

## **Vérbesűrűsödés- és magas vérnyomás kialakulás gátló is a víz, a konyhasó és a kálium élettanilag optimális (fiziológias) dózissal pótlása**

Három mellékvesekéreg kutató 1950-ben arra (is) kapta a Nobel-díjat, hogy patkányoknál és embereknél konkrét etetési kísérletekkel, méréssel bebizonyították, hogy **a konyhasó pótlás csökkentés és a kálium túladagolás is életrövidítő és ivartalanító (=fajirtó) hatású.** Kiderítették, hogy csak rövid távú hatása a vérnyomás csökkenés az NaCl konyhasó pótlás csökkentésnek. Azért csökkent a vérnyomás, mert nátriumhiány esetén a vér vizet veszít, és kevesebb vér kering a szervezetben. Később azonban megnő a besűrűsödött vér mennyisége, és a szív csak megnövelt vérnyomáson tudja a besűrűsödött vért keringésben tartani. Azt is kiderítették, hogy életveszélyes a kálium túladagolás, ami a szív működés elrontásával (akár nullára is) csökkenti a vérnyomást. Kivégzésnél és szívműtétnél is kálium túladagolással állítják le a szívet. Veszélyes mérég!

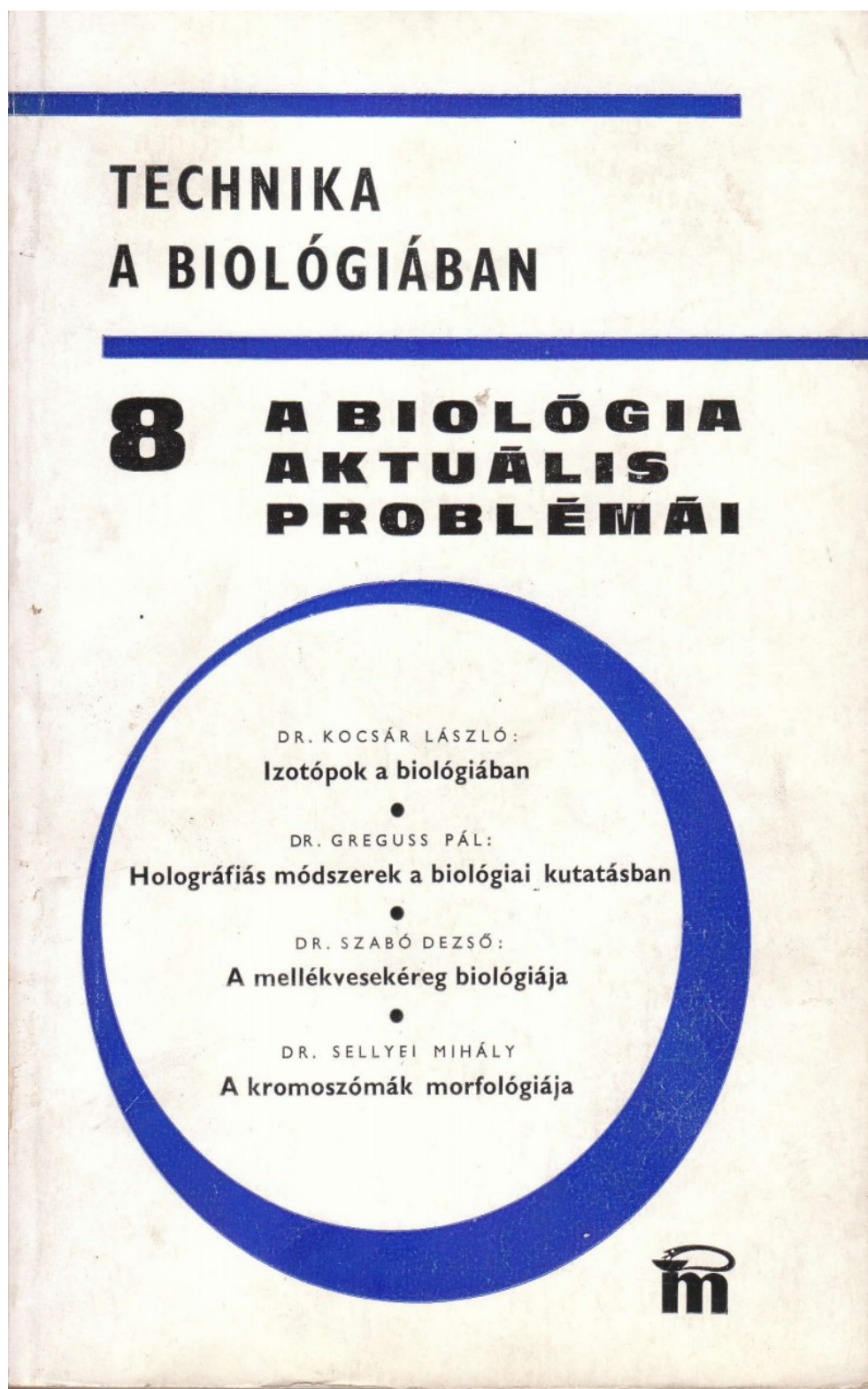
A legtöbb orvos meggyőződéssel hangoztatja a fentiek ellenkezőjét. Valószínűleg azért, mert nem ismeri a témában 1950-ben Nobel-díjat elért kutatók alább mellékelt vonatkozó mérési eredményeit, amit már régen, 1976 során, és csak 7000 példányban publikált a Medicina Könyvkiadó. Érdemes megtekinteni, amit a neves szívsebész, Prof. Papp Lajos akadémiai nagydoktor ezekről mond. Lásd a [www.tejfalussy.com](http://www.tejfalussy.com) honlap Videó rovatában.

Lehetőleg mindig a testnedvek szerinti, élettanilag optimális (fiziológias) aránynak megfelelő dózissal kell pótolni a testünk által ilyen arányban veszített vizet, konyhasót és káliumot. A fiziológias infúziós Ringer oldat dózisarányai is ennek felelnek meg. Étkezésnél is hasonlóak az optimális dózisarányok. (Víz : konyhasó = 110, Na : K = 30). Ez azt jelenti, hogy például 3 liter tiszta desztillált víz mellé 27 gramm tiszta konyhasó és 0,4 gramm kálium pótlás a legjobb. Nobel-díjas kutatók mellékelt mérési eredményei is bizonyítják, hogy életrövidítő és ivartalanító is a „Nemzeti Sócsökkentési Program (Stop só)” és „Chips adó” útján a magyarokra (és nem csak magyarokra) akármennyi víz pótlásnál ráerőszakolt „legfeljebb napi 5 grammnyi konyhasó- és legalább 4,7 gramm átlagos kálium pótlás”.

**Nem „vérhígító”, meg „vérnyomáscsökkentő” gyógyszerekkel, hanem a Ringer oldat élettanilag optimális fiziológias víz, nátrium, klór, kálium dózissai szerinti étkezési víz, konyhasó és kálium dózissal kell elhárítani a hibás dózissú víz-, konyhasó- és kálium pótlás miatti vérbesűrűsödést és vérnyomásnövekedést!**

**Melléklet:** Nobel-díjas kutatók hazánkban publikált, teljesen egyértelmű hatásmérési eredményei + a fentiekkel kapcsolatos legfőbb megállapításaik (általam) kigyűjtése:

Az idézett orvostudományi könyv címlapjának és 3. fejezetének fénymásolata:



## BEVEZETÉS

A mellékvesekéreg-hormonok, szerkezetük és biológiai hatásuk felfedezéséért *Kendall, Reichstein és Hench* 1950-ben Nobel-díjban részesültek. Munkásságukat megelőzően a mellékvese „zsír”-okról alig volt több ismeretes, mint hogy acetóban oldódnak, az ozmiumsavat redukálják és optikailag kettőtörők. A szteroidkémia legújabb eredményeit összefoglaló, napjainkban megjelent munkából [21] lemérhető az e téren elért rendkívül gyors haladás.

A sejtműködés szabályozásáról szerzett újabb általános ismeretek a szteroidtermelés szabályozásának jobb megismeréséhez vezettek. Ezek az ismeretek jórészt a közelmúltban nyert adatokra épülnek, ezért a néhány évvel ezelőtt a mellékveséről irt igen részletes összefoglaló tanulmányok [13, 25, 51] még nem tartalmazhatják azokat. *Liddle* [23] 1974-ben megjelent munkája már jórészt az újabb adatok alapján íródott, a szteroidtermelés szabályozását azonban főleg klinikai vonatkozásban tárgyalja.

A szteroidtermelést szabályozó mechanizmusok ismertetése nem korlátozódhat a mellékvesére. Következésképpen a hipotalamusz-hipofízis, valamint a renin—angiotenzin rendszer mint a glükokortikoid-, ill. mineralokortikoid-elválasztás szabályozói, úgyszintén a hormonreceptorok kérdése jelen tanulmány részzeit képezik. Összefüggéseik megvilágításához, valamint a mellékvese kóros működésének vázlatos áttekintéséhez néhány tankönyvi adat ismertetése elengedhetetlen volt.

133

Napjainkban mind több félszintetikus és szintetikus szteroid-származék kerül forgalomba, melyeknek kémiai és gyógyászati jelentősége vitathatatlan, az ezzel kapcsolatos részletkérdések tárgyalása azonban e tanulmány kereteit meghaladná.

A mellékvesekéreg biológiája összetett témakör. Fajspecifikus különbségek miatt számos részletkérdésre vonatkozóan csak szóróványos adatokkal rendelkezünk. Viszonylag átfogó képünk van az ember és — a leggyakrabban vizsgált laboratóriumi állat — a patkány mellékveséjéről.

## A MELLÉKVESEKÉREG FUNKCIONÁLIS MORFOLÓGIÁJA

Az emberi mellékvese páros endokrin mirigy, amely fejlődés, szerkezet és működés szempontjából két önálló részből: kéreg- és velőállományból áll. Az embrionális fejlődés 4–6. hetében a vékonybelek hashártyakettőzetének a hátsó hasfalán tapadó gyökereitől kétoldalt, az ösvese közelében alakul ki a kéregállomány telepe mint a középső csiralemez származéka.

Az emberi mellékvese sajátos fejlődési folyamatát aránylag régen megfigyelték. *Starkel és Wegrynowski* [49] elsőként írta le az ún. *fetális zónát* az emberi embrionális mellékvesekéregben. A fetális zóna kezdetben gyorsan fejlődik, az embrionális élet negyedik hónapjában a mellékvese a vesével kb. egyenlő nagyságú. Ezt követően a növekedés üteme lelassul.

Más fajokban is — különösen egyes főemlősök embrionális fejlődésekor — az emberhez sokban hasonló fetális zóna alakul ki. Fénymikroszkóppal megállapítható, hogy a fetális zóna a definitív kéreg- és velőállomány között alakul ki, szinuszoidokban gazdag, sejteinek többsége acidofil, szudanoofilája gyenge. A születés előtti periódusban indul meg a fetális zóna regressziója és átalakulása, ami a születés után folytatódik. Ez a folyamat általában a mellékvese átmeneti megkisebbedésével és ezzel együttjáró súlycsökkenéssel párosul. A születés utáni napokban az emberi mellékvese kb. 50%-ot veszít súlyából. A különböző fajokban a fetá-

134

lis zóna sejteinek differenciálódásával, regressziójával, fiziológiai jelentőségével számos közlemény foglalkozik [15, 20, 22, 32].

A fetális zóna elnevezés meglehetősen általános, az irodalomban mégis hűsznál több a szinoníma [50]. Az emberi embrionban észlelt fetális zónához hasonló struktúrát Rhesus-majmok magzataiban is megfigyelték. A fetális zónára jellemző morfológiai sajátosságok — a születés utáni mellékvese-megkisebbedés kivételével — a macskánál is megtalálhatók [57]. A fetális zóna funkciójával kapcsolatos egyik elképzelés szerint a fœtus—placenta egység produktuma szolgáltatja a terhesség során szükséges szteroidhormonok egy részét [9].

A fetális zónával rendelkező főemlősök újszülötteinek exkré-tumában a felnőttekéthöz eltérően 5-en-3 $\beta$ -ol szteroid-szulfátok dominálnak. Anencefál magzatok mellékveséjében a fetális zóna csökevényes, ezek exkré-tumában az említett szteroidok nem találhatóak. Dexametazonnal kezelt Rhesus-majmok fetuszaiában az ACTH-elválasztás gátlását idézték elő, mely a fetális zóna regressziójához vezetett [8, 14, 35].

