyperpigmentáció hiánya azonban esetünkben atípusos klinikai jelnek értékelhető.

# ELLENTMONDÁSOS LABORATÓRIUMI EREDMÉNYEK A HYPOGONADISMUS DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

Nagy Rita,<sup>1</sup> Horváth Dóra,<sup>1</sup> Lőcsei Zoltán,<sup>1</sup> Toldy Erzsébet,<sup>2,3</sup> Kovács L. Gábor<sup>4</sup>

Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., Általános Belgyógyászati Osztály<sup>1</sup> és Központi Laboratórium,<sup>2</sup> Szombathely, PTE-ETK, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszék, Szombathelyi Képzési Központ<sup>3</sup> és ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet<sup>4</sup>

Férfiak androgénhiányát a hypogonadismus klinikai jelein túl a reggeli órákban vett vérből mért ismételt alacsony összes tesztoszteron (TT)-szinttel is bizonyítani kell. Egészséges férfiakban a tesztoszteron (T) közel 44%-a a szexhormont kötő globulinhoz (SHBG), 50%-a albuminhoz, 3,5%-a a kortizolt kötő globulinhoz kötődik, így az összes keringő formának csak 2–3%-át teszi ki a szabad tesztoszteron (fT). A T az albuminhoz 1000-szer kisebb affinitást mutat, mint az SHBG-hez, ugyanakkor az albumin koncentrációja fiziológiás körülmények között annyival nagyobb, hogy a kötőkapacitások hasonlóak. A biológiailag hasznosítható T (BA-T = fT + albuminhoz kötött T) közel fele a keringő TT-nek. A hypogonadismus diagnózisának megerősítéséhez nem adható egy olyan cut-off érték, amely minden klinikai szituációban és eltérő TT-módszerre érvényes lenne. Az fT-index (fTi [nmol/l] = TT/SHBG [nmol/l]), valamint a BA-T megbecsülése alkalmasabb, mint a félrevezető TT-szint.

**Módszer:** 19 egészséges férfiban (40,7±11,1 év) mértek TT-szinteket két módszerrel (ECLIA Roche és CLIA Abbott), valamint SHBG-t és albumint (ECLMA, Roche). A mért eredményekből BA-T-ét, fT-et és fTi-t kalkuláltak.

**Eredmények:** a CLIA módszerrel mért TT- (19,8±6,2 vs. 15,5±5,2 nmol/l), fTi- (62,7±22,4 vs. 48,6±16,2), BA-T- (10,8±3,5 vs. 8,1±2,6 nmol/l), fT- (0,37±0,10 vs. 0,28±0,08 nmol/l) értékek szignifikánsan magasabbak (p<0,001) voltak, mint az ECLIA TT szintekből kalkuláltak. Normális gonádfunkciót igazolni csak az fTi-érték alapján, csak a saját referenciatartomány alkalmazásával tudtak, mindkét TT-módszer esetében.

**Következtetések:** Az izoláltan alacsony TT-szint még nem bizonyítéka a hypogonadismusnak. Az SHBG-vel kalkulált fTi, illetve az albuminszintet is figyelembe vevő BA-T és fT kalkulált eredmények csak a referenciatartományok ismeretében értékelhetők.

## PROPYLTHIOURACIL INDUKÁLTA AUTOIMMUN SZINDRÓMA

Nagy Zsuzsanna,<sup>1</sup> Bódis Beáta,<sup>1</sup> Karádi Oszkár,<sup>1</sup> Nemes Orsolya,<sup>1</sup> Rucz Károly,<sup>1</sup> Ruzsa Beáta,<sup>1</sup> Kiss Csaba,<sup>2</sup> Kumánovics Gábor,<sup>2</sup> Sütő Gábor,<sup>2</sup> Berki Tímea,<sup>3</sup> Mezősi Emese<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika,<sup>1</sup> Immunológiai és Reumatológiai Klinika,<sup>2</sup> Immunológiai és Biotechnológiai Intézet,<sup>3</sup> Pécs

A hyperthyreosis gyógyszeres kezelésére gyakran alkalmazunk propylthiouracilt (PTU). Kevésbé ismert, hogy a PTU-kezelés mellett jelentkezhet gyógyszer indukálta vasculitis vagy lupus-szerű szindróma. Az elmúlt időben hét Basedow-kór miatt gondozott páciensünknel figyeltük meg PTU-kezelés mellett autoimmun szindróma megjelenését.

Polyarthrititis minden alkalommal megjelent, perzisztáló magas láz három betegünknel fordult elő. Szintén három alkalommal szövettanilag igazolt vasculitist találtunk. Leukopenia négy esetben jelentkezett. Vasculitis következtében megjelenő tüdőinfiltrátum egy betegünknel fordult elő. Haematuriát, vesefunkció-romlást három esetben észleltünk. Anti-nukleáris antitest (ANA) mindig kimutatható volt, hat esetben történt anti-neutrofil-citoplazmatikus-antitest (ANCA) meghatározás, mieloperoxidáz-ellenes antitest (a-MPO at.) minden esetben pozitív volt, proteináz-3 antitest (a-PR3 at.) pozitivitást két esetben észleltünk. Antifoszfolipid-antitest négy betegünknel fordult elő. A PTU elhagyását követően betegeink tünetmentessé váltak, immunszerológiai eltéréseik megszűntek.

ANCA-pozitivitás gyakori hosszan tartó, legalább 2 éves PTU-kezelés mellett (4–26%). Basedow-kór esetén kezelés nélkül 2,9%-os, PTU-kezelés mellett viszont 22%-os ANCA-pozitivitást észleltek. A-MPO antitest előfordul más, gyógyszer indukálta vasculitis és lupus-szerű szindrómában, de a-PR3 antitestet csak PTU indukálta vasculitis esetén.

A gyógyszer indukálta és idiopathiás vasculitis elkülönítése nehéz, de a nem megfelelő diagnózis miatt folytatott PTU-kezelés súlyos szervkárosodáshoz vezethet. Amennyiben felismerjük a kórképet, betegek a PTU elhagyását követően meggyógyulhatnak.

## AZ INZULIN DIREKT HATÁSAINAK VIZSGÁLATA A HUMÁN GRANULOSASEJTEK SZTEROID-BIOSZINTÉZISÉRE *IN VITRO*

Nádasi Tamás,<sup>1</sup> Földesi Imre,<sup>1</sup> Zádori János,<sup>2</sup> Krizsán Mária,<sup>2</sup> Pál Attila<sup>1</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,<sup>1</sup> Asszisztált Reprodukciós Központ-Kaáli Intézet,<sup>2</sup> Szeged

A polcisztás ovárium szindróma (PCOS) hátterében az esetek 60–65%-ában inzulinrezisztenciával társult hyperinsulinaemia áll, ami az emelkedett LH-val együttesen felelős az ovariális theca-sejtek fokozott androgéntermeléséért. Mivel az granulosa-sejtekben az aromatáz enzimkomplex végzi a thecaeredetű androgének ösztadiollá alakítását, jelen munkánkban azt vizsgáltuk, hogy az inzulin, közvetlenül hatva a humán granulosa-sejtekre, befolyásolja-e a szteroid (különösen az ösztadiol)-bioszintézist. Kísérleteinkhez a sejteket *in vitro* fertilizáció során nyert folliculusfolyadékából izoláltuk és összességében 11 napig tenyésztettük, 100000 sejt/mélyület/ml tápfolyadék-koncentrációban. Ez a szokatlanul nagy sejtszám biztosította azt a bazális progeszteronszintet, ami megakadályozta a sejtek osztódását a sejt-kultúrában. Erre azért volt szükség, mert az inzulin stimulálja a sejtproliferációt, így tényleges hatása a szteroid-bioszintézisre ezen hatása felfüggesztése nélkül nem lett volna vizsgálható. Az 5 napos előinkubációt követően a sejteket inzulinnal, vagy inzulin-FSH, illetve inzulin-LH kombinációval kezeltük. Az inzulin jelenlétében nem változott a sejtszám, amit a thiazolidin-kék tetrazolium-bromid (MTT) módszerrel igazoltunk. Az inzulin, a 0,1–50 ng/ml koncentrációtartományban dózisfüggően csökkentette az ösztadioltermelést, mely hatása még FSH mellett is szignifikáns volt. Ezzel párhuzamosan az inzulin sem önmagában, sem LH-val kombinálva nem befolyásolta szignifikánsan a sejtek progeszteron-bioszintézisét. Bár a jelenség további vizsgálatokat igényel, kezdeti eredményeink felvetik annak lehetőségét, hogy az inzulin közvetlenül is gátolhatja az androgén-ösztrogén konverziót, tovább növelve ezzel az androgéntúlsúlyt inzulinrezisztenciával társult PCOS-ban.

## TRAUMÁS AGYSÉRÜLÉS KÖVETKEZTÉBEN KIALAKULT FELNŐTTKORI HYPOPITUITARISMUS

Nemes Orsolya,<sup>1</sup> Nagy Zsuzsanna,<sup>1</sup> Bajnok László,<sup>1</sup> Rucz Károly,<sup>1</sup> Szellár Dóra,<sup>2</sup> Czeiter Endre,<sup>2</sup> Büki András,<sup>2</sup> Dóczy Tamás,<sup>2</sup> Mezősi Emese<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem, OEKK, KK, I. Belgyógyászati Klinika,<sup>1</sup> Idegsebészeti Klinika, Pécs<sup>2</sup>

Traumás agysérülés következtében gyakran alakul ki hosszú távon hypophysis-elégtelenség. Az erre vonatkozó hazai adatok még szórványosak.

Munkánkban 59 súlyos traumás agysérülést (GCS < 9) szenvedett beteg (51 férfi, 8 nő) rendszeres endokrin szűrésének eredményeit elemezzük. A betegek átlagéletkora 38 év volt (11–78 év). A koponyatrauma óta eltelt idő 1 és 66 hónap közötti volt, átlagosan 18 hónap. Rutin alap hormonmeghatározásként reggeli szérumban kortizol-, TSH-, fT4-, fT3-, IGF1-, prolaktin-, FSH-, LH-, tesztoszteron-, ösztadiolmérések történtek. Diabetes insipidus irányába csak klinikai tünetek jelenléte esetén végeztünk vizsgálatokat. Hypopituitarismusra utaló leletek esetén az alábbi stimulációs tesztekkel végeztük el: inzulinterhelés, glukagon-, arginin-, TRH-teszt.

A betegek 34%-ának alakult ki a traumás agysérülést követően hypopituitarismusa: 24%-ban egy tengelyt, 8%-ban két tengelyt, 2%-ban 4 tengelyt érintett. 3 beteg vált hyperprolactinaemiássá. Leggyakrabban a növekedési (15 beteg) és a gonadotrop hormonok (10 beteg) hiányát észleltük. Diabetes insipidus nem fordult elő.

Összefoglalva, a vizsgált traumás agysérült betegek harmadánál jelentkezett a későbbiekben szövődményként hypophysis-hipofunkció. A betegek követése egy éven túl is szükségesnek látszik. A poszttraumás hypophy-

sis-hipofunkció gyakori, jelenleg aluldiagnosztizált és alulkezelt állapot, mely jelentősen hozzájárul az érintett betegek teljesítménycsökkenéséhez.

