

ILYÉS ISTVÁN DR.¹, FELSZEGHY ENIKŐ DR.¹, VÁRADI ZITA DR.², SERES ILDIKÓ DR.²,
PARAGH GYÖRGY DR.²

DEOEC, ¹Gyermecklinika és I. ²Belgyógyászati Klinika, Debrecen

ATEROGÉN TÉNYEZŐK GYERMEKKORI ELHÍZÁSBAN

AZ ELHÍZÁS AZ ATEROSZKLERÓZIS RIZIKÓTÉNYEZŐJE, S AZ ATEROSZKLERÓZIS FOLYAMATA MÁR A GYERMEKKORBAN KEZDŐDIK. A VIZSGÁLAT CÉLJA AZ INZULINREZISZTENCIA, A DYSLIPIDAEMIA ÉS A HDL FUNKCIÓIT BEFOLYÁSOLÓ ATEROGEN FAKTOROK VIZSGÁLATA VOLT GYERMEKKORI EGYSZERŰ ELHÍZÁSBAN (SO) ÉS ACANTHOSIS NIGRICANS-SZAL TÁRSULT OBEZITÁSBAN (OAN). A VIZSGÁLATBA ÖSSZESEN 37 ELHÍZOTT GYERMEKET, 17 LÁNYT ÉS 20 FIÚT VONTUNK BE, KÖZÜLÜK 19 ESETÉBEN EGYSZERŰ, 18 AN-SZAL TÁRSULT ELHÍZÁS ÁLLT FENN. ÉLETKORUK $14,2 \pm 1,8$ ÉV, BMI ÉRTÉKÜK $35,9 \pm 6,1$ KG/M² VOLT. AZ ÉHOMI VÉRCUKOR (ÉVC) ÉS INZULINSZINT (INS) MÉRÉSE ÉS A HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT (HOMA-IR) INDEX KISZÁMITÁSA MELLETT SOR KERÜLT AZ ÖSSZKOLSZTERIN (T-C), HDL-C ÉS A TRIGLICERIDSZINT (TG) MÉRÉSÉRE, AZ LDL-C KALKULÁLÁSÁRA, TOVÁBBÁ AZ APOPROTEIN AI (AP-AI), APOPROTEIN B100 (AP-B100) ÉS A LIPOPROTEIN(A) (LP-A) KONCENTRÁCIÓJÁNAK MÉRÉSÉRE. MEGHATÁROZTUK A PARAOXIGENÁZ (PON1), AZ ARYLESZTERÁZ (ARYL), A LECITIN-KOLESZTERIN-ACYLTRANSFERÁZ (LCAT) ÉS A KOLESZTERIN-ÉSZTER-TRANSFER PROTEIN (CETP) AKTIVITÁST, VALAMINT AZ INTRACELLULÁRIS ADHÉZIÓS MOLEKULA-1 (ICAM-1) ÉS A VASZKULÁRIS ADHÉZIÓS MOLEKULA (VCAM-1) SZÉRUMSZINTJÉT. AZ ÉVC MINDEN ESETBEN NORMÁLIS VOLT, A 37 ESETBŐL HYPERINSULINAEMIA 27, INZULINREZISZTENCIA 31 ESETBEN VOLT ÉSZLELHETŐ. EMELKEDETT T-C ÉS LDL-C 5-5, EMELKEDETT TG-SZINT 6, CSÖKKENT HDL-C 9 ESETBEN VOLT KIMUTATHATÓ. AZ AP-AI KONCENTRÁCIÓ 13, AZ AP-B100 5, AZ LP(A) PEDIG 11 ESETBEN BIZONYULT KÓROSNAK. A SZÉNHIDRÁT ÉS A LIPOPROTEIN-ANYAGCSERE PARAMÉTEREI KÖZÜL AZ INS, A TG ÉS A HDL-C KÓROS ÉRTÉKEINEK GYAKORISÁGA AZ OAN CSOPORTBAN MAGASABB VOLT, MINT A SO CSOPORTBAN. A PON1, ARYL, LCAT ÉS A CETP AKTIVITÁSBAN, TOVÁBBÁ AZ ICAM-1 ÉS A VICAM-1-SZINTBEN SEM VOLT KÜLÖNBÉG AZ AN JELENLÉTE SZERINT. A CSÖKKENT HDL-C SZINTTEL RENDELKEZŐ GYERMEKEK ESTÉBEN AZONBAN AZ ICAM-1 SZINT MAGASABB VOLT, MINT A NORMÁLIS HDL-C SZINT ESETÉN. A PON1 AKTIVITÁS ÉS AZ ICAM-1 SZINTEK KÖZÖTT SZIGNIFIKÁNS NEGATÍV KORRELÁCIÓ VOLT KIMUTATHATÓ. EREDMÉNYEINK AZT MUTATJÁK, HOGY A HYPERINSULINAEMIA ÉS AZ ATEROGEN DYSLIPIDAEMIA GYAKORIBB AZ OAN CSOPORTBAN, MINT A SO CSOPORTBAN, TOVÁBBÁ AMELLETT SZÓLNAK, HOGY A GYERMEKKORI ELHÍZÁSBAN ÉSZLELT ATEROGEN DYSLIPIDAEMIA KOMPLEX BEFOLYÁSSAL VAN A HDL ATHEROGEN FUNKCIÓIRA.