Ezekből az adatokból egyrészt arra lehet következtetni, hogy a hipofízisnek szerepe van a fetális zóna fenntartásában, másrészt, hogy az 5-en-3 $\beta$ -ol szteroid-szulfátokat a fetális zóna termeli. Megfelelő mennyiségű kortikoid-végtermék hiányában a hipofízis fokozottan termel ACTH-t, amely végső soron a fetális zóna hipertrófiájához vezet.

A fetális mellékvesében jelentős szulfokináz-aktivitást mutattak ki. A fœtusban a szteroidok főképp szulfátcsoporttal konjugálódnak. Feltehető, hogy ez megvédi a fœtuszt az anya és a placenta ösztrogénjeinek nemkívánatos hormonhatásával szemben. Ha ugyanis az 5-en-3 $\beta$ -ol szteroidok szulfatálódnak, a 3 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz számára felhasználhatatlan szubsztráttá válnak.

A terhesség első harmadából származó emberi magzat hipofízissel együtt tenyésztett mellékvese szövetdarabkái kortikoid-termelésre már képesek [48]. A párhuzamosan végzett elektronmikroszkópos vizsgálatokból kiderült, hogy azok a sejtoranellumok (mitokondriumok, endoplazmás retikulum), amelyek a szteroid-

135

dok bioszintézisében szerepet játszó fontosabb enzimeket tartalmazták, mennyiségileg és differenciáltság tekintetében a felnőttéhez képest elmaradtak.

Ezen adatokból nem az következik, hogy a mellékvesekéreg-sejtek optimális működése, más szóval a mindenkori szükségletnek megfelelő hormonelválasztás nem a kifejlett szerkezeti elemekhez kötött. A következtetés legfeljebb annyi lehet, hogy az *in vitro* szteroidhormon-termelésnek nem előfeltétele a teljes differenciált sejtsztruktúra. Az adatok arra utalnak, hogy az embrionális szteroidogenezist más módon befolyásoló tényezők érvényesülnek *in vivo*, mint *in vitro* körülmények között [47].

Számos adat bizonyítja, hogy újszülött patkányok mellékvesei stressz hatására nem reagálnak a kortikoszteroid-elválasztás fokozásával. Ezzel ellentmondónak tűnnek azok az adatok, amelyek szerint újszülött patkányban a hipotalamusz—hypofízis—mellékvese-rendszer funkcionális szempontból már a felnőttéhez hasonló.

Finomszerkezeti vizsgálatokból kiderült, hogy az újszülött patkányok mellékveséje hipofunkciós állapotnak megfelelő képet mutat. A szteroidszintézis csökkenésére utaló kristályszerű teste- ket lehet megfigyelni, melyek hasonló gyakorisággal csak hipofizektómia vagy dexametazon-kezelés utáni állapotokban észlelhetők [52].

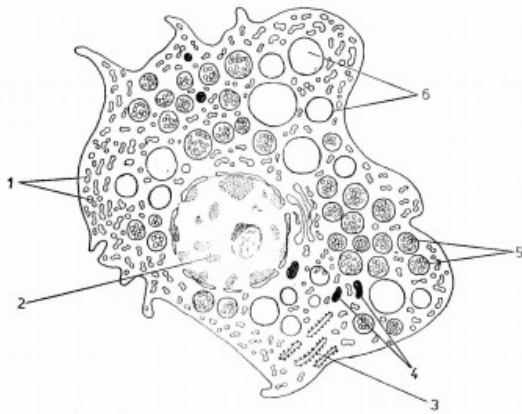
Schapiro és mtsai [34] újszülött patkányokban a jelzett kortikoszteroid lelassult turnover-t mutatták ki. Holt és Oliver [18] patkányban a születés utáni órákban a plazma kortikoszteroid-koncentrációját a következő napokban mért értékeknel 3,5-szer magasabbnak találta. A magas kortikoszteroidszint feedback mechanizmus útján vezethet az ACTH-elválasztás visszaszorításához, ami a mellékvesekéreg hipofunkcióját vonja maga után.

Felnőtt egyedek mellékveséjében a kéregsejtek sajátos rendeződését már régen megfigyelték. A mellékvesekéreg zonális felosztását (zona glomerulosa, zona fasciculata, zona reticularis) Arnold [3] írta le.

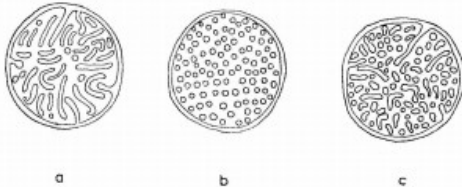
A lényegében ma is érvényes, klasszikusnak számító felosztást követően hosszú idő telt el, amíg a mellékvesekéreg legfontosabb szteroidhormonjainak biológiai hatása és kémiai szerkezete is-

mertté vált. Ekkor vetődött fel az ún. „zonális teória”, mely szerint a zona glomerulosa mineralokortikoidokat, a zona fasciculata glukokortikoidokat, a zona reticularis androgén hormonokat termel. E teóriát nem cáfolták meg a korszerű morfológiai, biokémiai és élettani vizsgálati adatok, de kialakult az a nézet, hogy a merev, éles elkülönítés nem minden esetben helytálló.

Elektronmikroszkópos vizsgálatokkal az elmúlt esztendőben számos részletkérdést sikerült tisztázni. Az ide vágó közleményekből kitérünk, hogy legtöbbször az albino patkány és az ember mellékvesekéreg-sejtjeinek finomszerkezetét vizsgálták. Az emlősök mellékveséit többek közt kéregállományuk lipíd tartalma alapján csoportosítják. Sok lipidet tartalmaz pl. az ember, a macska mellékveséje; közepes mennyiségű lipíd található pl. a patkányban; igen kevés a lipíd a hörcsög mellékveséjében. A három kéregi zóna különösen jól megkülönböztethető a patkány mellékveséjében. Emberben a zona glomerulosa egyes sejt csoportjai göcökben találhatóak. Nem ritka, hogy egyes területeken a zona glomerulosa és a zona fasciculata szokott sorrendje megcserélődik. A mellékvesekéregben a stróma és a parenchima funkcionális egységet képez. A mellékvesekéreg-kapillárisok szinuszoid típusúak, melyeket fenesztrált endotélsejtek bélelnek. Az endotél- és a parenchimasejtek között vékony bazális membrán lehet megfigyelni. A peridoteliálisan előforduló makrofágok többnyire lipidet és fagocitált anyagot tartalmaznak. A kéregsejtek általában szorosan összefeksznek, közöttük vékony intercelluláris rések figyelhetők meg. A parenchimasejtek felszínén helyenként mikrobolyhok láthatók, amelyek a peridoteliális résekbe betüremkednek. A mellékvesekéreg parenchimasejtjeiben az endoplazmás retikulum és a mitokondriumok nagyon jellegzetesek. Az embrionális periódus kivételével a parenchimasejtek gyakorlatilag alig tartalmaznak granuláris endoplazmás retikulomot. A kiterjedt agranuláris endoplazmás retikulum és a mitokondriumok kulcsszerepet játszanak a szteroidogenezis enzimatikusan szabályozott lépéseiben. A néhány sejtsorból álló zona glomerulosában a mitokondriumok belsejében nagyjából párhuzamosan rendezett csöveskék, tubulusok dominálnak. A kéregsejtek zömét



1. ábra. Patkány mellékvesekéreg-sejt vázlatosan ábrázolva  
1; agranuláris endoplazmás retikulum (AER); 2; sejttag; 3; agranuláris endoplazmás retikulum (GER); 4; lizoszóma; 5; mitokondrium; 6; lipidsepp



2. ábra. Mitokondrium-típusok  
zona glomerulosában (a); zona fasciculatában (b); zona reticularisban (c)

tartalmazó zona fasciculatában a mitokondriumokban hólyagocskák, vezikulák figyelhetők meg. Ez a vezikuláris jelleg a szteroidtermelő sejtek morfológiai „védjegye” (1., 2. ábra). A zona reticularisban a mitokondriumok többsége tubulovezikuláris.

Egyes feltételezések szerint a mellékvesekéreg-mitokondriumok szerkezetében megfigyelhető zonális morfológiai különbségek részben enzimek szintézisével, részben funkciójuk különbözőségével magyarázható. Ismeretes pl., hogy 18-hidroxi-szteroid dehidrogenázt csak a zona glomerulosa mitokondriumai tartalmaznak.

A parenchimasejtek lizoszómái kerek vagy ovális elektrodenz képletek, amelyeknek savanyúfoszfatáz-aktivitása igen intenzív. A lizoszómák és a lipidseppel gyakran észlelt szoros szerkezeti kapcsolatból arra következtetnek, hogy a lizoszómáknak szerepük lehet a szteroidogenezis szabályozásában is [58].

Peroxidázreakcióval a lizoszómáknál kisebb, kataláz-tartalmú mikrotestecskéket, ún. peroxizómákat mutattak ki. Funkcionális jelentőségük nem tisztázott.

Módosított fixálási eljárással a mellékvesekéreg-sejtekben is kimutattak mikrotubulusokat. Egyes megfigyelések szerint antimikrotubuláris szerekkel, pl. kolhicinnel, vinblastinnal a szteroidtermelés fokozható [62].

Az ACTH-kezelés és nem specifikus stressz hatására bekövetkező morfológiai változásokat igen sokan tanulmányozták. Egyebhangzó megállapítások szerint a zona fasciculata és a zona reticularis hipertrofiája mindig bekövetkezik. A közlemények többsége szerint akut ACTH- vagy stresszhatás a lipidek megfoggyatkozásához vezet.

Egyszeri ACTH-kezelés, úgyszintén egyszeri formalin- vagy endotoxininjekció hatására fiatal állatokban a lizoszómák, idős állatokban a lizoszómák és a lipofuscinszemcsék megszaporodását figyelték meg. 2 hétig tartó kezelés után főképp a lipidseppel száma emelkedett [54].

ACTH-kezelés után az endoplazmás retikulum burjánzását lehet megfigyelni. Kézenfekvő a magyarázat: a fokozott szteroidhormon szekréció az endoplazmás retikulum szteroidtermelésben részt vevő enzimeinek fokozott aktivitását vonja maga után.

A néhány szerző által megfigyelt nyitott határoló membránú mitokondriumokat bizonyos ideig a stresszállapot egyik morfológiai jellemzőjének tartották, de az utánvizsgálók többsége a jelentőségüket mértéknek véli. Régóta vitatott a mellékvese ún. világos és sötét sejteinek jelentősége. Megoszlanak a vélemények abban a tekintetben, hogy melyiket tekintik csökkent, melyiket fokozott működésűnek.

**Hipofizektómia** hatására a zona fasciculata és a zona reticularis gyorsan atrofizál. A zona glomerulosaiban csak hosszan tartó hipofizektomizált állapotban jön létre kistokus morfológiai változás. Hipofizektómia hatására a lipidesebbek vakuolizálódnak, a lisozómák megkevesednek, a mitokondriumok elektronrendeződésük fokozódik. Egyes megfigyelések szerint a zona fasciculata normális körülmények között vezikuláris mitokondriumainak egy része tubuláris alakul [19]. A hipofizektómia hatására bekövetkező változások nagy része reverzibilis, ACTH hatására megszüntethető. A zona glomerulosa hipertrófiáját többek közt nátriumhiányos vagy káliumdús diétán tartott kísérleti állatok mellékveséiben lehet megfigyelni. Dezoxikortikoszteron-kezeléssel a zona glomerulosa atrofija idézhető elő.

Az utóbbi években az elektronmikroszkópos technikát számos korszerű metodikával kombinálták, s ezzel a mellékvesevizsgálatok is korszerűsödtek. A röntgensugár-analitikai elektronmikroszkóppal lehetővé vált a sejtek egyidejű finomszerkezeti és mikrokémiai vizsgálata. A mellékvese-kutatás terén jelentős lépés, hogy az említett módszerrel a mellékvesekéreg-sejtek káliumtartalmában zonális különbséget tudtak kimutatni [4, 59].

Elektronmikroszkópos citokémiai vizsgálatokkal a szteroidogenezisben feltehetően szerepet játszó enzimeket (pl. savanyúfoszfátáz, arilszulfatáz) mutattak ki különböző kéregsejt-organellumokban [31, 58].

A digitoninreakció elektronmikroszkópos adaptálásával 5-en-3 $\beta$ -ol-szteroidok (pl. szabad koleszterin) citokémiai kimutatása vált lehetővé [27].