## METASZTÁZIS A PAJZSMIRIGYBEN

*Papp András,<sup>1</sup> Tarjányi Mária,<sup>1</sup> Nagy Katalin,<sup>1</sup> Szentmártoni Gyöngyvér,<sup>2</sup> Torgyik László,<sup>2</sup> Kulka Janina,<sup>3</sup> Kardos Magdolna,<sup>3</sup> Horányi János<sup>1</sup>*

*Semmelweis Egyetem, I. Sebészeti Klinika,<sup>1</sup> Radiológiai és Onkoterápiás Klinika,<sup>2</sup> II. Patológiai Intézet,<sup>3</sup> Budapest*

A pajzsmirigy metasztatikus tumorai igen ritkák, gyakorlatilag csak multiplex áttétek esetén fordulnak elő, ezért sebészi feladatot ez idáig nem jelentettek. Klinikánkon 2007 decemberében két beteg került műtetre vastagbél-rák pajzsmirigy-metasztázisának gyanúja miatt. A 67 éves férfi kórelőzményében bal oldali tüdőtumor miatt 4 évvel korábban végzett pulmonectomia, valamint szinkron rectum- és sigmatumor miatt 2007 januárjában végzett rectosigmoidealis reszekció szerepel. Onkológiai ellenőrzése során a bal pajzsmirigylebenyben 15 mm-es térfoglaló folyamat igazolódott, melynek FNAB-vizsgálata colorectalis metasztázist valószínűsített. A 77 éves férfi beteg anamnéziséből rectumtumor miatt 2003-ban végzett reszekció, valamint a bal felső tüdőlebeny colorectalis metasztázisának eltávolítása (2004) emelendő ki. Követése során a bal pajzsmirigylebeny 4 cm-es szolid elváltozására derült fény, percutan citológia az alapbetegség metasztázisát igazolta. PET-CT vizsgálat mindkét esetben metabolikus aktivitást mutatott. A betegeknél bal oldali lobectomiát végeztünk. Szövődmény nem jelentkezett, hisztológiai vizsgálat az első esetben – meglepetésre – tüdőtumor-metasztázist, utóbbi betegnél colorectalis eredetet igazolt. Mindkét beteg onkológiai kezelés és ellenőrzés alatt áll.

## ÚJABBAN FELISMERT, MONOGÉNES ÖRÖKLŐDÉSŰ GENETIKAI BETEGSÉGEK ÉS JELENTŐSÉGÜK AZ ENDOKRINOLÓGIÁBAN

*Patócs Attila*

*Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

A teljes genomot felölelő genotípus-fenotípus asszociációs vizsgálatokkal egyre nő azoknak a géneknek a száma, amelyeknek egy-egy eltérése bizonyos fenotípussal összefügg. Ezeknek az összefüggéseknek a valódisága csak a későbbi, független mintákon történő validálás után tekinthető bizonyosnak. Ebben az előadásban azokat az öröklődő tumorszindrómákat foglalom össze, amelyek az endokrin rendszer érintettségével járnak, valamint a már azonosított géntérésekről minden kétséget kizáróan bebizonyosodott, hogy felelősek az adott szindróma kialakulásáért. Ezeknek a szindrómáknak a közös jellemzője, hogy autoszomális domináns módon öröklődnek, a daganatok gyakran többgócúak és fiatalabb korban jelentkeznek, mint a sporadikus esetekben. Az autoszomális domináns öröklődés miatt egy érintett családon belül az utódoknak 50% az esélye, hogy a kóros allélt kapják meg. Ebből következik, hogy az érintett családokban, genetikai szűrővizsgálatokkal a mutációt hordozók azonosíthatók és folyamatos nyomonkövetésükkel a daganatokhoz társult morbiditás és mortalitás is jelentősen csökkenthető.

Az előadás tartalmazza az újabban felismert (csírasejtes PTEN mutációkhoz társuló kórképek: Cowden-kór, Bannayan–Riley–Ruvalcaba- és Proteus-szindróma, a mitokondriális szukcinát-dehidrogenáz enzimet kódoló gének eltéréseihez társuló öröklődő pheochromocytoma-paraganglioma szindróma, Carney-diád és -triád, az LKB1 vagy STK11 génhibához társuló Peutz–Jeghers-szindróma, a PRKAR1A génhibához visszavezethető Carney-komplex) daganatszindrómák mellett a jól ismert multiplex endokrin neoplasiák és a von Hippel–Lindau-szindróma klinikai, laboratóriumi és genetikai jellegzetességeinek összefoglalását.

# ENDOGEN ELEKTROMÁGNESES TÉRREL TÖRTÉNŐ KEZELÉS HATÁSA A VIZSGÁLT METABOLIKUS PARAMÉTEREKRE TUMOROS MODELLBEN

*Pfeifenróth Anna, Lednyiczky Gábor, Zhalko-Tytarenko, Olga, Csiki Gábor*

*Hippocampus Intézet, Budapest*

A malignus tumor kifejlődése köztudottan lényeges hatással van a szervezet egészének funkcionális állapotára, és a releváns metabolikus paraméterek rendellenességét eredményezi. A metabolikus folyamatok kapcsolódnak az élő szervezet által emittált alacsony intenzitású elektromágneses vibrációkkal. Továbbá ismert az alacsony intenzitású endogén elektromágneses mezőket befolyásoló külső EM-es mezők hatása, és ezek együttes szabályozó szerepe is.

Emiatt e munka célja, hogy vizsgáljuk a biológiai rendszerek endogén elektromágneses vibrációinak anyagcserére gyakorolt hatásait tumoros modellekben. Felnőtt hím 3LL carcinomás tüdőáttétes C57BL/6 egereket használtunk modellként. EPR és <sup>31</sup>P NMR-spektroszkópot alkalmaztunk a különböző metabolikus paraméterek meghatározására (intracelluláris pH,  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\gamma$ -ATP mennyiségének meghatározása, anorganikus foszfát, kreatinfoszfát és néhány paramagnetikus funkcionális protein és szabad gyökök meghatározása) intakt egerek különböző szöveteiben, valamint a kísérletileg létrehozott tumoros egereken, és in vivo endogén EMF-el kezelt tumoros egereken (előzetesen in vitro endogén EMF-el kezelt tumorsejteket inokuláltak az egerek egy csoportjának).

A kapott eredmények jelzik, hogy a kifejlett tumor által létrehozott szabályozatlan metabolizmusú modellekben mind az in vivo, mind az in vitro kezelések lehetővé teszik a zavart metabolikus aktivitás fiziológiai szintre való helyreállítását.

# GNRH SZEREPE A HYPOPHYSEALIS INHIBIN GÉNEXPRESSZIÓ SZABÁLYOZÁSÁBAN

*Popovics Petra, Rékási Zoltán, Kovács Magdolna*

*Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anatómiai Intézet, Pécs*

A gonadotrop hormonok szekrécióját komplex rendszer szabályozza, melynek tagjai hypothalamicus, hypophysealis, valamint gonadális regulátorok. Jól ismert, hogy a hypothalamicus GnRH stimulálja mind az LH, mind az FSH szekrécióját, azonban az FSH-válasz sokkal mérsékeltebb, mint az LH. Az inhibint először gonadális peptidként azonosították, azonban későbbi vizsgálatok a hypophysisben is jelentős génexpressziót mutattak ki. A hypophysealis inhibin génexpressziója és az LH/FSH szekréció közötti összefüggést ovariektomizált (OVX) és normál ciklizáló patkányban vizsgáltuk. OVX patkányban, az endogén GnRH túlprodukciója mintegy 80%-kal növelte az inhibin- $\alpha$  mRNS-ének expresszióját, és 50%-os emelkedést okozott az inhibin- $\beta$ B géntermék produkciójában is. Normál kontrollhoz képest OVX egyedekben a hypophysis LH-koncentrációja mintegy 10-szeresére emelkedett, míg FSH esetében a növekedés csupán 3-szoros volt. Ezek a hatások a specifikus GnRH-receptorantagonista Cetrorelixszel gátolhatóak voltak. Eredményeink azt mutatják, hogy a GnRH részt vesz a hypophysealis inhibin génexpressziójának szabályozásában, amely autokrin/parakrin inhibitorként hozzájárul a gonadális inhibin negatív feed-back hatásához. (Támogatás: OTKA T-4698.)

# A SZÉRUM-KROMOGRANIN-A VIZSGÁLATÁNAK ALKALMAZÁSA ÉS JELENTŐSÉGE A NEUROENDOKRIN DAGANATOK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS A KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁNAK KÖVETÉSÉBEN

Rácz Károly

*Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

A neuroendokrin daganatok laboratóriumi diagnosztikájában – a daganatokhoz társuló endokrin szindrómákat okozó biológiailag aktív hormonok meghatározásán kívül – napjainkban a szérumban kromogranin-A (CgA) vizsgálata a legjelentősebb. A CgA a kromogranin/szekretogranin család tagja; a mellékvesevelőben, valamint az emésztőrendszer neuroendokrin sejtjeiben képződik. Fiziológiai szerepe ma még kevésbé ismert; enzimikus hasításával egy aktív peptid, a pankreasztatin képződik. Egyes neuroendokrin daganatokban a CgA-t hasító enzim hiánya miatt a CgA-ból nem képződik pankreasztatin, ezért a szérumban kromogranin-A kimutatásán alapuló vizsgálatok érzékenysége kisebb lehet.

A szérumban kromogranin-A vizsgálatára alkalmas új laboratóriumi módszerek kifejlesztése óta a vizsgálatot a neuroendokrin daganatok általános markerének tekintjük. Carcinoid tumorokban a szérumban kromogranin-A érzékenysége felülmúlja a vizelet 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA) vizsgálatát, különösen előbél- és utóbél eredetű carcinoid tumorokban, melyek ritkán vagy nem okoznak megnövekedett 5-HIAA-ürítést. Kiemelten fontos előnye, hogy a szérumban kromogranin-A-koncentrációja hormonálisan inaktív neuroendokrin daganatok esetében is megnövekedhet. Elsősorban metasztatikus neuroendokrin daganatok kimutatására nagyon érzékeny, ugyanakkor specificitását korlátozza, hogy a szérumban kromogranin-A-koncentrációja más daganatok (pl. prostata, máj carcinoma), veseelégtelenség, illetve bizonyos gyógyszerek szedése (protonpumpa-gátlók, hisztamin H<sub>2</sub>-receptor-blokkolók, glukokortikoidok) esetén is növekedhet. A szérumban kromogranin-A-koncentráció a daganattömeggel jó korrelációt mutat, ezért követésére is hatékonyan használható.

## TESTTÖMEGINDEX ÉS A GONÁDFUNKCIÓ EGYES BIOKÉMIAI PARAMÉTEREINEK VIZSGÁLATA PCOS-BAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN

Riba János,<sup>1</sup> Rucz Károly,<sup>1</sup> Bajnok László,<sup>1</sup> Görömbey Zoltán,<sup>2</sup> Góth Miklós,<sup>2</sup> Szabolcs István<sup>2</sup>

*Pécsi Tudományegyetem, OEKK, KK, I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai Osztály, Pécs,<sup>1</sup> Állami Egészségügyi Központ, Budapest<sup>2</sup>*

A policisztás ovárium szindróma (PCOS) az egyik leggyakoribb endokrin betegség. Eredete, kialakulása azonban pontosan máig sem tisztázott. Az irodalom többféle okot és így többféle mechanizmust tart számon. Ezek:

1. A megváltozott inzulinhatás – inzulinrezisztencia.
2. GnRh-pulztilitás megváltozása.
3. Fokozott ACTH-hatás.

Ezek következtében a peteérés és a menstruáció zavart szenved, emelkedik a szérumban androgénszintje, ami az előbbi folyamatokat tovább rontja, ill. társtünetek kialakulásához vezet. Ugyanakkor léteznek sovány (BMI < 20) PCOS-betegek, ami felveti a gyanút, hogy nem az inzulinrezisztencia a primer kiváltó ok.

Vizsgálatunkban 364 (n=364) magyarországi nőbeteg adatai szerepelnek. Az adatok értékelését Pearson- és Spearman-tesztel végeztük.

Vizsgáltuk a gonadotrop hormonok szintjét (FSH, LH és LH/FSH arány) a BMI függvényében. A BMI és a FSH között nincs szignifikáns összefüggés, míg a másik két esetben egyenes arányosság állapítható meg (p=0,01). A BMI függvényében a FTI (szabad tesztoszteron index) nőtt, az androsztendion pedig csökkent (p=0,05). A BMI-értékek nem mutattak összefüggést a tesztoszteronértékekkel.

Összefoglalva: nagyobb BMI emelkedett LH-, FTI-értékekkel jár PCOS-ban szenvedő betegekben.