Kulcsszavak: gyermekkori elhízás, inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia, atherogen dyslipidaemia, acanthosis nigricans, a reverz koleszterin-transzport tényezői

INSULINRESISTANCE, ATHEROGEN DYSLIPIDAEMIA AND OTHER ATHEROGEN FACTORS IN SIMPLE OBESITY AND OBESITY WITH ACANTHOSIS NIGRICANS (AN) IN CHILDHOOD. OBESITY IS A RISK FACTOR FOR ATHEROSCLEROSIS, AND THE ATHEROSCLEROSIS PROCESS BEGINS ALREADY IN CHILDHOOD. THE AIM OF THIS STUDY WAS TO INVESTIGATE INSULIN RESISTANCE, DYSLIPIDEMIA AND OTHER ATHEROGENIC FACTORS INFLUENCING HDL FUNCTIONS IN SYMPLE OBESITY (SO) AND OBESITY WITH ACANTHOSIS NIGRICANS (OAN). ALTOGETHER 37 CHILDREN WITH OBESITY, 17 GIRLS AND 20 BOYS, 19 WITH SO AND 18 WITH OAN, WERE INCLUDED INTO THE STUDY. THEIR AGE WAS 14.2 ± 1.8 YEARS AND BMI WAS 35.9 ± 6.1 KG/M². FASTING GLUCOSE (FG) AND INSULIN (INS) WERE MEASURED AND HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT (HOMA-IR) INDEX WAS CALCULATED. TOTAL CHOLESTEROL (T-C), HDL-C AND TRIGLYCERID (TG) WERE ALSO MEASURED AND LDL-C WAS CALCULATED. APOPROTEIN-A-I (AP-AI), APOPROTEIN-B-100 (AP-B100), AND LIPOPROTEIN(A) /Lp(A)/ WERE MEASURED. PARAOXONASE (PON1), ARYLESTERASE (ARYL), LECITIN-CHOLESTEROL ACYTRANSFERASE (LCAT) AND CHOLESTEROL-ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP) ACTIVITY WERE DETERMINED, SERUM LEVELS OF INTRACELLULAR ADHESION MOLECULE-1 (ICAM-1) AND VASCULAR ADHESION MOLECULE (VCAM-1) WERE MEASURED. FBG WAS NORMAL IN ALL OBESE PATIENTS, AND HYPERINSULINEMIA WAS DETECTED IN 27, INSULIN RESISTANCE IN 31 CASES OF 37 CHILDREN. INCREASED T-C AND LDL-C IN 5-5, INCREASED TG IN 6 AND DECREASED HDL-C IN 9 PATIENTS WERE FOUND. ABNORMAL AP-AI IN 13, AP-B100 IN 5, Lp(A) IN 11 CASES WERE DETECTED. AMONG CARBOHYDRATE AND LIPOPROTEIN PARAMETERS THE FREQUENCIES OF ABNORMAL INS, Tg AND HDL-C VALUES WERE HIGHER IN OAN THAN IN SO. PON1, ARYL, LCAT AND CETP ACTIVITIES AS WELL AS ICAM-1 AND VCAM-1 LEVELS DID NOT DIFFER ACCORDING TO PRESENCE OF AN. HOWEVER, ICAM-1 LEVELS WERE HIGHER IN PATIENTS WITH LOW HDL-C THAN IN CASES WITH NORMAL HDL-C. A SIGNIFICANT NEGATIVE CORRELATION WAS FOUND BETWEEN PON-1 AND ICAM-1. THESE RESULTS DEMONSTRATE THAT HYPERINSULINEMIA AND ATHEROGEN DYSLIPIDEMIA ARE MORE FREQUENT CONDITIONS IN OAN THAN IN SO, AND THEY ALSO SUGGEST THAT ATHEROGEN DYSLIPIDEMIA IN CHILDHOOD OBESITY HAS A COMPLEX INFLUENCE TO THE PARAMETERS RELATED TO HDL FUNCTIONS.