A szteroidogenezis különböző lépéseiben keletkező szteroid-előanyagok, közti- és végtermékek lokalizációját a tríciummal

jelzett szteroidprekursorok nagyfeloldású autoradiográfiás kimutatása alapozta meg.

A tripszinnel disszociált mellékvesekéreg-sejtek szövettényészése a sejtek hormontermelését és életciklusát befolyásoló különböző tényezők vizsgálatát tették lehetővé.

Sokatígérők azok az egyre érzékenyebb immuno-elektronmikroszkópos eljárások, amelyekkel az ACTH-termelő sejtek identifikálhatók. A módszer közvetve a mellékvese-kutatást szolgálja [30].

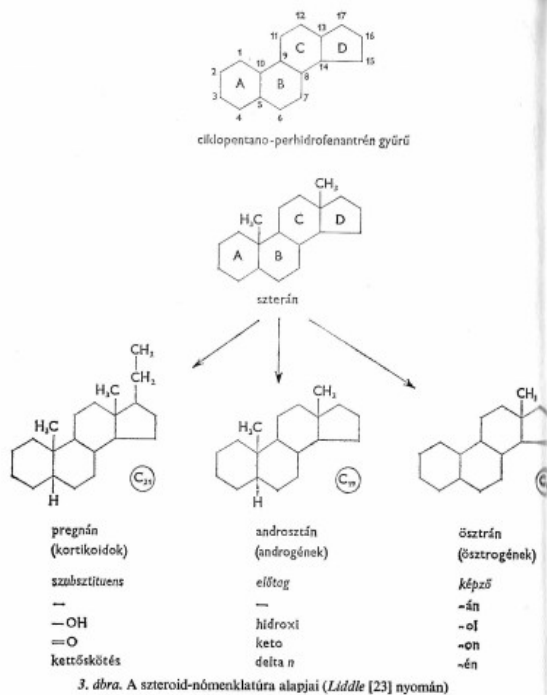
## A SZTEROIDTERMELÉS BIOLÓGIAI ALAPJA

### Biológiailag aktív szteroidok

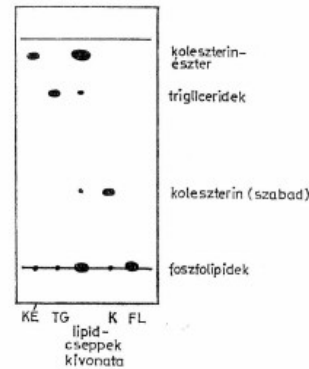
**Brown-Sequard** [7] klasszikus kísérletével elsőként bizonyította, hogy a mellékvese életfontos szerv, teljes eltávolítását a kísérleti állatok csak rövid ideig élik túl. Többben megkísérelték, hogy a mellékvesekéregből vizes kivonatot készítsenek, amellyel mellékvesefosztott állatokat szándékoztak életben tartani. Ezek a kezdeti próbálkozások sikertelenek voltak. Ma már tudjuk, hogy a mellékvesekéreg vizes kivonata csak igen nagy adagban hatásos. Bebizonyosodott, hogy a mellékvesekéreg-hormonok zsíroló szerekben oldódnak.

Az elmúlt évek során számos biológiailag aktív kéreghormont izoláltak emberi és állati mellékveséből. A mellékvese bizonyos kéreghormonokat tekintélyes mennyiségben termel és választ el, de nem tárolja azokat. Ezzel szemben a koleszterin, a kéreghormonok fő prekursorát, észterifikált formában nagy mennyiségben tárolja. A mellékvese, súlyához viszonyítva, minden egyéb szervnél több koleszterinestert tartalmaz.

A szteroid-bioszintézisről információt szolgáltatnak azok az *in vitro* kísérletek, amelyek során izolált mellékvesék perfúzióját végezték, s amelyekben mellékveseszteleteket vagy -homogénátumokat radioaktív prekursorokkal inkubáltak. Megjegyzendő, hogy az ily módon nyert szteroidok mennyiségi viszonyai nem teljesen



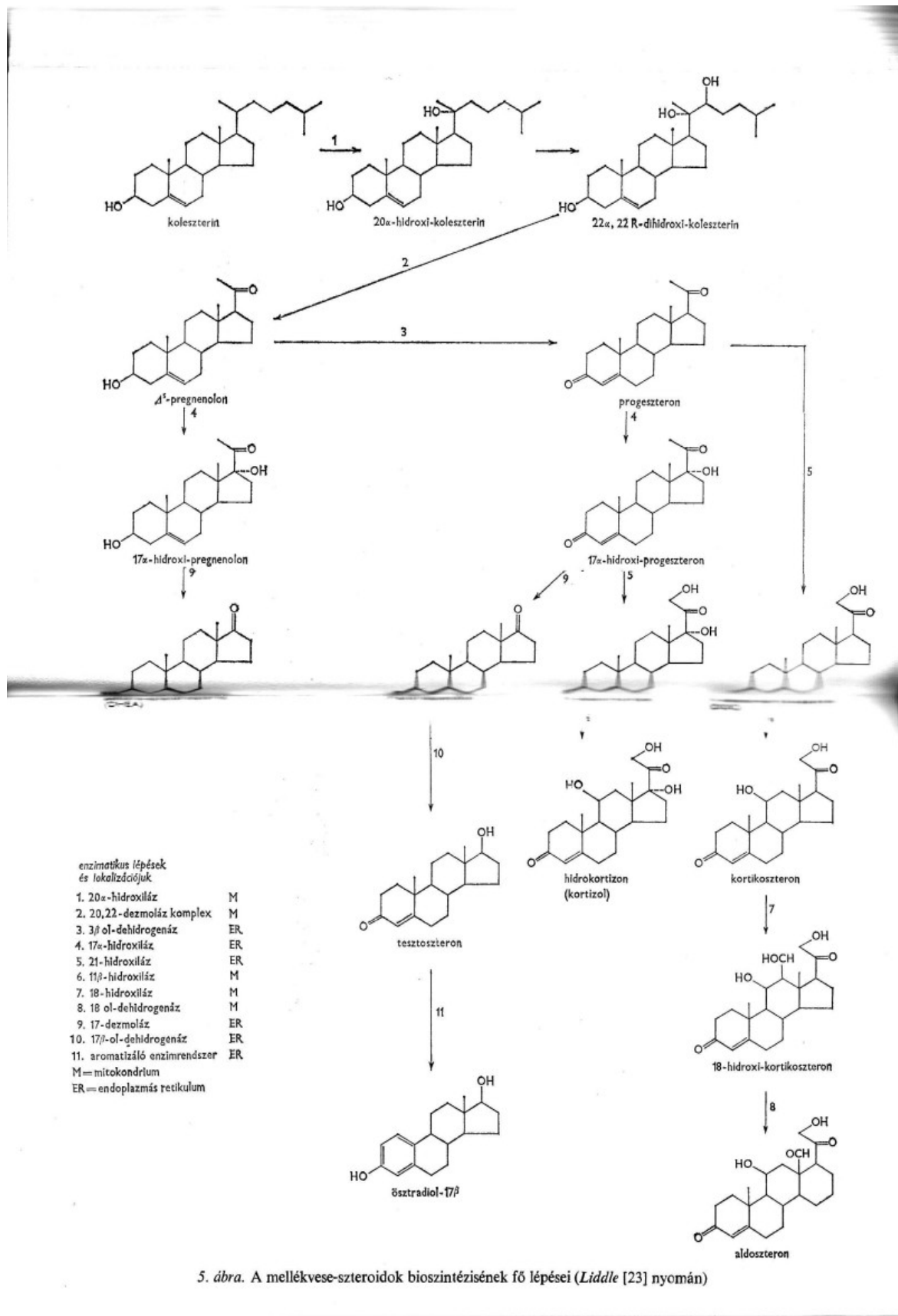
azonosak az élettani folyamatok során képződőkkel. Az izotóptechnika fejlődése tette lehetővé a biológiailag fontos kéreghormonok *in vivo* meghatározását. Jórészt ennek eredményeképpen sikerült az egyes hormonokat azonosítani, előanyagait, közti termékeit és a bioszintézishez szükséges enzimeket meghatározni.



4. ábra. Mellékvesekéreg-sejtek lipidkivonatának vékonyréteg-kromatogramja  
KÉ: koleszterinészter; TG: triglicerid; K: koleszterin (szabad); FL: foszfolipid

A mellékvesekéreg-hormonok — csakúgy, mint a szexuálhormonok — szteránvázis vegyületek, ciklopentano-perhidrofenant-rén származékok (3. ábra).

Pregnán-szénhidrogénvázából származtathatók a C<sub>21</sub>-szteroidok, pl. a kortikoszteroidok, beleértve a mineralokortikoidokat és glukokortikoidokat. Androsztán-szénhidrogénvázából származtat-



hatók a C<sub>19</sub>-szteroidok, pl. az androgének. Ösztrán-szénhidrogénvázból származthatók a C<sub>18</sub>-szteroidok, pl. az ösztrogének.

A C<sub>21</sub>-szteroidok fő képviselői az intermedier anyagcserében fontos szerepet játszó hidrokortizon (kortizol) és a kortikoszteron, valamint az elektrolit- és vízforgalom szabályozásában jelentős aldoszteron. A C<sub>19</sub>-szteroidok androgén (férfi szexuálhormon) aktivitású vegyületek, amelyek főképp a herében és kisebb, de nem elhanyagolható mennyiségben a mellékvesékéregben szintetizálódnak. A C<sub>18</sub>-szteroidokat a mellékvesékéreg-sejtek csak csekély mennyiségben termelik. Ezek ösztrogén (női szexuálhormon) aktivitású vegyületek, amelyeket főképp a petefészek termel.

A koleszterin a szteroidhormonok kiindulási anyaga. A mellékvesékéreg-sejtek a koleszterint vagy szintetizálják, vagy a keringő vérből nyerik. Az acetáttól történő bioszintézis többlépcsős folyamat, amelynek során többek közt acetyl-coenzim-A, mevalonsav, szkvalen, lanoszterin, zimoszterin, dezmoszterin keletkezik. Nem teljesen ismert, hogy az acetáttól történő bioszintézis, ill. plazmából való koleszterin felvétel milyen arányban játszik szerepet az egyes fajokban, valamint a kortikoszteroidok bioszintézisét befolyásoló különböző funkcionális állapotokban.

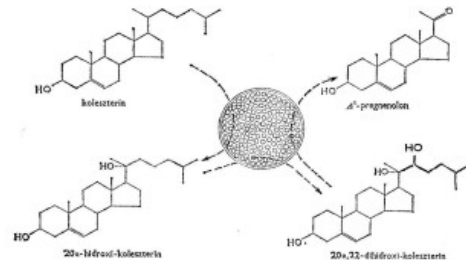
A legtöbb emlős mellékveséjében a lipidcseppek szolgálnak raktár gyanánt; ezek nagyobb részt a koleszterinnek zsírsavakkal alkotott észtereit, valamint foszfolipideket, kevés szabad koleszterint és csekély mennyiségű fehérjét tartalmaznak (4. ábra).

A szteroidogenezis részben a mitokondriumokban, részben az endoplazmás retikulumban végbemenő enzimatikusan szabályozott lépések sorozata (5. ábra).

A koleszterin pregnenolonná alakulása a mitokondriumokban végbemenő folyamat, amely hidroxiláló és hasító enzimrendszer (desmoláz-komplex) összehangolt működésének eredménye (6. ábra). A C<sub>20</sub>- és a C<sub>22</sub>-atom hidroxilálódik; 20 $\alpha$ , 22-dihidroxi-koleszterin keletkezik. A 20 $\alpha$ -hidroxiláció kulcs lépés, amely a szteroidtermelés mérvét szabja meg (rate limiting step).

A koleszterin egy része 20 $\alpha$ -hidroxi-koleszterinné, 17 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -dihidroxi-koleszterinné, ezt követően 17 $\alpha$ -hidroxi-pregnenolonná alakul, amely a dehidro-epiandrosteron (DHEA), ill. a hidrokortizon prekursorául szolgál.