# AZ INZULINREZISZTENCIA SZEREPE A GONÁDFUNKCIÓ EGYES BIOKÉMIAI PARAMÉTEREINEK ALAKULÁSÁRA PCOS-BAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN

Rucz Károly,<sup>1</sup> Bajnok László,<sup>1</sup> Riba János,<sup>1</sup> Görömbey Zoltán,<sup>2</sup> Góth Miklós,<sup>2</sup> Szabolcs István<sup>2</sup>

Pécsi Tudományegyetem, OEKK, KK, I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai Osztály, Pécs,<sup>1</sup> Allami Egészségügyi Központ, Budapest<sup>2</sup>

A policisztás ovárium szindróma (PCOS) növekvő gyakoriságú eltérés, mely a fertilis korú női populáció legalább 10%-át érinti. Metabolikus kísérő jelenségei okán pedig egyre nagyobb súlyt kap a globális kardiovaszkuláris kockázat szempontjából. A patomechanizmus jórészt tisztázatlan, a kialakulás magyarázatára több elmélet is felkapottá vált. Ezek közül a testzsírartalom, az inzulinelválasztás növekedése, ill. a következményes inzulinrezisztencia sok szempontból vizsgált és vitatott kérdés. (A sovány – BMI < 20 – betegek PCOS-jára nem ad elég támpontot.)

Vizsgálatunkban 364 (n=364) magyar nőbeteg adatai szerepelnek. Az adatok értékelését Pearson- és Spearman-tesztekkel és regresszió-analízissel végeztük.

A BMI függvényében vizsgáltuk a HOMA-indexet és az OGTT alatt mért inzulin mennyiségét (AUC: area under the curve of insulin). Mindkét esetben szignifikáns pozitív összefüggést találtunk (r=0,358, p=0,01 és r=0,277, p=0,01). A BMI függvényében a FTI (szabad tesztoszteron index) nőtt (r=0,262, p=0,01). A BMI és a kortizol, valamint a BMI és az androsztendion között ugyanakkor szignifikáns negatív korrelációt találtunk (r=-0,18, p=0,01, ill. r=-0,118, p=0,05). Regresszióanalízis alapján ezen paraméterek közül a BMI legjobban a HOMA-indexet befolyásolja (s=0,001).

Összefoglalva: magasabb BMI emelkedett HOMA-indexszel és inzulinszekrécióval, FTI-értékekkel, ugyanakkor csökkent androsztendion- és kortizolszinttel jár PCOS-ban szenvedő betegekben.

## EKTOPIÁS CUSHING-SZINDRÓMA – ESETBEMUTATÁS

Ruzsa Beáta, Nemes Orsolya, Nagy Zsuzsanna, Rucz Károly, Bajnok László, Schmidt Erzsébet, Zámbo Katalin, Molnár F. Tamás, Mezösi Emese

Pécsi Tudományegyetem, OEKK, KK, I. Belgyógyászati Klinika, „Hetényi Géza” Endokrinológiai és Anyagcsere Osztály, Nukleáris Medicina Intézet, Sebészeti Klinika, Pécs

A carcinoid tumor ritka, neuroendokrin daganat. Felismert incidenciája 2/100000 lakos. Fő kiindulási helye az emésztőrendszer (65%) és a tüdő (25%). Lokalizálása a rendelkezésre álló korszerű diagnosztikus eszközök ellenére is komoly kihívást jelent. Kezelése első vonalban sebészeti, gyógyszeresen pedig szomatostatinanalog-terápia jöhet szóba. A betegség ötéves túlélése 50%.

Munkánkban egy 48 éves férfi beteg kórtörténetét mutatjuk be, akit cushingoid alkat és a szérumban emelkedett kortizolszintje miatt kezdtünk vizsgálni 2003 szeptemberében. A hypophysis-MR lelete negatív lett. 2004. februárban bal oldali adrenalectomia (corticalis adenoma), majd 2005 márciusában jobb oldali hemihypophysectomia (hyperplasia) történt – a vena suprarenalis, illetve a sinus petrosus inferior katéterezések pozitív eredménye és a klinikai kép miatt. A kóros posztoperatív hormonleletek ektópiás CRH-termelést valószínűsítettek, azonban carcinoid irányában az 5HIAA-ürítés, a mellkasi CT negatív lett. 2005 áprilisában Nizoral-kezelés indult a szteroidszintézis gátlására, azonban júliusban a jobb oldali mellékvese (adenoma) eltávolítása is szükségessé vált. Mellékvesehormon-pótlást kezdtünk. 2006 januárjában a hydrocortison kihagyását követően meghatározott kortizolszint, majd hasi CT működő mellékveseszövet jelenlétére utalt. A fludro- és hydrocortison elhagyásakor azonban hypoadrenia alakult ki, ami ezt elvetette. Sandostatintesztben az ACTH-szint szignifikáns csökkenését mértük. Az octreoscan pozitív lett a pancreas vonatkozásában, ennek helyén egy 9 mm-es pseudocysta igazolódott. A PET-vizsgálat alapján nem tűnt aktívnak. Az ACTH-szint továbbra is emelkedett volt, és carcinoid szindróma klinikai képe alakult ki. Lokalizációs céllal 2008. 2. 1-én octreotid SPECT-CT-t kértünk, ami patológias dúsulást igazolt a jobb tüdő és a pancreas területén. 2008. 3. 11-én a 9-es tüdőszegmentumban ülő 1,5 cm-es képlet in toto eltávolítása történt, ennek szövettana carcinoidot igazolt. A pancreasfolyamat tisztázása még folyamatban van.

# PREVENTÍV THYREOIDECTOMIA GYERMEKKORBAN A RET PROTOONKOGÉN V804M KODON MUTÁCIÓJA MIATT

Sallai Ágnes,<sup>1</sup> Patócs Attila,<sup>2</sup> Gergics Péter,<sup>2</sup> Rácz Károly,<sup>2</sup> Fekete György<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, AOK, II. Gyermekgyógyászati Klinika,<sup>1</sup> II. Belgyógyászati Klinika,<sup>2</sup> Budapest

A multiplex endokrin neoplasia szindróma 2-es típusában (MEN2) az autoszomális domináns módon öröklődő daganatokat a RET protoonkogén csírasejtes mutációi okozzák. Hazánkban is elérhető a RET protoonkogén mutációanalízise, lehetséges az érintett betegek családtagjainak genetikai szűrése, és a génhibát hordozó családtagokban a medulláris pajzsmirigy-carcinoma (MTC) nagy kockázata miatt a nemzetközileg javasolt preventív thyreoidectomia elvégzése.

Munkánkban egy olyan négygenerációs család történetét mutatjuk be, ahol a RET protoonkogén V804M mutációját hordozó fiatal felnőtt családtagoknál (2 testvér és egy unokatestvér) huszoneves korban megtörtént a profilaktikus thyreoidectomia, gyermekeiket azonban nem vitték genetikai szűrővizsgálatra. Az egyik kisfiút háziorvosa obesitas miatt utalta endokrinológiai szakrendelésre. Az anamnézis felvételekor derült ki a családban előforduló MEN2A szindróma. Részletes tájékoztatást követően mindhárom szülőpár igényelte gyermekei genetikai vizsgálatát. A negyedik generáció hét tagja közül két gyermeknél igazolódott mutációhordozás. Mindkettejükön profilaktikus thyreoidectomia történt. A hisztológiai vizsgálat a két és fél éves kislánynál nem talált malignus elfajulásra utaló eltérést, ugyanakkor a kilencéves unokatestvérénél C-sejt-hyperplasiát vélelmezett.

Hangsúlyozzuk az orvos-beteg kapcsolat fontosságát, hiszen a modern genetikai vizsgálatok hiába állnak rendelkezésre, ha azokat nem vesszük igénybe. A betegségokozó RET protoonkogén mutáció igazolása esetén a preventív thyreoidectomia megfelelő időben történő elvégzésével a MTC kialakulásának kockázata minimálisra csökkenthető, valamint a genetikailag negatív esetek mentesülnek a további orvosi vizsgálatok alól.

## SWYER-SZINDRÓMA EGY ESET KAPCSÁN

Ságodi László, Ladányi Erzsébet, Lukács Valéria, Kiss Ákos, Sólyom Enikő

B.-A.-Z. Megyei Kórház, Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc

A Swyer-szindróma a tiszta gonád-dysgenesis egy jól körülhatárolt típusa, melyre jellemző a „csíkgonád”, a női fenotípus, hypoplasiás uterus, a nemi éretlenség, valamint az, hogy szomatikus rendellenesség nem társul a kórképhez. Célunk a klinikai tünetek leírásán túl a kórkép diagnózisának és kezelésének az ismertetése.

*Esetbemutató:* 16 éves leány pubertáskimaradás és primer amenorrhoea miatt került felvételre az endokrinológiai profilú osztályunkra. Testmagassága 166 cm, testsúlya 56,5 kg. Csontkor: 14 év. Emlők st. I, fanszörzet st. II (Tanner után). Vaginoszkópia során életkorának megfelelő méretű vagina észlelhető (hossza: 11 cm), a hüvely végén portio és haránt irányú méhszáj látható. Kismedence-MRI: uterus hypoplasiás, mindkét oldalon a gonádoknak megfelelő területen 5×10 mm, köteges szerkezetű képlett detektálható, folliculusok nem láthatók. Cor, pulmo, abdomen kóros eltérés nélkül. A perifériás vérből végzett kromoszómatenyésztés eredménye: 46, XY. Kromoszóma FISH-vizsgálattal SRY-pozitív. Hormonvizsgálatok eredménye: szérum-FSH: 99,96 mU/ml, LH: 40 mU/ml, E2: 18,6 pg/ml, tesztoszteron: 2,54 nmol/l, PRL: 7,3 ng/ml. Tumormarkerek: AFP: 0,7 ng/ml, CEA: 0,35 ng/ml, CA 125: 8,9 U/ml, β-hCG: neg.

Oszteodenzitometria: total Z-score: -2,93. Kivizsgálás után laparotómia során mindkét oldali petevezetékét és a diszgenetikus gonádot eltávolítottuk.

A pubertás indukcióját ösztrodioltapasszal kezdtük (fél Dermestril 25 tapasz 3-4 naponta).

*Következtetés:* A kórképet az Y-kromoszóma különböző mutációi, főleg az SRY gén mutációi okozhatják. Az uterus jelenléte potenciálisan az oocyta-donáció lehetőségét jelenti. A gonádok malignus elfajulásának a kockázata rendkívül nagy, ezért minél korábban a diszgenetikus gonádokat el kell távolítani.



# ANYAGCSERE-ELTÉRÉSEK ÉS KARDIOVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK VÉLETLENSZERŰEN FELFEDEZETT HORMONÁLISAN „INAKTÍV” MELLÉKVESEKÉREG-ADENOMÁS BETEGEK KÖRÉBEN

Sereg Márta, Feldman Karolina, Kaszper Éva, Szappanos Ágnes, Gláz Edit, Rácz Károly, Tóth Miklós

Semmelweis Egyetem, AOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**Bevezetés:** Irodalmi adatok és saját vizsgálataink szerint hormonálisan „inaktív” mellékvesekéreg-adenomás betegekben a hipertonia, a 2-es típusú diabetes mellitus, a hyperlipidaemia és az elhízás gyakoribb, mint az átlag populációban. A jelen klinikai tanulmányban azt vizsgáltuk, hogy az adenoma műtéti eltávolítása csökkenti-e a betegek kardiovaszkuláris kockázatát, morbiditását (CVM) és halálozását (CVH).

**Módszer:** 1990 és 2001 között a Semmelweis Egyetem II. Balgyógyászati Klinikáján vizsgált, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg-adenoma miatt adrenalectomián átesett (A csoport) és nem operált (B csoport) betegek körében minimum 5 éves követési idő alatt vizsgáltuk az angina pectoris (AP), az akut myocardialis infarctus (AMI), a stroke (St), a PTCA, a coronaria-bypass (CB), a perifériás érműtét (PE) és a kardiovaszkuláris halálozás (CVH) gyakoriságát. 118 beteg adatait dolgoztuk fel. Az „A” csoportban 44, átlag 60,1 éves (49–75), 9,4 év (5–16) követési idejű beteg volt. A „B” csoportba 74, átlag 61,4 éves (27–83), 8,8 év (5–16) követési idejű beteg tartozott.

**Eredmények:** Betegeink körében kezdetben a hipertonia, az IGT, illetve a 2-es típusú diabetes mellitus (DM), a hyperlipidaemia (HL) és az elhízás gyakorisága 82, 43, 58 és 50% volt. A követési idő végén ezek az anyagcsere eltérések a betegek 89, 58, 82 és 50% fordultak elő. Az „A” csoportban 6/44 AP, 2/44 AMI, 5/44 St, 1/44 PTCA, 7/44 PÉ 0/44 CB és 2/44 CVH fordult elő. A CVM összesen 27/44 beteget érintett. A „B” csoportban 8/74 AP, 8/74 AMI, 12/74 St, 3/74 PTCA, 4/74 CB, 4/74 PÉ és 2/74 CVH történt. A CVM összesen 32/74 beteget érintett. A követéses vizsgálatkor mindkét betegcsoportban szignifikánsan nőtt az IGT, illetve DM, valamint a HL gyakorisága ( $p < 0,05$ ). A vizsgált kardiovaszkuláris betegségek a két csoportban azonos gyakorisággal fordultak elő.

**Következtetés:** A hormonálisan „inaktív” mellékvesekéreg-adenomás betegek kardiovaszkuláris kockázata nagy. A mellékvese-daganat műtéti eltávolítása átlagosan 9 éves követési idő után nem mérsékeli a kardiovaszkuláris kockázatot, és nem csökkenti a kardio- és cerebrovaszkuláris események, illetve ezek elhárítására alkalmazott beavatkozások számát.

## A SPONTÁN HYPOGLYKAEMIA DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISA AZ ELMÚLT TÍZ ÉVBEN INSULINOMÁBAN SZENVEDŐ ESETEINK KAPCSÁN

Speer Gábor,<sup>1</sup> Horányi János,<sup>2</sup> Kerényi Zsuzsa,<sup>3,4</sup> Nagy Zsolt,<sup>1</sup> Takács István,<sup>1</sup> Tamás Gyula,<sup>1,4</sup> Lakatos Péter<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati,<sup>1</sup> I. Sebészeti Klinika, Budapest<sup>2</sup> Csepeli Szakrendelő, Diabetológia,<sup>3</sup> Diabetes Gondozási Nemzeti Központ, Budapest<sup>4</sup>

Hypoglykaemiáról akkor beszélünk, ha 2,5 mmol/l alatti vénából meghatározott vércukorszinthez a neurohypoglykaemiára jellemző tünetek jelentkeznek, illetőleg ha ezen tüneteket szénhidrát adásával meg lehet szüntetni. Ha e három kritérium együttes jelenléte áll fenn, és nem ismert, hogy a beteg diabetes mellitusban szenved, akkor nevezhetjük ezt az állapotot spontán hypoglykaemiának. Közleményünkben a felnőttkori spontán hypoglykaemia differenciáldiagnózisát és ennek kapcsán az egyik leggyakoribb okának, az insulinomának kivizsgálását vázoljuk fel, az elmúlt tíz évben szerzett tapasztalataink és az irodalmi adatok alapján. Ismertetjük a spontán hypoglykaemiát okozó számos szervi eltérést. Érintjük a iatrogén (pl. gyógyszerek okozta, dialízis alatti) hypoglykaemiás epizódokat is. Említést teszünk a malignitásokhoz csatlakozó hypoglykaemiákról is. A differenciáldiagnosztikai lépések legfontosabb állomása a provokációs tesztek elvégzése. Ha a biokémiai vizsgálatok az insulinoma diagnózisát erősítik meg, úgy lokalizálni kell a pontos elhelyezkedését a műtéti ellátáshoz. A lokalizációs vizsgálatok közül az angio-CT vagy angio-MR mellett az igen szenzitív endoszkópos UH elvégzését javasoljuk. A műtét alatt a legbiztosabb, és ezért kötelezően alkalmazandó lokalizációs módszer az intraoperatív

UH. Az invazív módszerek – angiográfia, transzhepatikus szelektív vénás mintavétel, illetve ennek kombinálása intraarteriális stimulációval – alkalmazása csak kivételesen, elsősorban sikertelen előzetes műtétet követően indokolt, véleményünk szerint.

## A NOD2 GÉN MUTÁCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA ENDOKRIN OPHTHALMOPATHIÁS BETEGEKBEN ÉS EGÉSZSÉGES KONTROLLOKBAN

*Szabó István, Nagy Zsuzsanna, Peti M. Attila, Rucz Károly, Bódis Beáta, Mezősi Emese*

*Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs*

**Bevezetés:** Az endokrin ophthalmopathia kialakulásában genetikai, autoimmun és környezeti tényezők kölcsönhatása játszik szerepet. A NOD2 gén és az autoimmun Crohn-betegség asszociációja ismert. A NOD2 gén bizonyos polimorfizmusai (Arg702Trp, Gly908Arg és Leu1007fsinsC) gyakrabban fordulnak elő Crohn-betegségben. A NOD2 egy „betegség-rezisztencia” gén és a bakteriális lipopoliszacharidokkal szembeni fogékonyság szabályozója.

**Cél:** A vizsgálat célja az volt, hogy meghatározzuk a Gly908Arg mutációk allélfrekvenciáját endokrin ophthalmopathiában és egészségesekben.

**Módszer:** A vizsgálatba 37 endokrin ophthalmopathiás beteget és 107 kontrollt vontunk be. A Gly908Arg mutációt vizsgálva polimeráz láncreakciót követően az amplifikált mintákat a mutációspecifikus HhaI restrikciós enzimmel emésztettük. A csoportok allélfrekvenciáját  $\chi^2$ -próbával hasonlították össze.

**Eredmények:** A Gly908Arg mutáció allélfrekvenciája endokrin ophthalmopathiás betegéknél (0%) és a kontrollknál (1,40%) nem volt szignifikánsan különböző.

**Következtetések:** A NOD2 gén Gly908Arg alléljának hordozása nem mutat összefüggést az endokrin ophthalmopathiával. A betegségre hajlamosító gének vizsgálata segíthet abban, hogy megértsük a betegség kialakulását.

## HISZTAMIN, EGY ÚJ SZEREPLŐ A MELLÉKVESEKÉREG-DAGANATOK PATOGENEZISÉBEN: A HISZTIDIN-DEKARBOXILÁZ ÉS A HISZTAMINRECEPTOROK EXPRESSZIÓS KÜLÖNBBSÉGEI KÜLÖNBÖZŐ DAGANATOKBAN

*Szabó Péter M.,<sup>1</sup> Tömböl Zsófia,<sup>1</sup> Wiener Zoltán,<sup>2</sup> Tölgyesi Gergely,<sup>2</sup> Pócza Péter,<sup>2</sup> Kovács Attila,<sup>3</sup> Horányi János,<sup>4</sup> Gaillard Rolf-Christian,<sup>5</sup> Falus András,<sup>2</sup> Rác Károly,<sup>1</sup> Igaz Péter<sup>1</sup>*

*Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika,<sup>1</sup> Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet,<sup>2</sup> II. Patológiai Intézet<sup>3</sup> és I. Sebészeti Klinika,<sup>4</sup> Budapest, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne, Svájc<sup>5</sup>*

**Bevezetés:** A mellékvesekéreg-daganatok patogenezise kevésbé ismert. Tekintettel a mellékvesekéreg kitüntetett szerepére az immun-neuroendokrin interakciók terén és az immunmediátorok hatásaira a mellékvesekéreg működésének szabályozásában, elképzelhető, hogy immun-gyulladásos mediátorok e daganatok kialakulásában is szerepet játszhatnak.

**Módszerek:** 1500 gén egyidejű vizsgálatára alkalmas microarray módszerrel tanulmányoztuk egészséges mellékvesekéreg-szövetek, hormonálisan inaktív, Cushing- és Conn-adenomák, valamint mellékvesekéreg-carcinomák génextpressziós mintázatát. A szignifikáns különbségek validálására real-time RT-PCR-t, fehérjeszintű kimutatásukhoz Western-blotot, lokalizációjuk meghatározásához immunhisztokémiai módszert alkalmaztunk.

**Eredmények:** A microarray vizsgálat 70 szignifikánsan eltérő expressziót mutató gént azonosított. Ezek közül a hisztamin bioszintézisében és hatásában szerepet játszó génekre összpontosítottunk. A korábbi eredményekkel szemben, amelyek a mellékvesekéreg és a hisztamin között csak indirekt kapcsolatokat tételeztek fel, kimutattuk a hisztamin H1- és H2-receptorok jelenlétét mind az ép szövetben, mind daganatsejteken. A H2-receptor

expressziója mind mRNS-, mind fehérjeszinten szignifikánsan magasabbnak bizonyult a normális mellékvesében és a hormonálisan inaktív tumorokban a többi csoporthoz képest. A hisztamin H4-receptor expressziója a Cushing-adenomákban nem volt kimutatható, a többi vizsgált csoportban csökkent expressziót mutatott. A hisztamin bioszintéziséért felelős hisztidin-dekarboxiláz expresszióját magasabbnak találtuk az ép szövetekben a tumorokhoz képest.

*Következtetés:* Eredményeink arra utalnak, hogy a mellékvesekéreg-daganatokat csökkent hisztaminhatás jellemezheti, mind a bioszintézis, mind a receptorok szintjén.

## A GLUKOKORTIKOID-RECEPTOR GÉN POLIMORFIZMUSAINAK VIZSGÁLATA ENDOGÉN HYPERCORTISOLISMUSSAL JÁRÓ ÁLLAPOTOKBAN

Szappanos Ágnes,<sup>1</sup> Patócs Attila,<sup>2</sup> Stenczer Balázs,<sup>3</sup> Kerti Andrea,<sup>3</sup> Ács T. Bence,<sup>3</sup> Rác Károly,<sup>1</sup> Tóth Miklós<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest<sup>1</sup> MTA-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest<sup>3</sup>

*Bevezetés:* A glükokortikoidreceptor (GR) gén genetikai elváltozásainak patogenetikai szerepe az endogén hypercortisolismussal (EH) járó állapotokban nem tisztázott. A GR gén polimorfizmusai közül a BclI és az N363S fokozott, míg az ER22/23EK és a A3669G csökkent glükokortikoid-érzékenységgel hozható összefüggésbe.

*Célkitűzés:* A GR génvariánsok patogenetikai szerepének tisztázása EH-sal járó állapotokban.

*Módszerek:* 36 ACTH-termelő hypophysis-adenomás, 24 mellékvese-eredetű Cushing-szindrómás beteg és 129 személyből álló hazai egészséges kontrollcsoport adatait vizsgáltuk.

Az N363S és BclI polimorfizmust allélspecifikus polimeráz láncreakcióval (PCR), míg az ER22/23EK polimorfizmust PCR-reakciót követő restrikciós enzim emésztéssel mutattuk ki. Az A3669G variáns kimutatásához TaqMan allél diszkriminációs assay-t használtunk.

*Eredmények:* Nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes polimorfizmusok allélgyakoriságában a kontroll- és a betegcsoportok között. A BclI polimorfizmust homozigóta formában hordozó EH-ban szenvedő betegekben a femorális régióban mért Z-score értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a polimorf allélt nem hordozókban (femurnyak Z-score  $-1,44 \pm 0,73$  vs.  $-0,36 \pm 0,92$ ;  $p < 0,05$ , trochanter Z-score  $-1,89 \pm 0,47$  vs.  $-0,47 \pm 0,94$ ;  $p < 0,05$ ). A polimorf allélt hordozó betegekben szignifikánsan magasabb  $\beta$ -CrossLaps-szinteket mutattunk ki a nem hordozókhoz képest ( $0,90 \pm 0,32$  ng/ml vs.  $0,40 \pm 0,27$  ng/ml;  $p < 0,05$ ).