A pregnenolon progeszteronná alakulásában a 3 $\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz-izomeráz enzimrendszernek van szerepe. A C<sub>3</sub>-atom dehidrogenálása és a ketóskötés áthelyeződése pro-



6. ábra. A koleszterin-aldallanc hasításának feltételezett mechanizmusa

geszteronhoz vezet. A progeszteront a 17 $\alpha$ -hidroxiláz enzimrendszer 17 $\alpha$ -hidroxi-progeszteronná alakítja, mely tovább alakul 17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-progeszteronná (11-dezoxi-kortizol) a 21-hidroxiláz rendszer hatására. A 11 $\beta$ -hidroxiláz rendszer részvételével hidrokortizon (kortizol) keletkezik. A kortizon az előző vegyülettől abban különbözik, hogy a C<sub>11</sub>-atom hidroxil helyett ketocsoportot tartalmaz.

A progeszteron más kortikoszteroid-hormonokká alakítása (kortikoszteron, aldoszteron) más enzimrendszer működéséhez kötött. A C<sub>21</sub>-atom hidroxilációja a 11-dezoxi-kortikoszteron (DOC) keletkezéséhez vezet. Ennek 11 $\beta$ -hidroxilációja a kortikoszteron bioszintézisét eredményezi. DOC-ből 18-hidroxiláz hatá-

sára 18-hidroxi-11-dezoxi-kortikoszteron (18-OH-DOC), ebből 11 $\beta$ -hidroxilációval 18-hidroxi-kortikoszteron szintetizálódik.

A zona glomerulosaiban a pregnenolon aldoszteronná alakulása ugyancsak egy sor enzimatikusan szabályozott lépés eredménye. Három döntő fontosságú lépés különbözteti meg a hidrokortizon bioszintézisétől. A zona glomerulosaiban hiányzik a 17 $\alpha$ -hidroxiláz, ezért nem képes 17 $\alpha$ -hidroxi-progeszteront képezni. Ez a magyarázata annak, hogy a zona glomerulosa hidrokortizont nem szintetizál. A zona glomerulosa kortikoszteront képez, amelyek azonban nagy része 18-hidroxiláz hatására 18-hidroxi-kortikoszteronná alakul, amelyből a 18-hidroxi-szteroid dehidrogenáz segítségével aldoszteron szintetizálódik. 18-hidroxi-szteroid dehidrogenáz csak a zona glomerulosaiban képződik, ez a magyarázata annak, hogy aldoszterontermelésre csak ez a zóna képes.

Az elektrolit- és vízhiánytartást szabályozó mineralokortikoidok csoportjába tartozó aldoszteronból a homeosztázis fenntartásához jóval kisebb mennyiségre van szükség, mint a glukokortikoidokból, amelyek az intermedier anyagcseréjében szabályozásában vesznek részt.

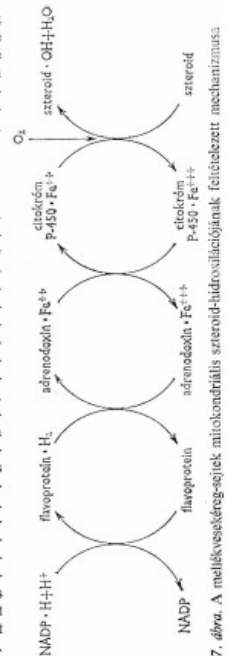
Ezen az élet fenntartása szempontjából elengedhetetlen szteroidok közül a mellékvesékéregben egyébként is képződnek. Ezek fő képviselői az androgének és az ösztrogének. Ezek között mennyiségileg legjelentősebb a dehidro-epiandrosteron, amely a 17-desmoláz hatására létrejövő 17 $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon származék. Aránylag sok dehidro-epiandrosteron termelődik, de csak kis mennyiségben képződnek klasszikus androgének és ösztrogének.

A szteroidhormonok koleszterinből kiinduló szintézise Jórészt hidroxilációs lépésekből áll, melyek a szteroid + NADP · H + H<sup>+</sup> + O<sub>2</sub> = szteroid-OH + NADP<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O egyenlet szerint mennek végbe.

Omura és mtsai [26] a 11 $\beta$ -hidroxiláz rendszert izolálták és három alegységre bontották: flavoproteine, kén- és vastartalmú fehérjére (adrenodoxin), hemoproteine (citokrom P-450). A NADP · H a flavoprotein és az adrenodoxin segítségével redukálja a citokrom P-450-et, amely közvetlenül a molekuláris oxigént aktiválja. A hidroxilációhoz csak a molekula egyik oxigénje használandó fel, a másik vízvé alakul (7. ábra). A folyamat a mitokondriumokban és az endoplazmás retikulumban feltehetően hasonló módon megy végbe.

**Szulfatált szteroidok**

Emlős-mellékvesében különböző szteroid-szulfátokat mutatnak ki. Közös jellemzőjük, hogy valamennyi 5-en-3 $\beta$ -ol szteroid-szulfát: koleszterin-szulfát, pregnenolon-szulfát, 17 $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon-szulfát, dehidro-epiandrosteron-szulfát. A szulfatált szteroidoknak nincs biológiai aktivitásuk, de átalakulhatnak aktív szteroidhormonokká. Valamely 5-en-3 $\beta$ -ol szteroid-szulfát 4-en-3-keto szteroidá alakulásakor a szulfátcsoport eltávolítása enzimikus hidrolízis eredménye, ami szteroid-szulfatáz enzim hatására megy végbe. Az enzim kis mennyiségben található, aktivitása magas, hatását ACTH fokozza. Megállapították, hogy patkányban a plazma pregnenolon-szulfát- és dehidro-epiandrosteron-szulfát koncentrációja magasabb, mint ugyanezen szabad szteroidoké.



7. ábra. A mellékvesékéreg-sejtek mitokondriális szteroid-hidroxilációjának feltételezett mechanizmusa

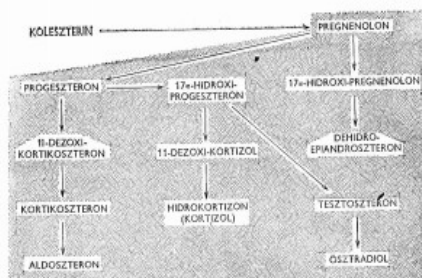
Kimutatták, hogy kis adag ACTH, amely még nem okoz ciklikus AMP felszaporodást, már fokozza a kortikoszteroid-termelést. Ennek alapján feltételezik, hogy a ciklikus AMP a szteroidhormon-termelés fokozásának nem obligát mediátora, mert szulfatált szteroid-prekursorokból ciklikus AMP nélkül is aktív kortikoszteroidok keletkezhetnek. Ezeknek mennyisége kevesebb, mint amelyek ciklikus AMP hatására szintetizálódnak, de hatásukkal számolni kell [10].

**Enzimégtelenség, szteroidszintézis-gátlás**

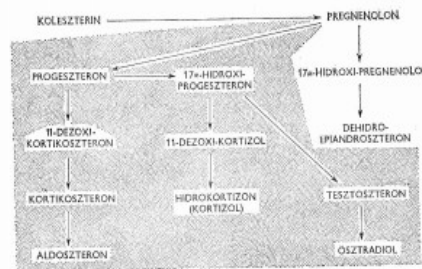
A fiziológias kortikoszteroid-szekréció előfeltétele a bioszintézis enzimatikusan szabályozott lépéseinek zavartalansága. Ha genetikus vagy egyéb okból valamelyik enzim termelésében zavar keletkezik, az adott lépésben a kortikoszteroid-termelés elakad, a termelendő származékokból hiány, prekursoraikból többlet keletkezik. Ha a glukokortikoid-szintézis elakad, kompenzatorikusan fokozódik az ACTH-elválasztás, ha a mineralokortikoid-szintézis akad el, a renin—angiotenzin termelés növekszik. A trophormonok fokozott stimuláló hatására a mellékvese az elakadt lépés előtti prekursorokból olyan nagy mennyiséget termelhet, hogy — jöellehet azok biológiai aktivitása fiziológias mennyiségben nem számottevő — nagy mennyiségben káros hatást fejthetnek ki. Minthogy az elégtelenül működő mellékvesét viszonylag sok ACTH krónikusan stimulálja, jelentősen megnagyobbodik. A *veleszületett mellékvese-túltengést* recesszív gén által öröklődő enzim-rendellenesség okozza. Az enzimzavar helyétől függően hat tünetcsoportot különítenek el, amelyek háttérben a 20 $\alpha$ -hidroxiláz, a 3 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz, a 17 $\alpha$ -hidroxiláz, a 21-hidroxiláz, a 11 $\beta$ -hidroxiláz, ill. a 18-hidroxiszteroid dehidrogenáz elégtelen működése áll (8–13. ábra).

Minthogy egyes enzimek csak az aldoszteron, mások csak a hidrokortizon, megint mások mindkettő termelésében szerepet játszanak, elégtelen működésük esetében a tünetek ennek megfelelően alakulhatnak.

150

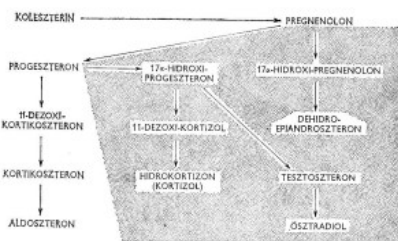


8. ábra. A koleszterin pregnenolonná alakulásának zavara az árnyéktölt területen feltüntetett szteroidok szintézise csökken, miáltal koleszterin szaporodik fel

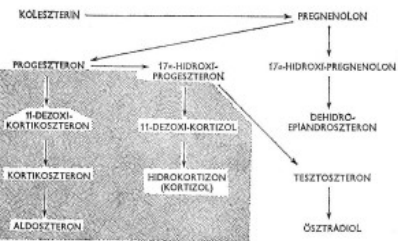


9. ábra. 3 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz elégtelenség az árnyéktölt területen feltüntetett szteroidok szintézise csökken

151

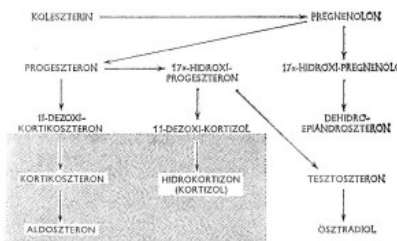


10. ábra. 17 $\alpha$ -hidroxiláz elégtelenség az árnyéktölt területen feltüntetett szteroidok szintézise csökken

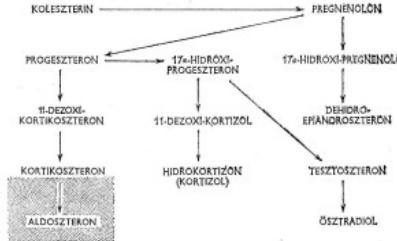


11. ábra. 21-hidroxiláz elégtelenség az árnyéktölt területen feltüntetett szteroidok szintézise csökken

152



12. ábra. 11 $\beta$ -hidroxiláz elégtelenség az árnyéktölt területen feltüntetett szteroidok szintézise csökken



13. ábra. 18-hidroxiszteroid-dehidrogenáz elégtelenség a 18-hidroxiszteroid-dehidrogenáz zavarára csökkent aldoszteron-szintézist eredményez

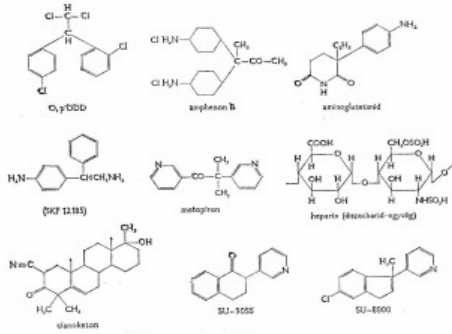
153



Bizonyos mellékvesekéreg-enzimek analógjai az ivarszervekben is megtalálhatók. Veszélyes elégtelenség esetében az ivarszervek működése is zavart szenvedhet. Bár normálisan az androgén és ösztrogén kortikoszteroidok képződése az ivarszervek szexuáliszteroidjaihoz képest nem számottevő, enzimelégtelenségben mennyiségi arányaik megváltoztatása zavarokhoz vezet.

A kortikoszteroidok közti és végermékei normálisan nem halmozódnak fel jelentős mennyiségben. A koleszterinből induló szteroidogenezis enzimatikusan szabályozott lépéseit kémiai anyagokkal gátolni lehet.