*Következtetés:* A GR gén BclI, N363S, ER22/23EK és A3669G genetikai variánsai a EH-sal járó állapotok kialakulását nem befolyásolják. A BclI polimorfizmust hordozó EH-ban szenvedő betegekben alacsonyabb a csontsűrűség és fokozottabb a csontreszorpció a polimorfizmust nem hordozó betegekhez képest.

## PAJZSMIRIGYRÁK TÁRSULÁSA AUTOIMMUN THYREOIDITISEKKEL A MAROSVÁSÁRHELYI ENDOKRINOLÓGIAI KLINIKA ÉS A PATOLÓGIAI INTÉZET 1995–2007 KÖZÖTTI BETEGANYAGÁBAN

Szántó Zsuzsanna,<sup>1</sup> Kun Imre Zoltán,<sup>1</sup> Jung János,<sup>2</sup> Bécsi János,<sup>1</sup> Pongrácz Blanka<sup>1</sup>

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem, Endokrinológiai Klinika,<sup>1</sup> Patológiai Intézet<sup>2</sup>

Pajzsmirigy-rák társulását vizsgáltuk autoimmun thyreoiditisekkel, feldolgozván a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika és a Patológiai Intézet beteg-, ill. leletanyagában 1995–2007 között diagnosztizált pajzsmirigy-malignomás esetek adatait. A 354 pajzsmirigy-rákos beteg közül 35-nél krónikus lymphocytás thyreoiditis, 4-nél Basedow-Graves-kór jelentkezett. A 35 Hashimoto-kórhoz 29 esetben (83%) papillaris rák, míg egy-egy esetben papillo-folikuláris forma, papillaris pajzsmirigy-rák talaján kialakult anaplasticus rák, Hürthle-sejtes carcinoma, szigetsejtes forma, B-sejtes lymphoma, ill. differenciálatlan rák társult (nő/férfi-arány 11/1).

A 4 Basedow–Graves-kór miatt tiroidektomizált nőbeteg közül 3-nál papilláris microcarcinomát, illetve intrakapszuláris formát diagnosztizáltak. Az irodalmi adatok szerint a malignus lymphomák és a Hürthle-sejtes carcinomák bizonyítottan Hashimoto-thyreoiditis talaján keletkeznek, de a Hashimoto-thyreoiditis társulhat más pajzsmirigy-carcinomával is. Magyarázatként egyes szerzők az autoimmun folyamatok és a tumorgenézis patomechanizmusainak hasonlóságát vélik felfedezni. Mások szerint az autoimmun folyamat védekezési reakció: csökkenti a pajzsmirigy-carcinomák agresszivitását. Az a tény, hogy anyagunkban a Hashimoto-thyreoiditis túlnyomórészt (35-ből 29 esetben) papilláris pajzsmirigyrákkal társult, melynek prognózisa messzemenően a legjobb a pajzsmirigyrákok között, joggal értelmezhető hatékony védekezési reakcióként, mely a jóindulatú lefolyás egyik fontos tényezője.

## C17,20-LIÁZ ENZIM GÁTLÁSA ÚJ 17BÉTA-OXAZOLIDONIL ANDROSZTERONSZÁRMAZÉKOKKAL

Szécsi Mihály,<sup>1</sup> Tóth István,<sup>1</sup> Ondré Dóra,<sup>2</sup> Wölfling János,<sup>2</sup> Schneider Gyula,<sup>2</sup> Julesz János<sup>1</sup>

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai Osztály,<sup>1</sup> Szerves Kémiai Tanszék,<sup>2</sup> Szeged

A 17 $\alpha$ -hidroxiláz-C17,20-liáz (P45017 $\alpha$ ) a szteroidhormon-bioszintézis egyik kulcsenzime. Aktivitásának gátlása mind a mellékvesék, mind a herék androgénszintézisét blokkolja, amely hatásos terápiája – az esetek többségében androgéndependens – prostata-carcinomának. Az újonnan szintetizált 17 $\beta$ -oxazolidonil androszteronszármazékok C17,20-liáz-gátló hatását *in vitro* radiosubsztrát inkubációs módszerrel, a 17-hidroxiprogesteron – androszt-4-én-3,17-dion átalakulás mérésével vizsgáltuk. Az enzimforrás patkányhere teljes homogenizátuma volt. A vizsgált 14 vegyület közül a nem szubsztituált oxazolidonil-gyűrűt tartalmazó 4-én-3-oxo androszteron származék bizonyult a leghatékonyabb C17,20-liáz inhibitornak. IC<sub>50</sub> értéke 3,0  $\mu$ M, ami megközelíti a referenciainhibitor ketokonazol hatékonyságát (IC<sub>50</sub>=0,75  $\mu$ M). A nem szubsztituált oxazolidonil 5-én-3-hidroxi származék, illetve a többi, aril-oxazolidonil szubsztituált 5-én-3-hidroxi és 4-én-3-oxo tesztvegyület csak kis mértékben, vagy egyáltalán nem gátolta a C17,20-liáz aktivitását az általunk alkalmazott kísérleti körülmények között. Az újonnan szintetizált 17 $\beta$ -oxazolidonil androszteronszármazékok molekulaszervezete és C17,20-liáz-gátló hatása között megfigyelt összefüggések értékes adatként szolgálhatnak az antiandrogén hatást enzimszinten kifejtő új gyógyszerhatóanyagok kifejlesztésében. (OTKA T049366)

## A PSEUDOHYPOPARATHYREOSISRÓL KÉT ESET (ANYA ÉS LÁNYA) KAPCSÁN

Tarkó Erzsébet,<sup>1</sup> Bakó Barnabás,<sup>1</sup> Súlyom Enikő,<sup>2</sup> Kosaras Éva<sup>2</sup>

B.-A.-Z. Megyei Kórház, II. Belgyógyászat, Gyermekegészségügyi Központ,<sup>1</sup> III. Csecsemő és Gyermekosztály,<sup>2</sup> Miskolc

A pseudohypoparathyreosis olyan örökletes megbetegedés, melynek lényege a célszervek parathormonnal szembeni válaszképtelensége. Hypocalcaemia, tetania mellett jellegzetes szomatikus anomáliák mutatkoznak, ez utóbbiak megkönnyítik a betegség felismerését. Poszterünkön egy háromgyermekes, 34 éves nőbeteg kórtörténetét ismertetjük, akit harmadik szülése után 1 hónappal eszméletvesztéssel járó rosszullet miatt hospitalizáltak. A koponya-CT a bazális ganglionok meszesedését mutatta. Neurológia vizsgálat során epilepsiát vélelmeztek, antikonvulzív terápiát indítottak. 2 évvel később mellkasi fájdalom, fulladás miatt került ismét kórházba. A vizsgálatok dilatatív cardiomyopathiát, szívelégtelenséget igazoltak. A csontrendszeret érintő kóros eltérések pseudohypoparathyreosisra utaltak, amit a laborvizsgálatok megerősítettek. A kórelőzményben szereplő eszméletvesztést a beteg hypocalcaemiájával magyaráztuk, ezért annak rendezése után az antiepileptikum további alkalmazását felfüggesztettük. A családi anamnéziséből kiderült, hogy a beteg legidősebb gyermeke ugyanebben a betegségben szenved, emiatt gyermekgyógyászati gondozás alatt áll. Arra is fény derült, hogy a jellegzetes fenotípus-jegyek alapján a gyermekgyógyászok az anya betegségét is diagnosztizálták, aki a javasolt vizsgálatoktól elzárkózott. Az eset tanulságai: eszméletvesztéssel járó rosszulletek esetén gondoljunk

Ca-anyagcsere zavart okozhat. Familiáris betegségek felkutatásában a felnőtt- és gyermekgyógyászok közötti párbeszéd elengedhetetlen.

## A PRIMER ALDOSTERONISMUS SZŰRÉSI MÓDSZERE: A MINTAVÉTELTŐL A LABORATÓRIUMI ANALÍZISIG

Toldy Erzsébet,<sup>1,3</sup> Lócsei Zoltán,<sup>2</sup> Krkos Károly,<sup>4</sup> Rácz Károly<sup>5</sup>

Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., Központi Laboratórium,<sup>1</sup> Általános Belgyógyászati Osztály, Szombathely<sup>2</sup> Pécsi Tudományegyetem, ETK, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszék, Szombathelyi Képzési Központ,<sup>3</sup> Laborexpert Kft.,<sup>5</sup> Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest<sup>5</sup>

Külföldi tanulmányok felhívták a figyelmet arra, hogy a frissen felfedezett hipertoniák közel 10%-át primer aldosteronismus okozza. A primer aldosteronismus szűrésének kulcsa az aldosteron (ALD) és a plazma-renin-aktivitásból (PRA) képzett hányados. Az irodalomban még nincs elég adat a PRA helyett a kvantitatív renin (REN)-vizsgálat alkalmazásáról. Mindkettő proteolitikus enzimre utaló paraméter érzékeny a mintavételi és tárolási körülményekre. A kivizsgálási algoritmus értelmében az emelkedett ALD/PRA a beteget terhelő további drága vizsgálatokat von maga után, ezért célunk az volt, hogy tanulmányozzuk, miként optimalizálható a mintakezelés a legmegbízhatóbb eredményszolgáltatás érdekében.

**Anyag és módszer:** 90 beteg plazmájából végeztünk PRA- (RIA, DiaSorin) és REN- (LIAISON, DiaSorin) meghatározásokat. Közülük 10 esetben mértük a mintákat az érkezésük napján, majd -20 fokon tárolva a 2. 5. és 7. héten (N=40-40 mérés). Ezenkívül összesen 24 plazmával háromféle mintakezelés és kétféle fagyasztási hőfok (-20 és -80 °C) alkalmazását követően is történtek PRA- és REN-mérések (N=124).

**Eredmények:** a PRA- és a REN-szintek között jó korreláció (r=0,89) volt. A -20 °C-on történt tárolás során a PRA már a 2. hétre csökkent 9%-kal (p<0,01), és ennek mértéke a 7. hétre a 30%-ot is meghaladta, míg a REN esetében nem volt jelentős változás. A háromféle mintakezelés eredményei azt mutatták, hogy a REN- és a PRA-szintek szignifikánsan (p<0,001) csökkentek (12-19%), ha a plazma a vérleplenyen állt, függetlenül a mintavételi és tárolási hőmérséklettől.

**Következtetések:** többhetes fagyasztásos tárolás után a REN-meghatározás megbízhatóbb, mint a PRA. A PRA- és a REN-vizsgálat nem igényel megkülönböztetett mintavételi, illetve kezeléskörülményeket. Mindkettő esetében a legfontosabb, hogy a plazmát minél előbb szeparáljuk, és késedelem nélkül fagyasszuk le.

## AZ ACROMEGALIA PEGVISOMANT-KEZELÉSE – ESETISMERTETÉS

Tóth Ágnes,<sup>1</sup> Czirják Sándor,<sup>2</sup> Görömbey Zoltán,<sup>1</sup> Kovács Gábor László,<sup>1</sup> Kovács László,<sup>1</sup> Szabolcs István,<sup>1</sup> Góth Miklós<sup>1</sup>

HM Állami Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály, Endokrin Részleg, Budapest,<sup>1</sup> Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest<sup>2</sup>

Míg a dopamin-agonisták és szomatostatin (SS)-analógok a növekedéshormon (GH)-szekréciót farmakológiailag gátolják, azaz célszervük a szomatotrop tumor, a GH-receptor-antagonista pegvisomant a GH-receptort, azaz a GH-hatást blokkolja, ezáltal jelentősen csökkenti az inzulinszerű növekedési faktor-I (IGF-I) szintézist. A pegvisomant (Somavert) valójában egy megváltoztatott, „mutáns” GH-molekula. Acromegáliában a pegvisomant-kezelés indikációi:

1. műtétre és/vagy besugárzásra nem megfelelően reagáló betegek,
2. SS-analóg-kezelésre az IGF-I-koncentráció nem normalizálódik,
3. SS-analóg-kezelés iránti intolerancia,
4. terápiarezisztens diabetes.

A kezelés célja az IGF-I-szint normalizálása. Centrális kompressziós tünetek fennállása esetén a pegvisomant adása nem indikált. Férfit betegünk hormonálisan igen aktív (GH-értékek 30 ng/ml feletti, IGF-I-szint 1668 ng/ml, azaz 6,57 standard deviáció score [SDS]) acromegáliáját 2001-ben, 37 éves korában kórisméztük,

macro-somatotropinomája para- és suprasellarisan terjedt. Nagy dózisu bromocriptin-kezelés, ismételt hypophysmütét (2002 és 2004), maximális adagú SS-analóg-kezelés (30 mg Sandostatin LAR injekció/hó), külső besugárzás ellenére az acromegalia hormonális aktivitása alig mérséklődött. Idegsebész harmadik műtétet nem javasolt. 2006. novembertől a beteg 80 mg telítődózt követően 2 hónapon át 10 mg/d, majd 1 hónapon át 15 mg/d pegvisomant-kezelésben részesült. A nagyobb dózisu kezelés alatt IGF-I-szintje a kívánt tartományba került: 252 ng/ml = 0,97 SDS. A kezelés elhagyását követően az acromegalia hormonálisan ismét igen kifejezett aktivitást mutatott (IGF-I-szint 1000 ng/ml felett), ezért a pegvisomant-kezelés újraindítását tervezzük. Ismertetjük a Magyarországon GH-receptor-antagonistával elsőként (és mind ez idáig egyetlenként) kezelt beteg részletes kórtörténetét és a kezeléssel kapcsolatos gyakorlati tapasztalatainkat. (OTKA K68660)

## MIKRO-RNS-EXPRESSZIÓ VIZSGÁLATA MELLÉKVESEKÉREG-DAGANATOKBAN

Tömböl Zsófia,<sup>1</sup> Szabó Péter M.,<sup>1</sup> Molnár Viktor,<sup>2</sup> Likó István,<sup>3</sup> Patócs Attila,<sup>1</sup> Horányi János,<sup>4</sup> Gaillard Rolf-Christian,<sup>5</sup> Falus András,<sup>2</sup> Rácz Károly,<sup>1</sup> Igaz Péter<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest,<sup>2</sup> Richter Gedeon Nyrt., Budapest,<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem, I. Sebészeti Klinika, Budapest,<sup>4</sup> Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne, Lausanne, Svájc<sup>5</sup>

**Bevezetés:** A mikro-RNS-ek (miR) rövid, fehérjé nem kódoló RNS-molekulák, amelyek az RNS-interferencia endogén mediátoraiaként specifikusan képesek kötődni cél-mRNS-molekulákhoz, ezáltal a transzláció gátlását idézik elő. A miR-ek expressziója szövetspecifikus mintázatot mutat, megváltozott expressziójukat több daganatban észlelték.

**Célok:** Munkánkban különböző mellékvesekéreg-daganatok és ép mellékvesekéreg-szövetek miR-expressziós mintázatát tanulmányoztuk.

**Módszerek:** Normális mellékvesekéreg, hormonálisan inaktív daganat, kortizoltermelő Cushing-adenoma, valamint primer adrenocorticalis carcinoma szöveteket vizsgáltunk. A teljes RNS-izolálást követően a miR-expressziós profil meghatározását TaqMan-módszerrel végeztük. A szignifikáns eltérést mutató expressziós eredmények validálása és az esetszám növelése valós idejű RT-PCR-rel történt. A miR mRNS célmolekulák azonosításához internetes adatbázisokat használtunk.

**Eredmények:** A mérési eredményeink értékelése során 25 olyan miR-t kaptunk (pl. miR-210, miR-214, miR-615, miR-511), amelyek expressziója szignifikáns eltérést mutatott valamely csoportok között. A legtöbb szignifikáns eltérést a rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatokban találtuk. A miR-ek cél-mRNS-ei közül különösen figyelemre méltóak egyes – funkciójuk alapján – tumorszuppresszornak (PTEN, AIF3, NPTX1) és onkogénnek (E2F3, HIF3 $\alpha$ , IGF1R, FGFR2) tartott molekulák.

**Osszegzés:** Az észlelt expressziós eltérések eddig ismeretlen patomechanizmusok lehetőségét vetik fel a mellékvesekéreg-daganatok patogenezisében. Tekintettel arra, hogy e daganatok szövettani diagnózisa, a dignitás megállapítása sokszor problémás, felmerül, hogy a kutatásaink során megfigyelt jellegzetes miR-mintázatok a jövőben a diagnosztika terén is használhatók lehetnek.

# A PARATHORMON-DEPENDENS HYPERCALCAEMIA ÖRÖKLETES ÉS SPORADIKUS FORMÁINAK FELMÉRÉSE A SEMMELWEIS EGYETEM II. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKÁJÁN VIZSGÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

Tőke Judit,<sup>1</sup> Patócs Attila,<sup>2</sup> Balogh-Klimaj Katalin,<sup>1</sup> Stenczer Balázs,<sup>1</sup> Bertalan Rita,<sup>1</sup> Gergics Péter,<sup>1</sup> Gláz Edit,<sup>1</sup> Rácz Károly,<sup>1</sup> Tóth Miklós<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest<sup>1</sup> MTA-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest<sup>2</sup>

**Bevezetés:** A parathormon-dependens hypercalcaemia szindróma (PDH) különböző formái közé tartozik a sporadikus primer hyperparathyreosis (PHPT), a multiplex endokrin neoplasia 1-es és 2A típusában (MEN1 és MEN2A) kialakuló familiáris PHPT, a familiáris izolált hyperparathyreosis (FIHPT), a hyperparathyreosis-állkapocstumor szindróma (HPT-JT)), valamint a kalciumszenzor (CaSR) meghibásodásával összefüggő betegségek.

**Célkitűzés:** A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján 1997 és 2007 között PDH miatt vizsgált betegek klinikai és genetikai adatainak elemzése.

**Betegek és módszerek:** A PDH klinikai diagnózisának alapjául az anamnézis adatai és az emelkedett szérumkalcium mellett talált normális vagy emelkedett parathormon-szint szolgált. Familiáris esetekben a diagnózist genetikai módszerekkel is megerősítettük: perifériás vérből DNS-t izoláltunk, majd specifikus primerekkel polimeráz láncreakciót (PCR) végeztünk. A PCR-termékek szekvenanciaanalízisével azonosítottuk a betegséget okozó mutációkat.

**Eredmények:** A vizsgált periódusban 141 PDH-s beteget diagnosztizáltunk. 123 betegnél sporadikus, 15 betegnél familiáris PHPT-t állapítottunk meg, 3 esetben pedig CaSR betegséget véleményeztünk. A familiáris PHPT-s betegek körében 11 esetben MEN1, 2 esetben MEN2A, 1-1 esetben FIHPT és HPT-JT szindrómát találtunk. A sporadikus PHPT-s betegek átlagéletkora (év; medián, min-max) magasabb volt, mint a másik két csoport esetében: sporadikus PHPT betegekben 63 (31–93) év, familiáris PHPT-betegekben 26 (12–74) év, CaSR-betegekben 4 (0,1–26) év.

**Következtetés:** Részletes anamnézis-felvétellel, az első fokú rokonokra is kiterjedő laboratóriumi és genetikai vizsgálatokkal a familiáris PDH rendszerint nehézség nélkül elkülöníthető a sporadikus PDH-tól. A első három életévtizedben diagnosztizált PHPT-betegek mindegyike valamely örökletes kórformában szenvedett.

## KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓCSOPORTOK MEGHATÁROZÁSA POLICISZTÁS OVÁRIUM SZINDRÓMÁBAN SZENVEDŐ BETEGEINK KÖZÖTT

Tőzsér Lóránd, Rucz Károly

Szent Lukács EüKHT, Belgyógyászati Mátrix, Dombóvár, Apponyi Magánklinika, Kaposvár

A policisztás ovárium szindróma (PCOS) a reprodukív periódusban levő nők leggyakoribb endokrin megbetegedése, mely az adott csoport 5–10%-át érinti. A betegség pontos meghatározása, a diagnózis felállítása napjainkban sem minden esetben egyértelmű. A patogenetikai háttér továbbra is nagyrészt tisztázatlan maradt. 2003-ban az ESHRE/ASRM (European Society for Human Reproduction & Embryology/American Society for Reproductive Medicine) támogatásával Rotterdamban egy konszenzus workshop keretein belül megfogalmazták a PCOS diagnosztikai kritériumait, melyekből – az egyéb hyperandrogenismust és menstruációs zavarokat okozó megbetegedés kizárását követően – kettőnek a háromból igazolódnia kell:

1. oligo- / anovuláció (OA),
2. klinikai vagy biokémiai jelei a hyperandrogenismusnak (HA),
3. policisztás ovárium morfológia (PO).

Habár a 2004-es megjelenés óta több pro és kontra vélemény jelent meg a szakirodalomban, a klinikusok számára napjainkban is a legkézenfekvőbb irányelvet képezi a diagnózis felállításában. A rotterdami konszenzus alapján négy PCOS-fenotípus különíthető el: OA+HA, OA+PO, HA+PO, OA+HA+PO. A négy, előbb emlí-

tett PCOS-betegcsoport mintájára dolgoztuk fel saját beteganyagunk adatait. Poszterünkben bemutatjuk eredményeinket, kiemelünk egyes összefüggéseket a diagnosztikai kritériumok, inzulinrezisztencia (következmenyes hyperinsulinaemia) és a későbbi szövődmények (metabolikus szindróma, kardio- és cerebrovaszkuláris rizikó) között, majd összehasonlítjuk korábbi szakirodalmi közlemények eredményeivel.

## A KANNABINOIDERG RENDSZER SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA A HYPOTHALAMO–HYPOPHYSIS–MELLÉKVESE (HHM) TENGELY SZABÁLYOZÁSÁBAN CB1 RECEPTOR KNOCKOUT EGEREK FELHASZNÁLÁSÁVAL

*Trzosek-Szabó Ursula, Mergl Zsuzsa, Domokos Ágnes, Zelena Dóra*

*MTA, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest*

A kannabinoiderg rendszer kutatása napjainkban központi téma. Munkánk célja a CB1 receptor szerepének vizsgálata a HHM-tengely stressz során végbemenő aktivációjában és az ezzel összefüggő szorongásban. Ehhez CB1 receptor KO és vad típusú egereket hasonlítottunk össze inzulin indukálta hypoglykaemia esetén (akut stressz), illetve napi 1 h „restraint” (R) stresszt ismételve (krónikus stressz). Az állatok szorongását az emelt keresztpalló tesztben vizsgáltuk 24 h-val a 10 R után. A 10 R hatására az állatok több időt töltöttek a nyílt karban. A CB1 receptor hiánya fokozott szorongást okozott (kevesebb idő a nyílt karban), de nem befolyásolta a 10 R hatását. A HHM-tengely aktivitását 1 h-val az inzulininjekció, illetve 24 h-val a 14 R után tanulmányoztuk. A vizsgált időpontban csak a kortikoszteronszintekben volt megfigyelhető szignifikáns emelkedés az inzulininjekció hatására. Az alap ACTH- és kortikoszteronszintek a CB1 receptor hiányában magasabbak voltak és az inzulin hatására létrejövő kortikoszteron-emelkedés ezekben az állatokban nem volt megfigyelhető. A krónikus stresszre jellemző testi elváltozások mindkét genotípusban kialakultak. A nyugalmi kortikoszteronszintek 14 R-re emelkedő tendenciát mutattak az elülső hypophyslebens POMC mRNS-szintjének emelkedése nélkül, míg a CB1 receptorok hiányának hatására is emelkedő nyugalmi ACTH- és kortikoszteronszinteket figyelhettünk meg a két hatás interakciója nélkül.

Eredményeink megerősítették a CB1 receptorok szerepét mind a szorongáscsökkentés, mind a HHM-tengely nyugalmi aktivitásának gátlása vonatkozásában. Úgy tűnik, hogy az endogén kannabinoidok elsősorban a nyugalmi HHM-aktivitást befolyásolják és nincsenek jelentős hatással az akut és krónikus stressz okozta változásokra.