A mellékvese-szteroidok szintézisében szerepet játszó enzimek bénítása a szteroidszekréció zavarával jár. Az így létrejövő állapotokban a szteroidprekursorok, a szteroid közti és végermékek mennyiségi arányai megváltoznak. A mellékvese-szteroidok bioszintézisének mesterséges gátlásával jórészt hasonló jelenségeket



14. ábra. Szteroidbioszintézis-gátlók

lehet állatkísérletekben előidézni, mint amelyek emberben veszélyes mellékvese-enzimelégtelenség következtében alakulnak ki. Ezek jobb megértése azóta vált lehetővé, amióta ismerjük azokat a vegyületeket, amelyekkel a mellékvese-szteroidok szintézisének különböző lépései gátolhatók (14. ábra). Fiziológiásan a kortikoszteroidok előanyagai olyan gyorsan alakulnak közti és végermékké, hogy azonosításuk és mennyiségi meghatározásuk nehézségbe ütközik. Szintézisgátlókkal történő „lassításuk” a folyamatot követhetővé teszi. Egyes gátlószerekkel gyógyhatás is elérhető.

**Aminoglutetimid.** A koleszterin pregnenolonra alakulását gátolja. Elsősorban a 20 $\alpha$ -hidroxilázt bénítja, de gátló hatását a 11 $\beta$ -, 18- és 21-hidroxilációra is kimutatták. A hiperkortizolizmus bizonyos eseteiben aminoglutetimid-kezeléssel javulást értek el.

**Cianoketon.** Az 5-en-3 $\beta$ -ol szteroidok 4-en-3-keto szteroidokká alakulását a 3 $\beta$ -hidroxid-dehidrogenáz bénításával gátolja. A pregnenolon nem alakulhat át progeszteronra, sem a többi 4-en-3-keto konfigurációjú hatékony származékká.

**SU-9055 és SU-8000.** 17 $\alpha$ -hidroxiláz bénítók, csökkentik vagy gátolják a hidrokortizon-termelést. Az aldoszteron-képzést ugyancsak gátolják. Fokozzák a nátriumürítést, primer és szekunder aldoszteronizmusban hatásosak lehetnek.

**Metopiron (Meryrapone) és SKF 12185.** A 11 $\beta$ -hidroxiláció bénításával a 11-dezoxi-kortizol hidrokortizonra, valamint a 11-dezoxi-kortikoszteron kortikoszteronra alakulását gátolják. A Metopiron-teszt a hipofízis-mellékvese hormontartalékának vizsgálatára szolgál.

**Heparin és heparinszerű vegyületek.** Egyesek mint 18-hidroxiláz bénítók, más vegyületek nem teljesen ismert mechanizmus alapján gátolják az aldoszteron-szekréciót.

**O, p'-DDD.** Elsősorban a zona fasciculata és a zona reticularis sejtjeinek működését gátolja. Pontos hatásmechanizmusa nem ismert. Rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatok és Cushing-szindrómás betegek kezelésében eredményeket értek el.

**Amphenon B.** A legrégbben ismert szteroidszintézis-gátlók egyike. A bioszintézis több lépését gátolja. Az aldoszteron, a hid-

rokortizon és a mellékvese ösztrogéntermelésének visszaszorítására használták, de számos mellékhatása miatt háttérbe szorult.

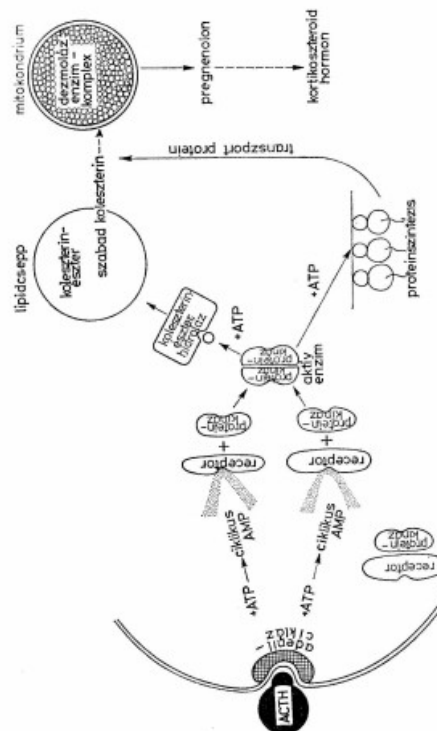
**Cikloheximid.** Általános fehérjeszintézis-bénító. A felsoroltaktól eltérő módon fejt ki gátló hatást. A cikloheximid a koleszterin pregnenolonra alakulását gátolja, valószínűleg úgy, hogy megakadályozza bizonyos „transzport protein” szintézisét, amely a koleszterin mitokondriumokba jutását segíti elő.

Elektronmikroszkóppal megfigyelhető, hogy cikloheximid hatására főképp a zona fasciculata mitokondriumi és lipidcseppei körül koncentrikus lamellák alakulnak ki. A lipidcseppekben és a mitokondriumok körül koleszterin halmozódik fel. Aminoglutetimid hatására a lipidekkel kapcsolatos kép hasonló, a különbség főleg a mitokondriumokra vonatkozik. A mitokondriumok vakuulizáltak, koleszterin halmozódik fel bennük [53, 55].

## A MELLÉKVESEKÉREG MŰKÖDÉSÉNEK SZABÁLYOZÁSA

### A glukokortikoid-elválasztás szabályozása

A mellékvesekéreg növekedésének és szekréciós aktivitásának fő szabályozója az ACTH, amely az adenohipofízisben termelődik. A hormonok többségéhez hasonlóan az ACTH is az adonozin-3', 5'-monofoszfát (ciklikus AMP) közvetítésével fejt ki hatását (15. ábra). Az ACTH a mellékvesekéreg-sejtek felszínén elhelyezkedő receptorokhoz kapcsolódik, aktiválja az adenilcikláz-enzimet, amely az adonozin-trifoszfátot (ATP) ciklikus AMP-vé alakítja. A ciklikus AMP a proteinkinázát aktiválja. A proteinkináz két olyan alegységet tartalmaz, amelyek egymással kombinálva inaktívak. Az egyik alegység a ciklikus AMP receptoraként szolgál, a másik katalitikus hatást képes kifejteni. Amikor a ciklikus AMP a receptorhoz kapcsolódik, a receptoralegység a katalitikustól elkülönül, amely utóbbi az ATP foszfátcsoportjának bizonyos fehérjékre való átvitelét katalizálja. Az egyik fehérje a koleszterin-szintézis, hidrolitikus enzim. Defoszforilált inaktív formában van



15. ábra. Az ACTH feltételezett hatásmechanizmusa mellékvesekéregsejtben



### Az aldosteron-elválasztás szabályozása

Mai tudásunk szerint az aldosteron-elválasztást négy fő tényező szabályozza: az ACTH, a renin—angiotenzin rendszer, a plazma kálium- és nátriumkoncentrációjának változása. Alapvető különbség van tehát a glukokortikoidok és az aldosteron elválasztásának szabályozása között, mivel az utóbbit több tényező szabályozza, melyek egymással szoros kölcsönhatásban vannak; hol egyiknek, hol másiknak van fontosabb szerepe a szabályozásban, egyik a másikat helyettesítheti.

Az ACTH az aldosteron-termelést többnyire csak a fiziológiásnál nagyobb dózisban növeli, szerepe az aldosteron-elválasztásban a szervezetet ért nagyobb megterhelések alkalmával lép előtérbe [16].

A renin—angiotenzin rendszernek két fontos hatása van: hat a vérkeringésre és a mellékvese aldosteron-termelésére. Az aldosteron-termelés és a renin—angiotenzin rendszert negatív visszacsatolás köti össze. A plazmavolumen és a nátriumkoncentráció-változásokra a vesearteriola falában levő juxtaglomeruláris apparátus a renintermelés változtatásával reagál. A renin a vérben keringő angiotenzinogénből ( $\alpha_2$ -globulin) angiotenzin I-et (decapeptid) hasít le, melyből a főleg tüdőben megtalálható konvertáló enzim hatására angiotenzin II (oktapeptid) keletkezik. Ez fokozza az aldosteron-termelést és érszehűző hatása folytán emeli a vérnyomást. Az aldosteron a vese disztális tubulusának hámszejtjeire hatva a nátriumfelszívódást fokozza, a vérvoletumot, s a negatív visszacsatolási kör bezárul.

A plazma-nátriumkoncentráció változásának hatása az aldosteron-termelésre elsősorban a renin—angiotenzin rendszeren keresztül érvényesül, a plazma-káliumkoncentráció változása azonban közvetlenül a mellékvesére hatva fokozza az aldosteron-termelést. A kálium különösen fontos szerepére mutat az a tény, hogy a zona glomerulosa sejtek káliumtartalma — elektronsugár- röntgen mikroanalízissel mérve — magasabb, mint a zona fasciculata sejteké [4].

A fő szabályozó tényezőkön kívül időről-időre más, aldoste-

ron-elválasztást befolyásoló faktor hatása is felmerült. *Palkovits és mtsai* [28, 29] az STH-nak, *Sólyom* [39] a prolaktinnak, *Spát és mtsai* [40] a prosztaglandinnak tulajdonítanak szerepet az aldosteron-elválasztás szabályozásában.

Nem tisztázott, hogy a különböző hatások, amelyek az aldosteron-termelés fokozódásához vezetnek, ezt egy végső közös úton át érik-e el, vagy hatását mindegyik más mechanizmus útján fejtik ki. A végső közös stimulánsnak *Boyd és mtsai* [6] a zona glomerulosa sejtek káliumtartalmának emelkedését *Szalay és mtsai* [59, 60] az extracelluláris/intracelluláris káliumkoncentráció arányának emelkedését tartják.

### A MELLÉKVESE-SZTEROIDOK FUNKCIÓJA

Mint a bevezetőben említettük, a mellékvesekéreg-hormonok, szerkezetük és biológiai hatásuk felfedezése *Kendall, Reichstein és Hench* érdeme.

Compound A, B, F és E néven Kendall 4 anyaga: a 11-dehidrokortikoszteron, a kortikoszteron, a hidrokortizon (kortizol) és a kortizon; substance S néven pedig Reichstein anyaga: a 11-dezoxi-kortizol váltak ismertté.

Ugyancsak nagy jelentőségű volt az aldosteron felfedezése, mely *Simpson és mtsai* [36, 37] nevéhez fűződik.

A mellékvesekéreg-hormonok hatásukat tekintve glukokortikoidok, mineralokortikoidok vagy szexuálszteroidok. A glukokortikoidok és a mineralokortikoidok hatását nehéz élesen elválasztani. Besorolásuk domináns hatásuk alapján történik.

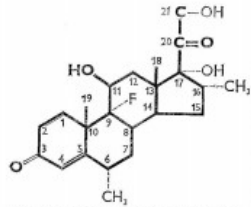
### A glukokortikoidok biológiai hatása

A glukokortikoidok elsősorban a szénhidrát-anyagcserére fejtik ki hatásukat. Elősegítik a glukozképzést, a májban glikogén-szaporulatot okoznak, a vér cukorkoncentrációját emelik. A természetes szteroidok közül a hidrokortizon, a kortizon, a korti-

162

11\*

163



17. ábra. Szerkezeti—hatás összefüggés a vastag vonalak és betűk a pregn-4-en, 11 $\beta$ -ol-3,20-dion-t jelölék, amely az ember glukokortikoid aktivitású szteroidjainak közös jellemzője. Az egyes szubsztitúenseket vékony vonalak és betűk jelölik.

ben a kortikoszteron a leghatásosabb glukokortikoid.

A természetes glukokortikoidok számos szintetikus analogját állították elő, melyek közül pl. a dexametazon glukokortikoid-aktivitása a hidrokortizontól sokszorososan felülmúlja (1. táblázat és 17. ábra).

### 1. táblázat

#### Természetes és mesterséges szteroidok viszonylagos aktivitása

Szteroidok	Glukokortikoid-aktivitás	Mineralokortikoid-aktivitás
Hidrokortizon	1	1
Kortizon	0,7	0,7
Kortikoszteron	0,2	2
11-dezoxi-kortikoszteron	—	20
Aldosteron	0,1	400
Prednizon	4	0,7
Prednizolon	4	0,7
Dexametazon	30	2
Triamcinolon	3	—

164

kozteron és a 11-dehidrokortikoszteron rendelkezik számottevő glukokortikoid-aktivitással. Ezek közül leghatásosabb a hidrokortizon. A kortizon és a 11-dehidro-kortikoszteron csupán potenciális aktivitással rendelkeznek, a szervezetben azonban hidrokortizonná vagy kortikoszteronná alakulhatnak át. Egyes állatfajok, mint pl. a patkány, nem termelnek [számottevő mennyiségű] hidrokortizont, ezek-

A szénhidrát-anyagcserére kifejtett hatáson kívül a glukokortikoidok más sajátossággal is rendelkeznek, amelyek biológiai jelentősége ugyancsak számottevő.