## AZ ÉJSZAKAI NYÁL KORTIZOLMEGHATÁROZÁSÁNAK ÉRTÉKE A HYPERCORTISOLISMUS DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

*Varga Ibolya,<sup>1</sup> Patócs Attila,<sup>1</sup> Igaz Péter,<sup>2</sup> Stenczer Balázs,<sup>2</sup> Lippai Dóra,<sup>2</sup> Pusztai Péter,<sup>2</sup> Szücs Nikolette,<sup>2</sup> Kiss Róbert,<sup>2</sup> Adler Ildikó,<sup>2</sup> Gláz Edit,<sup>2</sup> Tóth Miklós,<sup>2</sup> Rácz Károly<sup>2</sup>*

*MTA-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest,<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest<sup>2</sup>*

**Bevezetés:** A nyálkortizol meghatározása az endogén Cushing-szindróma egyik ígéretes szűrővizsgálati módszere, diagnosztikai értéke azonban még napjainkban is kutatás tárgya.

**Betegek és módszer:** A nyálmintát kereskedelmi forgalomban lévő műanyag edénybe gyűjtöttük, 23–24 óra között, a meghatározás RIA-val történt. A referencia-csoportot 20 egészséges egyén 31 mintájából képeztük. 87 beteget vizsgáltunk endogén Cushing-szindróma gyanúja miatt. 65 esetben a hypercortisolismust részletes hormonvizsgálatokkal kizártuk (A csoport), 12 esetben enyhe, (B csoport), 10 esetben klasszikus tüneteket okozó, súlyos endogén hypercortisolismust diagnosztizáltunk (C csoport).

**Eredmények:** Az éjjeli nyál kortizolkoncentrációja (átlag [min-max] ng/dl) az A csoportban 158 (10–648), a B csoportban 350 (10–703), a C csoportban 1470 (195–4431) volt. Az A csoport értékei nem különböztek a kont-



rolcsoportétól, a B és C csoportok értékei azonban szignifikánsan magasabbak voltak annál. ROC-analízissel, 240 ng/dl-es elvágási értéknél a nyál kortizolkoncentrációjának meghatározása 91%-os szenzitivitással és 80%-os specificitással különítette el az eucortisolaemiás egyéneket az endogén hypercortisolismus bármely formájától. *Következtetés:* Az éjjeli nyál kortizolmeghatározása egyszerű, könnyen kivitelezhető endokrinológia teszt, ami szűrővizsgálatként használható az endogén hypercortisolismus különböző formáinak diagnosztikájában és alkalmasnak tűnik a hypercortisolismus súlyosságának megítélésére.

## **A VAZOPRESSZIN SZEREPE AZ HYPOTHALAMO–HYPOPHYSIS–MELLÉKVESE TENGELY SZABÁLYOZÁSÁBAN**

*Zelena Dóra,<sup>1</sup> Mergl Zsuzsa,<sup>1</sup> Barna István,<sup>1</sup> Subodh Kumar Jain,<sup>2</sup> Makara B. Gábor<sup>1</sup>*

*MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest,<sup>1</sup> Department of Zoology & Biotechnology, Dk. H.S. Gour University, Sagar, India<sup>2</sup>*

Az 1960-as években a vazopresszint (AVP) tekintették a HHM-tengely fő szabályozójának, de a kortikotrop elválasztást serkentő hormon (CRH) felfedezése után szerepe háttérbe szorult. Napjainkban számos stresszel összefüggő betegségben (pl. szorongás, depresszió) nyert bizonyítást az AVP fontossága, ezért a HHM-tengely szabályozásában betöltött szerepe is újra napirendre került. Természetes mutációval AVP-hiányossá vált felnőtt Brattleboro patkányokat vizsgáltunk meg számos akut stresszhelyzetben (pl. újdonság-stressz, hipertóniás sóoldat, inzulin indukálta hypoglykaemia, immunstimulus, agresszió), és azt találtuk, hogy a 18 stressz közül 13-ban az AVP-hiányos állatok ACTH-szekréciónja csökkent volt, míg csak 4 esetben volt kisebb a kortikoszteronszekréciónja. Mivel a legtöbb esetben sorozatos vérvételekkel több időpontot is vizsgáltunk, valószínűtlen, hogy korábbi időpontban bekövetkező ACTH-szekréciónja lenne felelős ezért a különbségért. Az AVP-hiányos állatok mellékveséje sem volt érzékenyebb ugyanolyan dózisu ACTH-ra. 10 napos Brattleboro patkányok stresszreaktivitását vizsgálva (pl. 24 anyai szeparáció) azt tapasztaltuk, hogy az AVP hiányában az ACTH-válasz teljesen eltűnik, míg a kortikoszteronszekréciónja fokozottabb. Itt is kizártuk, hogy az AVP-hiányos állatok magasabb kortikoszteronszintjeiért egy korábbi időpontban bekövetkező ACTH-emelkedés, illetve a mellékvese érzékenységének növekedése lenne felelős. Eredményeink arra utalnak, hogy az AVP HHM-tengely szabályozásban betöltött szerepe igen kifejezett perinatálisan, míg ez a szerep felnőttkorra mérséklődik és valószínűleg a CRH potenciózására korlátozódik. Egyértelműnek tűnik, hogy a mellékvese kortikoszteronszekréciónja közvetlenül, ACTH nélkül is stimulálódhat stresszhelyzetekben.

## NÉVMUTATÓ

Ács T. Bence	239, 263	Halász Zita	236
<b>Adler Ildikó.</b>	<b>232, 253, 268</b>	Hanzély Zoltán.	240, 248
Akemichi Baba	244	Hechtl Dániel	237
Ali Saadia	248	<b>Heinzlmann Andrea.</b>	<b>244</b>
<b>Bajnok László.</b>	<b>233, 244, 255, 258, 259</b>	Hitoshi Hashimoto	244
Bakó Barnabás	264	Horányi János	241, 242, 256, 261, 262, 266
<b>Balázs Csaba</b>	<b>233</b>	Horváth Csaba	239
Balázs József	252	<b>Horváth Dóra</b>	<b>245, 246, 254</b>
Balogh-Klimaj Katalin	238, 243, 267	Hubina Erika	240, 248
<b>Bánky Bulcsúné</b>	<b>236</b>	<b>Igaz Péter</b>	<b>238, 241, 246, 251, 262, 266, 268</b>
<b>Barna István</b>	<b>234, 269</b>	Jakab Zsuzsanna	232
<b>Barta György</b>	<b>234, 235</b>	Jordan, Suzanne	240
Bécsi János	263	Jordan Suzanne	248
<b>Békési Gábor</b>	<b>237</b>	Julesz János	264
Bene Judit	247	Jung János	263
Berki Tímea	254	Kakuk Ilona	250
<b>Bertalan Rita</b>	<b>234, 236, 238, 267</b>	Karádi Oszkár	254
Boda Judit	241	Kardos Magdolna	256
Bódis Beáta	244, 254, 262	Kaszper Éva	236, 242, 261
<b>Bodnár Ibolya</b>	<b>236, 237</b>	<b>Kender Zoltán</b>	<b>234, 236, 247</b>
Bodor Miklós	241	Kerényi Zsuzsa	261
<b>Boyle Belema</b>	<b>238, 238</b>	Kerti Andrea	263
Bréda Alíz	249	Keszthelyi Zsuzsanna	244
<b>Butz Henriett</b>	<b>238, 238</b>	Kirilly Eszter	244
Büki András	255	Kisfali Péter	247
Czeiter Endre	255	Kiss Ákos	260
Czirják Sándor	238, 240, 248, 253, 265	Kiss Anikó	235
Csabai Katalin	234	Kiss Csaba	254
Csernus Balázs	253	Kiss Róbert	234, 238, 268
<b>Csiki Gábor.</b>	<b>239, 257</b>	Kneifel Stefan	248
<b>Csupor Emőke</b>	<b>239</b>	Kocsis Julianna	250
Darkó Éva	249	<b>Komlósi Katalin.</b>	<b>247</b>
Dobos Matild	236	<b>Konrády András.</b>	<b>248</b>
Dóczi Tamás	250, 255	Korbonits Márta	240, 248
Domokos Ágnes	268	Kosaras Éva	264
<b>Eivind, Carlsen.</b>	<b>240</b>	Kovács Attila	262
<b>Erdei Annamária</b>	<b>241</b>	<b>Kovács Gábor László.</b>	<b>240, 248, 265</b>
Falus András	241, 262, 266	Kovács Ilona	253
<b>Farkas Roland</b>	<b>241</b>	Kovács János	250
Fazakas Ferenc	243	Kovács Kálmán	240, 248
Fehér János	237	Kovács L. Gábor	254
<b>Fekete György</b>	<b>242, 260</b>	Kovács László	240, 248, 265
<b>Feldman Karolina</b>	<b>242, 247, 261</b>	Kovács Magdolna	257
Ferencz Viktória	239	Kövesdi Katalin	241
Földesi Imre	255	Köves Katalin	244
Fülöp Erika	252	Krizsán Mária	255
Fűtő László	234	Krkos Károly	265
Gaillard Rolf-Christian	262, 266	Kulka Janina	256
Gálfy Márta	252	Kumánovics Gábor	254
<b>Gergics Péter</b>	<b>234, 237, 243, 260, 267</b>	<b>Kun Imre Zoltán</b>	<b>249, 263</b>
Gláz Edit	234, 238, 243, 253, 261, 267, 268	Ladányi Erzsébet	260
<b>Góth Miklós</b>	<b>240, 243, 248, 258, 259, 265</b>	<b>Lakatos Péter</b>	<b>249, 261</b>
Görömbey Zoltán	240, 248, 258, 259, 265	László F. A.	252
<b>Gulyás Erna</b>	<b>244</b>	László Ferenc	252
Halász Béla	236	ifj. László Ferenc	250

László Ferenc A. ....	250	Ruzsa Beáta .....	254, 259
Lednyiczky Gábor .....	239, 257	Saadia, Ali. ....	240
Leiszter Katalin .....	250, 251	Ságodi László .....	260
Lendvai Nikoletta. ....	251	Sallai Ágnes .....	260
Leövey András .....	241	Schmidt Erzsébet .....	233, 259
Likó István .....	238, 266	Schneider Gyula .....	264
Lippai Dóra .....	251, 268	Sereg Márta .....	242, 261
Lovász Tibor .....	234	Sólyom Enikő .....	260, 264
Lócsei Zoltán .....	245, 246, 254, 265	Soproni Krisztina .....	234
Lukács Valéria .....	260	Speer Gábor .....	261
Maász Anita .....	247	Stenczer Balázs. ....	251, 263, 267, 268
Madaras Gabriella .....	252	Subodh Kumar Jain .....	269
Madaras Zoltán .....	252	Sütő Gábor .....	254
Magyar Katalin .....	236	Szabó Enikő .....	244
Majnik Judit .....	234	Szabó Éva .....	236
Makara B. Gábor .....	269	Szabó István .....	262
Melegh Béla .....	247	Szabó Judit .....	236
Meltzer Kinga .....	244	Szabó Péter M. ....	241, 262, 266
Mergl Zsuzsa .....	268, 269	Szabolcs István .....	240, 245, 246, 248, 258, 259, 265
Mészáros Szilvia .....	239	Szántó Zsuzsanna .....	249, 263
Mezősi Emese. ....	233, 244, 254, 255, 259, 262	Szappanos Ágnes .....	238, 242, 251, 261, 263
Molnár Andor H. ....	252	Szécsi Mihály .....	264
Molnár F. Tamás. ....	259	Székács Béla .....	237
Molnár Ildikó .....	253	Szellár Dóra .....	255
Molnár Jeannette. ....	232, 253	Szentmártoni Gyöngyvér .....	256
Molnár Viktor .....	266	Szücs Nikolette. ....	234, 243, 250, 251, 268
Nádasi Tamás .....	255	Szücs János .....	239
Nagyéri György .....	252	Takács István .....	261
Nagy György .....	237	Tamás Gyula .....	261
Nagy Katalin .....	256	Tarjányi Mária .....	256
Nagy Pál .....	240, 248	Tarkó Erzsébet .....	264
Nagy Rita .....	245, 246, 254	Toldy Erzsébet .....	245, 246, 254, 265
Nagy V. Endre .....	241	Torgyik László. ....	256
Nagy Zsolt .....	261	Tóth Ágnes .....	265
Nagy Zsuzsanna .....	233, 244, 254, 255, 259, 262	Tóth Edit .....	239
Nemes Orsolya .....	244, 254, 255, 259	Tóth István .....	264
Oláh Márk .....	237	Tóth Miklós .....	234, 242, 243, 247, 251, 253, 261, 263, 267, 268
Ondré Dóra .....	264	Tőke Judit .....	234, 251, 267
Pál Attila .....	255	Tölgyesi Gergely .....	241, 262
Papp András .....	256	Tömböl Zsófia. ....	241, 262, 266
Patócs Attila .....	234, 236, 238, 242, 243, 247, 256, 260, 263, 266, 267, 268	Tózsér Lóránd .....	267
Péterfy Árpád .....	232	Trzosek-Szabó Ursula .....	268
Peti M. Attila .....	262	Tulassay Zsolt .....	237
Pfeifenróth Anna .....	239, 257	Vadász János .....	234, 235
Pócza Péter .....	262	Varga Csaba .....	252
Pongrácz Blanka .....	263	Varga Ibolya .....	251, 268
Popoviciu, Daniela .....	252	Végső Gyula .....	232
Popovics Petra .....	257	Wiener Zoltán .....	241, 262
Pusztai Péter .....	247, 268	Wölfling János .....	264
Rác Károly .....	232, 234, 236, 237, 238, 241, 242, 243, 246, 247, 250, 251, 253, 258, 260, 261, 262, 263, 265, 266, 267, 268	Zádori János .....	255
Radács Mariann .....	252	Zalatnay Attila .....	238
Rátonyi Emese .....	232	Zámbó Katalin .....	233, 259
Rékási Zoltán .....	257	Zelena Dóra .....	268, 269
Riba János .....	258, 259	Zhalko-Tytarenko, Olga .....	239, 257
Rucz Károly .....	244, 254, 255, 258, 259, 259, 262, 267		