A glukokortikoidok gyorsítják a szervezet fehérjéinek, pl. az albuminnak lebontását. A máj kivételével gátolják a szövetek aminosav-felvételét és a fehérjeszintézist.

A glukokortikoidok hatására a májban fokozódik az aminosav-felvétel. A máj az aminosavból részben fehérjét szintetizál, részben dezaminálja azokat. Hosszú ideig ható nagy mennyiségű glukokortikoidok hatására a növekedés lelassul. Sajátos módon ez utóbbi hatást növekedéshormon-kezeléssel nem lehet kivédeni.

A glukokortikoidokkal az ACTH-termelés és -elválasztás visszaszorítható.

Nagy mennyiségben huzamos ideig alkalmazott glukokortikoidokkal a gyulladáso és allergiás reakciók csökkenthetők. A lízozómamembránok stabilizálásával bizonyos szövetkárosító enzimek kiszabadulása ellen nyújthatnak védelmet. A glukokortikoidok gátolják, hogy a kapilláris falon keresztül leukociták jussanak a károsított területre. Hatásukra a lép, a nyirokcsomók, a timusz megkisebbednek, az antitestképződés visszaszorul. A glukokortikoidok serkentik a hematopoézist. Az arcon, a nyakon és a törzson elősegítik a zsírlerakódást, fokozzák a hűgysavkiürítést. Hatásukra a keringő vérben csökken az cozinofil sejtek száma. Visszaszorul a fibroblasztok aktivitása.

Egészséges, nem stresszelt felnőttben a plazma kortizoltartalma a napszakos ritmusnak megfelelően 5—20  $\mu\text{g}\%$ .

*Hiperkortizolizmus.* Rendellenes állapot általános megjelölése, amely kortizoltúlsúly következtében alakul ki.

*Cushing-szindróma.* Elsődleges oka a mellékvese glukokortikoid-termelő sejtjeinek túltengése, jó- vagy rosszindulatú daganata, mely fokozott glukokortikoid-termelést okoz.

*Cushing-kór.* Ezzel a megjelöléssel különböztetik meg azt az állapotot, amelyben a hipofízis ACTH-termelő sejtjeinek fokozott működése az elsődleges, a mellékvese glukokortikoid-túlermelése ennek következménye.

*Ektópiás ACTH-szindróma.* Ugyancsak az ACTH-túlsúly elsőd-

165

leges, ez azonban nem hipofízis eredetű, hanem pl. a hörgőből, hasnyálmirigyből kiinduló, ritkán előforduló ACTH-termelés daganat következménye.

Hiperkortizolizmusban a fő tünetek általában hasonlóak azokhoz, amelyek kortizol-túladagolás következtében jönnek létre. A betegek meghízhatnak, főképp az arcon, a nyakon és a törzsön rakódik le zsír, a bőrön kékeslila csíkozottság jelenik meg, a csontszövet ritkul, a vércukorszint és a vérnyomás emelkedik.

Normális körülmények között az ACTH-termelés visszazorítása a glukokortikoid-szekréció csökkenéséhez vezet. Cushing-szindrómában a mellékvese ACTH-val szembeni érzékenysége megváltozik, a glukokortikoidokat termelő sejtek működése többnyire autonómá válik. Ez azt jelenti, hogy a fokozott glukokortikoid-termelés okozta csökkent plazma ACTH koncentráció a kórosan működő kéregsejtekre nem hat vissza fékezően. Az ACTH-szint emelkedését bizonyítja, hogy egyoldali daganat esetében az ellenkező oldali mellékvese elsorvad [56].

A természetes glukokortikoidoknál kb. harmincszor aktívabb szintetikus vegyület a *dexametazon*. Egészséges egyénekben kis adagjával (1 mg) az ACTH-termelés visszazorítható és a glukokortikoid-termelés csökken.

Cushing-szindrómában kis vagy közepes dexametazon adag hatástalan. A magyarázat kézenfekvő: a fő mechanizmus, amelyen keresztül a dexametazon hatása érvényesül, az ACTH-szekréció visszazorítása. Cushing-szindrómás betegeknél az ACTH-szekréció már eleve visszazorított, a mellékvese hormontermelése autonómá vált.

Cushing-kórban a fokozott glukokortikoid-termelés nem a mellékvese autonóm működésének, hanem a hipofízis fokozott ACTH-termelésének következménye. Cushing-kórban a hipofízis fokozott ACTH-termelése általában közepes vagy nagy adag dexametazonnal visszazorítható.

Ektópiás ACTH-szindrómában a hipofízistől független ACTH-„forrásra” — érthető módon — a dexametazonnak nincs hatása.

A mellékvese károsodása a kiváló okra való tekintet nélkül elsődleges mellékvese-elégtelenséghez vezet. A fő klinikai tünete-

166

ket a glukokortikoid- és a mineralokortikoid-termelés csökkenése vagy megszűnése okozza.

A csökkent glukokortikoid-termelés következtében kialakul a glukoképzés zavarai, mely elégtelen zsír- és cukorfelhasználással párosul. A különböző stresszhatásoknak kivédésére a szervezet képtelenné válik.

A hipofíziselégtelenség másodlagosan vezet a mellékvesekéreg csökkent működéséhez. Az ACTH hiánya a hidrokortizon-elválasztás jelentős csökkenéséhez vezet.

A  $11\beta$ -hidroxiláz gátló Metopironnal a hipofízis ACTH-kapacitása vizsgálható. Metopiron hatására a kortikoszteroidok termelése a 11-dezoxi-kortizolnál és a 11-dezoxi-kortikoszteronnal elakad. Ha a hipofízis megfelelően működik, a hidrokortizonhiánya fokozott ACTH-elválasztással válaszol. Ez az említett két közti termék felszaporodásához vezet.

#### A mineralokortikoidok biológiai hatása

A mineralokortikoidok molekuláris szerkezete a glukokortikoidokétól csak csekély mértékben különbözik, biológiai hatásukban azonban lényeges az eltérés.

Simpson és mtsaiak [36] a „sövisszatartó hormon” izolálására vonatkozó első közleményei óta bebizonyosodott, hogy a természetesen előforduló mineralokortikoid-hormonok közül leghatásosabb az aldosteron és a 11-dezoxi-kortikoszteron.

Kevésbé intenzív mineralokortikoid-aktivitással rendelkezik a 18-hidroxi-kortikoszteron, a kortikoszteron, a 18-hidroxi-dezoxi-kortikoszteron és a hidrokortizon.

Egyes glukokortikoidoknak, valamint androgén és ösztrogén hormonoknak is kimutatták csekély mineralokortikoid-hatását.

Aldosteron hatására csökken a nátrium kiválasztása, a káliumé fokozódik. Az aldosteron elsődleges hatása a vesetubulus hámsejtjeinek iontranszportjára érvényesül, de a verejtékmirigyekben és az emésztőrendszer mirigyhámsejtjeiben is megváltoztatja a nátrium/kálium koncentrációt.

167

Bár aldosteron hiányában is jelentős a nátrium-visszatartás és a kálium-kiválasztás, idővel nátriumdeficit jön létre. A kialakuló elektrolitzavar a szövetekben ozmózisvarhoz vezet. Az extracelluláris térből víz vándorol a sejtekbe. Dehidratáció következtében csökken a keringő vérmennyiség, a vér viszkozitása növekszik. A keringés romlik, majd a vese véráramlásának zavarai a glomerulárisfiltráció csökkenéséhez, végül a veseműködés elégtelenségéhez vezet. A mellékvese-károsodás miatti elégtelen kortikoszteroid-termelés következtében részben az ismertetett mechanizmus alapján alakulnak ki az *Addison-kóros* betegek tünete. A felsoroltakhoz még a bőr és a nyálkahártyák fokozott pigmentációja járul. Ennek oka az, hogy a csökkent kortikoszteroidszint következtében nemcsak az ACTH-, hanem az MSH- (melanocytstimuláló hormon) termelés is fokozódik.

Idejében adott megfelelő mennyiségű kortikoszteroidokkal a homeosztázis helyreállítható. A mineralokortikoidok túladagolása vagy termelődésük kóros fokozódása (hiperaldosteronizmus) ugyancsak a só- és elektrolit-háztartás zavarához vezet.

Egészséges felnőttek mellékveséje napi 50–150  $\mu\text{g}$  aldosteront termel (2. táblázat). Magasabb aldosteron-mennyiség esetén *hiperaldosteronizmusról* beszélünk. Primer aldosteronizmusban a plazma reninaktivitása alacsony, szekunder aldosteronizmusban magas.

#### 2. táblázat

Normális felnőtt napi szteroidszekréciója és szteroidkiürítése

Szteroidok	Szekréció (mg/nap)	Kiürítés (mg/nap)
Hidrokortizon	12–30	
Kortikoszteron	1–4	
Aldosteron	0,05–0,15	
11-dezoxi-kortikoszteron	0,05–0,2	
Dehidro-epiandroszteron	15–50	
17-hidroxi-kortikoszteroid		4–12
17-ketoszteroid		7–20

168

*Primer aldosteronizmus (Conn-szindróma)* esetén elsődleges a fokozott aldosteron-szekréció, melynek hátterében leggyakoribb a magányosan vagy többszörösen előforduló mellékvesekéreg-adenóma. Ritkább, ha a mellékvesekéreg normális sejtekből áll vagy kisfokú sejtburjánzás figyelhető meg. Nagyon ritka, ha rosszindulatú mellékvese-daganat a fokozott aldosteron-termelés oka.

A fő tünetek a mineralokortikoidok túladagolásának felelnek meg. A klinikai képet magas vérnyomás, szív- és vesecélváltozások, izomyogénység jellemzi. Nátrium-visszatartás, fokozott kálium-ürítés, a plazma reninaktivitásának csökkenése, az aldosteron-elválasztás fokozódása a leggyakoribb laboratóriumi leletek.

*Szekunder aldosteronizmusban* a renin-angiotenzin rendszer fokozott aktiválódása másodlagosan vezet az aldosteron-szekréció fokozódásához.

A renintermelés fokozódásának számos oka lehet. A vesén át-folyó vérmennyiség csökkenése a renintermelés fokozódását eredményezi. Súlyos vérvesztés is okozhatja a vese vérrellátásának csökkenését. Az extracelluláris folyadékmenyiség csökkenése, a plazmatérfogat csökkenése, a vénás pangás ugyancsak a vese vérrellátásának csökkenéséhez, ezen keresztül fokozott renintermeléshez, majd fokozott aldosteron-szekrécióhoz vezet.

Ritka esetekben a vese juxtamedulláris apparátusának hiperpláziája vagy renintermelő vesedaganat a másodlagos aldosteronizmus oka.

#### A szexuáliszteroidok biológiája

Normális körülmények között a mellékvesében az androgén és ösztrogén kortikoszteroidok termelődése az ivarmirigyekhez viszonyítva nem számottevő. A mellékvese androgénjeinek kóros túlsúlya azonban virilizációhoz vezethet. Felnőtt férfiaknál ez a jelenség nem mindig szembetűnő, de fiúknál és nőknél igen feltűnő lehet. A mellékvese eredetű kóros androgénprodukciónak leány magzatokban a sinus urogenitalisból fejlődő képletek fejlődési zavarát, klitoriszmegnagyobbodást és a szeméremjakk összenövését

169

okozhatja. Ez a rendellenesség *pszeudohernafroditizmus* néven ismeretes. Gyermeknél a mellékvese-androgének túlsúlya a klorisz, ill. a pénisz megnagyobbodását, erőteljes izomzat ki-fejlődését, a testnövekedés gyorsulását, a hóalj- és fanszőrzet idő előtti megjelenését és a szakáll növekedését okozza. Egyes esetekben aknéképződés, a hang mélyülése és a haj ritkulása egészíti ki a körképet. Felnőtt nőknél a mellékvese eredetű virilizmus megnyilvánulásai: klorisz megnagyobbodás, test- és arcszőrösödés, kopaszodás, érdes hang, a menstruáció elmaradása, terméketlenség, az emlők sorvadása.

A mellékvesekéreg-daganatok egy része is virilizációt okozhat. A mellékvese-ösztrógenek túlsúlya ritkán okoz feminizációt, a másodlagos női nem jelleg túlsúlyát. Ez felnött nőknél nem szem-betűnő, annál inkább férfiaknál és gyermekeknél, ha az emlők megnagyobbodnak. Fiatal lányoknál idő előtti menstruáció indul meg.

A mellékvese-androgének és -ösztrógenek fokozott termelődése nem mindig a másodlagos nem jelleg dominanciájában nyilvánul meg. Bizonyos esetekben rosszindulatú daganatok (pl. emlőrák, prosztatarák) növekedését serkenethetik.

#### A SZTEROIDHATÁS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIÁJA

A kortikoszteroidok biológiai hatásában fontos azoknak a tényezőknek a szerepe, melyek a plazmában és a célszervekben a kortikoszteroidok specifikus kötődését szabályozzák. Ezek: a transzkortin, a specifikus kortikoszteroid-kötő fehérje és a szövetek kortikoszteroid-receptorai. A receptorok olyan makromolekulák, amelyeknek kötőhelyei bizonyos fajlagos molekulákat kémiaiag „felismerni” képesek. A fajlagos molekulák kötődése a receptorhoz, válaszhoz vezető eseménysort indít meg [12]. A hormon-receptor kötés jellemzője, hogy időben megelőzi a kortikoszteroid mérhető hatásának kifejlődését és a receptor a hormon lebontási termékét nem köti.

170

A *transzkortint* valamennyi eddig vizsgált állatfaj plazmájában sikerült kimutatni. Emberben néhány hónappal, patkányban néhány nappal a születés után indul meg a transzkortin-termelés. A transzkortin  $\alpha_2$ -globulin, molekulásúlya 5000–6000. A kortikoszteroidot közel hatereszter erősebben köti, mint az albumin [33]. Specifikusan köti a glukokortikoidokat, elsősorban a hidrokortizont és a kortikoszteront és néhány, de nem minden szintetikus kortikoszteroidot. Ez utóbbiak közül pl. a dexametazon nem kötődik.

Fiziológiás körülmények között a plazma hidrokortizon-tartalmának kb. 75%-a ekvimolekulárisan, reverzibilisen kötődik a transzkortinhoz, kb. 15%-a albuminhoz kötött; a plazma-hidrokortizon kb. 10%-a kötetlen.

Egyes elképzelések szerint a transzkortin pufferhatást fejt ki és védi a szervezetet a gyors koncentrációváltozásokkal szemben. A terhesség végén a fokozott glukokortikoid-termelés ellenére a magas transzkortinszint pufferhatása következtében nem fejlődnek ki a mellékvese-túlműködés tünetei [38]. A pufferkapacitás limitált. Szélsőségesen fokozott hidrokortizon-termeléskor — pl. Cushing-szindrómában — a plazma kortikoszteroid-szintje állandóan magasabb a transzkortin kötési képességénél [5].

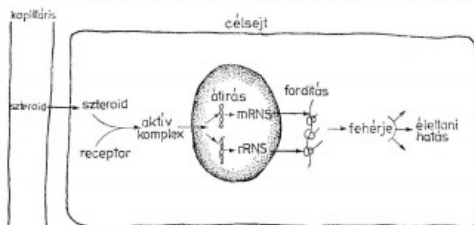
Adatok bizonyítják, hogy egyes stresszorok, hatásuk kontrollokban mért maximumának időpontjában vizsgálva, az ACTH-val kezelt állatokban nem okoznak plazma-kortikoszteronszint emelkedést. Ez azzal magyarázható, hogy a kezelés következtében alacsonyra vált transzkortinszint miatt az utolsó ACTH-injekció következtében elválasztott kortikoszteron jelentős hányada szabad, biológiailag aktív hormon, és ezért visszajelentő hatása még 24 órával később is fennáll [2].

Kimutatták, hogy az ACTH nem a mellékvese kortikoszteroid-elválasztásának fokozása útján, hanem közvetlenül csökkenti a transzkortinszintet. Az ACTH a mellékvesék eltávolítása után is csökkenti a transzkortinszintet, valószínűleg látszik, hogy az ACTH közvetlenül befolyásolja a transzkortin-termelést [1].

A szteroidhormonok fiziológiái hatásai eltérőek, a célszervek is különbözőek, ennek ellenére a szteroidok hatásmechanizmusait

171

egységes teóriával magyarázzák. Az egyes lépések a következők (18. ábra): a szteroid bejut a célsejtbe és a nagy affinitású receptorhoz sztereospecifikusan kötődik. A szteroid-receptor komplex aktiválódik, bejut a magba és a kromatinhoz kapcsolódik. A szteroid-receptor komplex és a genom közötti kölcsönhatás aktiválja vagy derepresszálja a transzkripciót vagy az RNS-szintézis átírási szabályozását. A termelőző messzendezer RNS és a ribo-



18. ábra. A szteroidreceptor-indukció feltételezett mechanizmusának vázlatja

somális RNS írja elő azoknak a fajlagos fehérjéknek a szintézisét, amelyeknek tulajdonságai a hormonok morfogenetikai és fiziológiái válaszait meghatározzák [11].

Receptorkötődés szempontjából bizonyos szteroidok között kompetitív antagonizmus áll fenn. Feltételezik, hogy a kémiaiag különböző, de biológiai hatásukban hasonló szteroidok azonos receptorokon keresztül fejthetik ki hatásukat.

Az antiandrogén szteroidok kompetitív antagonisták, közvetlenül a receptorokra hatnak, ezáltal befolyásolják azoknak a szerveknek működését, amelyek az androgén hormonok hatása alatt állnak. Az igen erős antiandrogén hatású cyproteronnal és más antihormonokkal rosszindulatú daganatok kezelésében is értek el eredményeket. Bizonyos szintetikus előállított szteroidok azzal

172

a képességgel rendelkeznek, hogy a természetes kortikoszteroidok elválasztását közvetve visszaszorítják vagy hatásukat felfüggesztik.

A *dexametazon* a hipofízis ACTH-elválasztását a természetes glukokortikoidoknál erősebben csökkenti. Az ACTH-elválasztást annyira visszaszorítja, hogy jogos ilyenkor „kémiai hipofizektómia” beszélni. Következésképpen a mellékvese glukokortikoid-elválasztása jelentősen csökken.

Az aldoszteron hatását felfüggesztő *spironolaktont* a célsejt — elsősorban a vesetubulus-hámsejtek — receptoraihoz a minieralokortikoidoknál erősebb affinitással kapcsolódik.

IRODALOM

1. Ács Zs.: Transzkortin-receptor-kortikoszteroid hatás. Kandidátusi értekezés. Budapest 1974.
2. Ács Zs., Stark E.: The role of transcortin in the regulation of corticophin secretion. *J. Endocr.* 56, 317 (1973).
3. Arnold, J.: An investigation into the finer structure and chemistry of the adrenal. Virchow's Arch. path. Anat. 35, 64 (1866).
4. Bácsy E., Sz. Szalay K., Panti Gy., Nagy G.: Distribution of potassium in rat adrenal zones studied by electronprobe X-ray microanalysis. *Experientia* 29, 485 (1973).
5. Beisel, W. R., Di Raimondo, W. C., Forsham, P. H.: Cortisol transport and disappearance. *Ann. Intern. Med.* 60, 641 (1964).
6. Boyd, J. E., Malrow, P. J., Palmore, W. P., Sivo, P.: Importance of potassium in the regulation of aldosterone production. *Circ. Res. Suppl. I*, Vols. XXXII. és XXXIII. 1-39-45 (1973).
7. Brown-Sequard, C. E.: *Arch. Gen. Med.* 8, 385 (1856) Idézte: Olmstead, J. M. D. Charles-Edouard Brown-Sequard. *J. Hopkins Press*, Baltimore 1946.
8. Challis, J. R. G., Davies, I. J., Benirschke, K., Hendricks, A. G., Ryan, K. J.: The effects of dexamethasone on plasma steroid levels and fetal adrenal histology in the pregnant rhesus monkey. *Endocrinology* 95, 1300 (1974).
9. Diczfalussy, E.: Endocrinological functions of the human foetal-placental unit. *Fed. Proc.* 23, 791 (1964).
10. Dominguez, O. V., Loza, C. A., Mordan, L. Z., Valencia, A. S.: ACTH and sulfatase activity. *J. Steroid Biochem.* 5, 867 (1974).
11. Edelman, I. S.: Mechanism of action of steroid hormones. *J. Steroid Biochemistry* 6, 147 (1975).
12. Ehrenpreis, S., Fleisch, J. H., Mittag, T. W.: Approaches to the molecular nature of pharmacological receptors. *Pharmacological Reviews* 21, 131 (1969).
13. Eisenstein, A. B.: *The Adrenal Cortex*, Little, Brown and Co., Boston 1967.
14. Eneroth, P., Ferngren, H., Gustafsson, J. Å., Ivemark, B., Stenberg, Å.: Excretion of steroid hormones in an anencephalic newborn infant. *Acta endocr. (Kbh.)* 70, 113 (1972).
15. Fasola, H., Ijara, T.: Electron-microscopic observations on the cyto-differentiation of adrenocortical cells of the human embryo. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* 142, 267 (1973).
16. Gláz, E., Vecsei, P.: *Aldosterone*. Akadémiai Kiadó, Budapest 1971.
17. Halász, B., Pupp, L., Uhlárik, S.: Hypophysiotropic area in the hypothalamus. *J. Endocrinol.* 25, 147 (1962).
18. Holt, P. G., Oliver, I. T.: Plasma corticosterone concentrations in the perinatal rat. *Biochem. J.* 108, 339 (1968).

174

comparative study of the excretion of steroids by human, ape and rhesus monkey infants. *J. Steroid. Biochem.* 5, 113 (1974).

36. Simpson, S. A., Tait, J. F., Bitch, I. E.: Secretion of a salt retaining hormone from the mammalian adrenal cortex. *Lancet*, 2, 226 (1952).
37. Simpson, S. A., Tait, J. F., Wettstein, A., Neher, R., von Eaar, J., Reichstein, T.: Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonderer hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel. *Experientia* 9, 333 (1953).
38. Slaunwhite, W. R., Sandberg, A. A.: Transcortin: a corticosteroid binding protein of plasma. *J. clin. Invest.* 38, 384 (1959).
39. Selye, J.: Anterior pituitary and aldosterone secretion. *Lancet* 1, 507 (1974).
40. Spát, A., Józán, S.: Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> and A<sub>2</sub> on steroid synthesis by the rat adrenal gland. *J. Endocr.* 63, 55 (1975).
41. Stark, E., Ács, Zs., Makara, G. B., Mihály, K.: The hypophysial-adrenocortical response to various different stressing procedures in ACTH-treated rats. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 46, 567 (1968).
42. Stark, E., Ács, Zs., Sz. Szalay, K.: Further studies on the hypophysial-adrenocortical response to various stressing procedure in ACTH treated rats. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* 36, 55 (1969).
43. Stark, E., Fachel, J.: The effect of blood corticoid levels on ACTH-release caused by stress. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 19, 367 (1963).
44. Stark, E., Fachel, J., Makara, G. B., Mihály, K.: An attempt to explain differences in the hypophysial-adrenocortical response to repeated stressful stimuli by their dependence on differences in pathways. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 25, 251 (1968).
45. Stark, E., Fachel, J., Mihály, K.: Pituitary and adrenal responsiveness in rats after prolonged treatment with ACTH. *Can. J. Biochem. Physiol.* 41, 1771 (1963).
46. Stark, E., Fachel, J., Mihály, K.: Untersuchung der Nebennierenrindenfunktion nach Wiederholung eines aspeziellen Reizes. *Endokrinologie* 49, 27 (1965).
47. Stark, E., Gyévai A., Bukulya B., Szabó D., Szalay K., Mihály K.: A corticosteroid termelés és finomszerkezet közötti összefüggés az embryonális mellékvesékterében. *Orvostudomány* 24, 171 (1973).
48. Stark, E., Gyévai, A., Szalay, K., Ács, Zs.: Hypophysial adrenal activity in combined human foetal tissue cultures. *Can. J. Phys. Pharmacol.* 43, 1 (1965).
49. Starkei, S., Wegrzynowski, J.: Beitrag zur Histologie der Nebenniere bei Feten und Kindern. *Arch. Anat. Entwicklungsgesch.* 34, 214 (1910).
50. Sucheston, M. E., Cannon, M. S.: Nomenclature of a developmental zone of the adrenal cortex of mammals. *Gen. and Comp. Endocr.* 11, 603 (1968).