Félkövér szedés: első szerző.

# JEGYZET

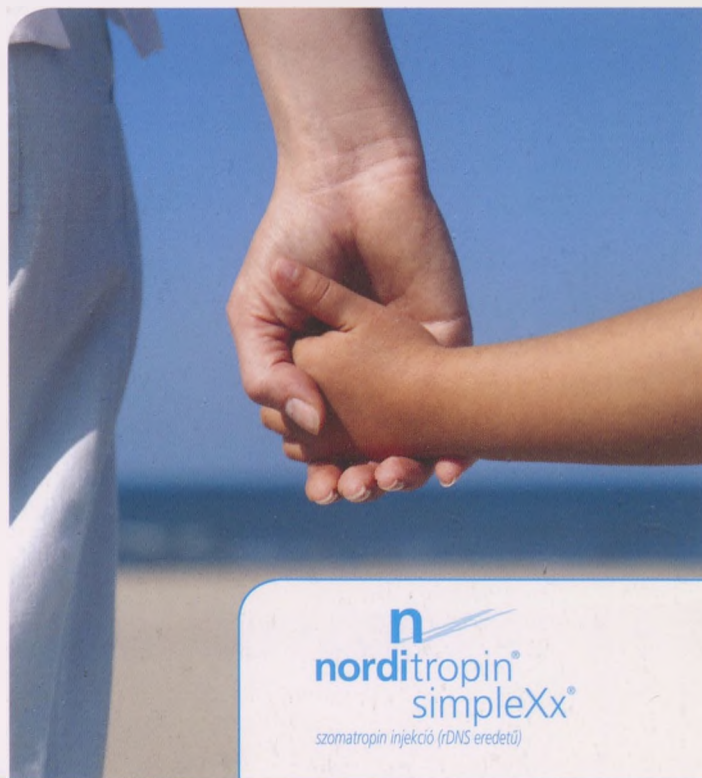
A series of horizontal dotted lines for writing notes.

# Bringing commitment to life

A Novo Nordisk a **Norditropin®** révén elkötelezett abban, hogy megoldást nyújtson a betegek, ápolók, az orvosi és tudományos közösségek igényeire. Célunk, hogy minőségi változást hozzunk azok életében, akik számára szükségessé válik a növekedési hormon terápia.

Amit a Norditropin® nyújt:

- Norditropin® SimpleXx®
- NordiScience®
- NordiNet®
- NordiCare®



## 1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

Norditropin® SimpleXx® 5 mg/1,5 ml oldatos injekció. Norditropin® SimpleXx® 10 mg/1,5 ml oldatos injekció. Norditropin® SimpleXx® 15 mg/1,5 ml oldatos injekció

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL (Ezt a pontot lásd a teljes alkalmazási előírásban.)

## 3. GYÓGYSZERFORMA Oldatos injekció

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

**Gyermekek:** A növekedés elmaradása a növekedési hormon hiánya miatt.

A növekedés elmaradása leányokban gonad dysgenesis miatt (Turner-szindróma). Növekedési zavar krónikus vesebetegség miatt pubertáskor előtti gyermekekben. A gesztációs kornak megfelelő testhossznál kisebb testhosszal született gyermekek növekedési zavara (SGA - Small for Gestational Age) (jelenlegi testhossz SDS < -2,5 és a szülői adatok alapján módosított testhossz SDS < -1), ha a születési súly és/vagy testhossz kisebb, mint -2 SD és ha 4. életévükre vagy később sem hozták be növekedési lemaradásukat (növekedési gyorsaság SDS értéke < 0 az utolsó év során).

**Felnőttek:** Kifejezett növekedési hormon hiánya a hypothalamus-hypophysis ismert betegségében (egy másik, a prolactinon kívüli tengely zavara mellett), amit két - bármely egyéb hormonhiány megfelelő szubsztitúciója után végzett - provokációs próbával is igazoltak.

Gyermekekori kezdetű, két provokációs próbával újból igazolt növekedési hormon elégtelenség.

Felnőttekben a választandó provokációs próba az inzulin tolerancia teszt. Amikor az inzulin tolerancia teszt ellenjavallt, másfajta provokációs próbákat kell alkalmazni. A kombinált arginin-szomatotropin releasing hormon teszt javasolt. Az arginin vagy a glukagon próba is szóba jöhet, ezeknek a próbáknak a diagnosztikus értéke azonban kisebb, mint az inzulin tolerancia teszté.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás módja (Ezt a pontot lásd a teljes alkalmazási előírásban.)

### 4.3 Ellenjavallatok Aktív rosszindulatú daganat fennállása.

A kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a koponyauri tumor inaktív és a daganat-ellenes terápia már befejeződött.

Terhesség és a szoptatás. Lásd 4.6 pont.

Nyílt szívűtét, hasi műtét, többszörös baleseti trauma, akut légzési elégtelenség vagy hasonló állapotok szövődményei miatt akut, kritikus állapotban lévő betegeket nem szabad Norditropin-nal kezelni.

A szomatropin, vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A krónikus vesebeteg gyermekek Norditropin® SimpleXx® kezelését veséültetéskor meg kell szakítani.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések (Ezt a pontot lásd a teljes alkalmazási előírásban.)

**4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók** A glükokortikoidokkal történő egyidejű kezelés gátolja a növekedést, és így a Norditropin SimpleXx növekedést serkentő hatását csökkenti. A növekedési hormonnak a végső testmagasságra gyakorolt hatását más hormonokkal - pl. gonadotropinok, anabolikus szteroidok, ösztrogének és pajsmirigyhormonok - történő kiegészítő kezelés is befolyásolhatja.

### 4.6 Terhesség és szoptatás (Ezt a pontot lásd a teljes alkalmazási előírásban.)

**4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre** Nincs ilyen hatása a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások. 4.9 Túladagolás. 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK. 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK (Ezeket a pontokat lásd a teljes alkalmazási előírásban.)**

Megjegyzés ++ (két kereszt)

Kiadhatóság: II./3. b csoport

Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvos/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmények (Sz)

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA MAGYARORSZÁGON:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dánia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI MAGYARORSZÁGON:** OGYI-T-7700/01, OGYI-T-7701/01, OGYI-T-7702/01

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA MAGYARORSZÁGON:** 2000. november 9.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA MAGYARORSZÁGON:**

2005. április 14.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 26 274/41/04

A közbeszerzési eljárással beszerezhető különkeretes gyógyszerkészítmények fogyasztói ára: Norditropin® SimpleXx® 5 mg/1,5 ml oldatos injekció 48 052.-; Norditropin® SimpleXx® 10 mg/1,5 ml oldatosinjekció 95 091.-; Norditropin® SimpleXx® 15 mg/1,5 ml oldatos injekció 142 374.-; amelyek 100% TB támogatással rendelhetők a humán növekedési hormonhiány, a kóros növekedési elmaradással járó Turner szindróma és kóros veseelégtelenség esetén a kijelölt centrumokban.

A készítmény rendelése előtt kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírat legutolsó változatát. (2005. 04. 14.)

# EZETROL®

(ezetimib)

és sztatín

## EGYÜTT JOBB!

SZTATIN

+

EZETROL®

LDL-C-  
CSÖKKENTÉS

AKÁR

60%<sup>1</sup>

Az EZETROL (ezetimib) csak vényre kiadható gyógyszer (II/1. csoport). Egy doboz (30x) filmtabletta térítési díja 1083 Ft (teljes ára: 10 829 Ft, tb-támogatás: 9 476 Ft [az érvényes Eü-pontok alapján; esetleges változásokat ld.: [www.oep.hu](http://www.oep.hu)]). **Javallatok:** Primer hiperkoleszterinémia diéta melletti adjuváns kezelésére sztatinhoz adva, ha a sztatín önmagában nem elégséges (homozigóta familiáris formában egyéb adjuvánsal is kiegészíthető), ill. önmagában adva, ha a sztatín nem megfelelő vagy nem tolerál. Homozigóta fitoszterinémia diéta melletti adjuváns kezelésére. **Ellenjavallatok:** Hiperszenzitivitás bármely összetevőre. Középsúlyos-súlyos májelégtelenségben és szoptatás idején nem adható, terhességben pedig csak akkor, ha feltétlenül szükséges. Sztatinnal együtt adása ellenjavallt terhesség, szoptatás, aktív májbetegség vagy füsttáztalan eredetű, tartós transzamináz-emelkedés esetén. Az együttes alkalmazáshoz kérjük, olvassa el az adott sztatín alkalmazási előírását. **Adagolás:** Naponta 1 tablettát. 10 éves kor alatt nem ajánlott. Epesavkötő szerek adása előtt min. két órával korábban, vagy azok adása után min. négy órával később adható. **Főbb mellékhatások (>1%):** fejfájás, hasfájás, hasmenés. Sztatinnal együtt emellett: fáradékonyság, székrekedés, flatulencia, hányinger, myalgia, transzamináz-emelkedés. Az esetleges máj- vagy izomhatásokra vonatkozóan az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontja ad részletes tájékoztatást. **Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1) és a figyelmeztetésekre (4.4).** (OGYI 16109/41/2005).

Referenciák: 1. Goldberg AC et al. Mayo Clin Proc. 2004 May; 79 (5):620-9.

Az EZETROL (ezetimib) az MSP Singapore Company, LLC bejegyzett védjegye. Copyright © 2008 MSP Singapore Company, LLC. Minden jog fenntartva.  
Létezése el honlapunkra: <http://www.ezetrol.hu> "A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. felnyitása  
04 2008-EZT 2007-HU 1573 J A dokumentum készítésének időpontja: 2007.12.13



MSD Magyarország Kft.  
1123 Budapest, Alkotás u. 50.  
Telefon: 888-5300, Fax: 888-5382



SCHERING-PLOUGH CE AG  
MAGYARORSZÁGI KER. KÉPVISELET  
1123 Budapest, Alkotás u. 53.  
Telefon: 457-6500, Fax: 457-6510