176

19. Idelman, S.: Ultrastructure of the mammalian adrenal cortex. *Int. Rev. Cytol.* 27, 181 (1970).
20. Johannisson, E.: The fetal adrenal cortex in the human. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 130, 7 (1968).
21. Kovács K., Halmos M.: Újabb eredmények a szteroidok kémiaájában. Akadémiai Kiadó, Budapest 1975.
22. Lanman, J. T.: The adrenal gland in the human fetus, an interpretation on its physiology and unusual developmental pattern. *Pediatrics* 27, 140 (1961).
23. Liddle, G. W.: *The Adrenals*. (In: Williams, R. H.: *Textbook of Endocrinology*) Saunders Co., Philadelphia 1974.
24. Makara, G. B.: ACTH elválasztást serkentő sztrészorok afferens pályáiról. Kandidátusi értekezés, Budapest 1970.
25. McKerns, K. W.: *Functions of the Adrenal Cortex*. North Holland Publ. Co. Amsterdam 1968.
26. Omura, T., Sanders, E., Estabrook, R. W., Cooper, D. J., Rosenthal, O.: Isolation from adrenal cortex of a non-heme iron protein and a flavo-protein functional as a reduced triphosphopyridine nucleotide-cytochrome P-450 reductase. *Arch. Biochem. Biophys.* 117, 660 (1966).
27. Ökrös, I.: Digitonin reaction in electron microscopy. *Histochemie* 12, 91 (1968).
28. Palkovits M.: A központi idegrendszer szerepe az aldosteron-termelés szabályozásában. Doktori értekezés, Budapest 1972.
29. Palkovits, M., DeJong, W., Van der Wal, B., DeWied, D.: The aldosterone secretory response to sodium restriction in chronically hypophysectomized corticophin-maintained rats as a function of duration and amount of growth hormone treatment. *J. Endocrin.* 50, 407 (1971).
30. Petráš, J. P., Hinton, D. M., Moriarty, G. C., Sternberger, L. A.: The unlabeled antibody enzyme method of immunocytochemistry. Quantitative comparison of sensitivities with and without peroxidase-antiperoxidase complex. *J. Histochem. Cytochem.* 22, 782 (1974).
31. Rappay, Gy., Kondics, L., Bácsy, E.: Intracellular distribution of arylsulphatase activity in adrenal cortical cells of the rat. *Histochemie* 34, 271 (1973).
32. Roter, W.: Die Entwicklung der fetalen und kindlichen Nebennierenrinde. Virchow's. Archiv. path. Anat. and Physiol. 316, 590 (1949).
33. Sandberg, A. A., Slaunwhite, W. R.: Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma II. Levels in various conditions and the effects of estrogens. *J. clin. Invest.* 38, 1290 (1959).
34. Schapiro, S., Percin, C. J., Kottichas, F. J.: Half-life of plasma corticosterone during development. *Endocrinology* 89, 284 (1971).
35. Shackleton, C. H. L.: Steroid excretion in the neonatal period: a

175

51. Symington, T.: *Functional Pathology of the Human Adrenal Gland*. Livingstone Ltd., Edinburgh 1967.
52. Szabó, D.: Ultrastructural localisation of a crystalline substance in the adrenal zona fasciculata of the rat. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* 16, 121 (1968).
53. Szabó, D., Dzsinič, Cs., Ökrös, I.: Ultrastructural localisation of adrenal cholesterol by autoradiography and digitonin reaction after cycloheximide-induced inhibition of corticosterone synthesis. *Histochemie* 27, 43 (1971).
54. Szabó, D., Dzsinič, Cs., Ökrös, I., Stark, E.: The ultrastructure of the aged rat zona fasciculata under various stressing procedures. *Exp. Geront.* 5, 335 (1970).
55. Szabó, D., Gláz, E., Kelemen, J.: Subcellular localisation of adrenal cholesterol by autoradiography and digitonin reaction after aminoglutethimide-induced inhibition of corticosterone synthesis. *Histochemistry* 38, 213 (1974).
56. Szabó, D., Gyévai A., Gláz E., Stark E., Péteri M., Alánt O.: Cushing szindrómát okozó mellékvese-tumor szövettanészetének finomszerkezete és hormontermelése. *Morph. és Ig. Orv. Szemle* 15, 243 (1975).
57. Szabó D., Stark E., Kelemen J.: A macska mellékvese fetális zónájának finomszerkezete. *Biológia* 23, 101 (1975).
58. Szabó, D., Stark, E., Varga, B.: The localization of acid phosphatase activity changes in lysosomes in the adrenal zona fasciculata of intact and hypophysectomized rats following ACTH administration. *Histochemie* 10, 321 (1967).
59. Sz. Szalay K.: A zona glomerulosa extracellularis/intracellularis kálium koncentráció arányának lehetséges szerepe az aldosteron elválasztás szabályozásában. Kandidátusi értekezés, Budapest 1975.
60. Sz. Szalay K., Bácsy E., Stark E.: Mellékvesecsit kálium- és nátriumtartalom kísérletes hyper- és hypoadosteronizmusban. *Meghatározás elhárított mikroanalízissel. Orvostudomány*, 26, 43 (1975).
61. Szentágotthai, J., Flerko, B., Mess, B., Halász, B.: Hypothalamic control of the anterior pituitary An experimental-morphological study. Akadémiai Kiadó, Budapest 1968.
62. Temple, R., Wolf, J.: Stimulation of steroid secretion by antimicrotubular agents. *J. Biol. Chem.* 348, 2691 (1973).

12 A biológia aktuális problémái 8.

177

A fenti orvostudományi publikáció jelen témabeli legfőbb megállapításainak az általam kigyűjtése:

Kód: NepirtoNahianyKtobbletTunetei

**NOBEL-DÍJAS KUTATÓK MÉRÉSEL IS BIZONYÍTJÁK, HOGY SZÁMOS BETEGSÉG NAGYSÁGRENDI MEGSZAPORODÁSÁNAK A HAGYOMÁNYOS („FIZIOLÓGIÁS”) SÓZÁSSAL ELLENTÉTES ELVEKRE ALAPOZÓ „ÉTKEZÉSI SÓREFORM” A FŐ OKA**

A MEDICINA Orvosi Könyvkiadó (Budapest, 1976) „Technika a biológiában 8” c. kiadványában, „A biológia aktuális problémái” főcím alatt található „A mellékvesekéreg biológiája” c. fejezet. Aki írta, az akadémiai nivódíjas Dr. Szabó Dezső azokat az új mérési eredményeket ismerteti, amelyek alapján Kendall, Reichstein és Hench 1950-ben Nobel-díjban részesültek „a mellékvesekéreg-hormonok és szerkezetük és biológiai hatásuk” felfedezéséért. Az összefoglalás jellegű leírás emellett további 61 tudományos publikáció mérési eredményeire is hivatkozik. (Az alábbiakban zárójelben jelzem, hogy a könyvből itt idézett megállapítások a könyv mely oldalain található.)

**EZEK A NEMZETKÖZI TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK EGYBEHANGZÓAN BIZONYÍTJÁK AZT, HOGY A NÁTRIUMHIÁNYOS ÉS KÁLIUMDÚS DIÉTÁN TARTOTT EMBEREK ÉS PATKÁNYOK MELLÉKVESEKÉRGE HORMONTERMELÉSÉVEL KAPCSOLATBAN A TUDOMÁNYOS KUTATÓK VISZONYLAG ÁTFOGÓ ÚJ VIZSGALATI EREDMÉNYEKKEL RENDELKEZNEK (134), AMELYEK SZERINT A NÁTRIUMHIÁNYOS VAGY KÁLIUMDÚS DIÉTÁN TARTOTT ÁLLATOKON (PATKÁNYOKON) ÉS EMBEREKEN IS MELLÉKVESEKÉRGE-ELFAJULÁS KÖVETKEZIK BE, MIKÖZBEN A SZERVEZET ELETROLIT-HÁZTARTÁSÁNAK EGYRE SÜLYOSABB ZAVARAI TAPASZTALHATÓK. (168)**

Ezek későbbi, hosszabb távon is egészségkárosító, életrovidítő, ivartalanító stb. hatások például konkrétan a következők:

- 1./ A mellékvese abnormálisan megnagyobbodik (140)
- 2./ A szervezetben elégtelen a szőlőcukor-képződés, mely miatt elégtelen zsír- és cukorfelhasználás alakul ki. (167)
- 3./ A különböző stresszhatások kivédésére a szervezet képtelenné válik. (167)
- 4./ Csökken a nátrium kiválasztása, a káliumé fokozódik (167) elsősorban a vesesejteknel, de a verejtékesjteknel és az emésztőrendszer mirigysejtjeinél is (167-168). Ha ez ha hosszabb ideig tart, törvényszerűen az alábbi betegségek kialakulásához vezet:
- 5./ Idővel nátrium-hiány jön létre (168)
- 6./ A nátriumhiány a szövetekben ozmózis-zavarhoz vezet, többlet-víz vándorol a sejtekbe. (168)
- 7./ Csökken a keringő vérmennyiség, a vér besűrűsödik, csökken a viszkozitása. (168)
- 8./ Romlik a keringés. (168)
- 9./ A vese vérellátásának a zavara miatt csökken a szűrési (méregtelenítési) teljesítménye. (168)
- 10./ Idővel elégtelenné válik a veseműködés. (168)
- 11./ A bőr és a nyákahártyák kóros elváltozásai. (168)

- 12./ Mellékvesekéreg-károsodás. (168)
- 13./ Mellékvese daganatok, sejtburjánzások, esetenként rosszindulatúak is. (169)
- 14./ Halálos Addison-kór tünetei alakulnak ki. (168)

**Hiányos nátrium-pótlásnál és/vagy kálium-túladagolásánál kialakulnak fő tünetként:**

- 15./ Magas vérnyomás. (169)
- 16./ Szívelváltozások. (169)
- 17./ Vesévelváltozások. (169)
- 18./ Izomgyengeség. (169)
- 19./ Fokozott nátriumvisszatartás és fokozott káliumürítés. (169)
- 20./ A vérbesűrűsödés miatti veseműködés romlás fokozza a renintermelést, renintermelő vesedaganatok jönnek létre. (169)

**A nátriumhiányos és/vagy káliumdús táplálkozás nemi szervek fejlődési torzulásait is okozza („pseuadohermafroditizmus”):**

- 21./ Leánymagzatok nemi szerveinek a fejlődési zavarait, pl. szeméremajkak összenövését, klitorisz-megnagyobbodást. (169-170)
- 22./ Lánygyermeknél klitorisz-megnagyobbodást, idő előtti menstruációt. (170)
- 23./ Felnőtt nőknél: klitorisz-megnagyobbodás, test- és arcszőrösödés, kopaszodás, érdes hang, a menstruáció elmaradása, terméketlenség, az emlők sorvadása. (170)
- 24./ Fiatal fiúknál korábbi pénisz-megnagyobbodást, korábbi erőteljes izomzat kifejlődést, a testnövekedés gyorsulását, a hónalj- és a szeméremzőrzet idő előtti megjelenését, korai szakáll-növekedést, hangmélyülést, hajritkulást okoz. (170)
- 25./ Pseuadohermafroditizmus tünetként fiúgyermeknél és férfiaknál emlő-megnagyobbodást okoz. (170)
- 26./ Rosszindulatú daganatok (pl. emlőrák, prosztaták) növekedését serkenti. (170)

Közismert, hogy egyesek ezeket a betegségeket mindenféle más okra vezetik vissza, miközben ezt a két legfőbb okot részint elhallgatják, részint ellenkező hatásúnak tüntetik fel. Az élettani optimum szerinti (fiziológiás mértékű) sópótlást, a vér elektrolit nátrium : kálium : víz arányának megfelelő étkezést „elavultnak” hazudják, pedig a fiziológiás sópótlás helyességét nem csak a tengervíz, a magzatvíz és a vér és a fiziológiás infúziós Ringer oldat azonos nátrium és kálium aránya igazolja, de az is, hogy **kálium túlfogyasztás esetén torzul az EKG = romlik a szív működés!** (A könyvről általam készített fotókat, s a többi, fent említett mérési és tankönyvi dokumentumot is le lehet hívni, ki lehet nyomtatni az internetről, amihez a Google keresőbe a „mellékvesekéreg” szót kell beírni.)

Verőce, 2008. június 30.

Tejfalussy András dipl. mérnök, méréstani szakértő  
TUDOMÁNYOS RENDŐRSÉG PJT, 2621 Verőce, Lugosi u. 71.

Sürgősen tájékoztassa kezelőorvosát a fenti mérési eredményekről, ha Önnel túl kevés konyhasót és vagy túl sok káliumot pótoltnak és vérhígító és vagy vérnyomás csökkentő gyógyszereket szed !!!