Keywords: childhood obesity, insulin resistance, hyperinsulinaemia, atherogenic dyslipidaemia, acanthosis nigricans, influencing factors of reverse cholesterol transport

Az elhízás az ateroszklerózis önálló rizikófaktor (1). Az elhízásban észlelhető hyperinsulinaemia/inzulinrezisztencia és az ezzel összefüggően kialakuló dyslipidaemia jelentős szerepet játszik az ateroszklerózis kialakulásának folyamatában (2). Az elhízásban kimutatható dyslipidaemiát az összkoleszterin (T-C), az alacsony denzitású lipoprotein koleszterin (LDL-C) és a triglicerid (Tg) szérum szintjének emelkedése mellett a magas denzitású lipoprotein koleszterin (HDL-C) szérum szintjének csökkenése és az ún. small dense LDL molekulák jelenléte jellemzik (3). Az irodalom a Tg-szint emelkedésével és a HDL-C-szint csökkenésével járó dyslipidaemiát nevezi atherogen dyslipidaemiának (4). Az atherogenezis folyamatában azonban az oxidált LDL és a HDL antagonizmusa játsza a meghatározó szerepet (5). Az oxidált LDL stimulálja a monocytá infiltrációt, a simaizomsejtek migrációját, a monocyták adhézióját fokozó molekulák (intercelluláris adhéziós molekula – ICAM-1, vaszkuláris adhéziós molekula – VCAM-1) termelését az endothelben, az endothelsejtek apoptózisát, s több módon is hozzájárul az antikoaguláns egyensúly felborulásához (5, 6). A HDL – a hozzá kötődő paraoxonáz 1 (PON1) és lecitin-koleszterin-acyltransferáz (LCAT) enzim hatására révén – megvédi a LDL-t az oxidációtól és megakadályozza az oxidált lipidek akkumulációját az LDL-en, kedvezően befolyásolja továbbá az endothel-funkciót és csökkenti az adhéziós molekulák LDL által stimulált képződését (5, 7). A HDL egyik legfontosabb antiaterogén funkciója a reverz koleszterin-transzport, ami az LDL koleszterin felvételét és a perifériáról a májba történő szállítását jelenti (8, 9). A folyamatban fontos szerepet játszik a szabad koleszterint koleszterin-észterre alakító LCAT és a koleszterin-észter transzport protein (CETP), ami a HDL részecskékről a koleszterin-észtert a trigliceridben gazdag partikulumokra juttatja (8, 10).

Az ateroszklerózis kialakulásának folyamata már a gyermekkorban kezdetét veszi (11). Az atherogen dyslipidaemia kialakulásában az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia szerepét tartják meghatározónak. A hyperinsulinaemia fokozza a májban a Tg-ben

gazdag partikulumok (az igen kis és az átmeneti sűrűségű lipoproteinek – VLDL és IDL) képződését. Ezek lebomlásának eredménye Tg-szaporulat, ami a CETP aktivitásának fokozódásával jár együtt. A CETP egyrészt koleszterint juttat a Tg-ben gazdag lipid-részecskékre, másrészt Tg-t a HDL-re. A Tg-ben gazdag HDL metabolizmusa felgyorsul, ami a HDL-szint csökkenéséhez vezet (12). A HDL-nek meghatározóan fontos szerepe van a reverz koleszterin-transzportban (8). Fontos funkciója, hogy a HDL-hez kötött enzimek csökkentik az oxidált LDL képződését és felhalmozódását (5). A HDL emellett csökkenti az adhéziós faktorok oxidált LDL hatására bekövetkező fokozott képződését (6). Az atherogen dyslipidaemia kialakulásával a HDL mindezen funkciói károsodást szenvednek. A fentiek miatt tűztük ki célul gyermekkori elhízásban a dyslipidaemia előfordulásának és az atherogenezis folyamatában szerepet játszó egyes aterogén faktorok hatásának tanulmányozását.

A munka során a következő kérdéseket kívántuk vizsgálni:

- a szénhidrát-anyagcsere eltéréseinek (hyperinsulinaemia/inzulinrezisztencia) és a lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek (atherogen dyslipidaemia és egyéb lipideltérések) gyakoriságát gyermekkori elhízásban;
- a PON1, LCAT és CETP aktivitások és az ICAM-1 és VCAM-1 koncentrációk alakulását gyermekkori elhízásban;
- az eredmények összehasonlítását egyszerű elhízással és acanthosis nigricans-szal (AN) társult elhízással rendelkező gyermekek alcsoportjaiban;
- a HDL működésével összefüggő paraméterek eredményeinek összehasonlítását normális és kóros HDL-C koncentrációval rendelkező elhízott gyermekek alcsoportjaiban.

A VIZSGÁLTAK KÖRE ÉS AZ ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

A vizsgálatba klinikánk obezitológiai szakrendelésének gondozásában álló 37 elhízott gyermeket, 17 leányt és 20 fiút, vontunk be. Életkoruk $14,2 \pm 1,8$

év, testtömegindexük (BMI) $35,9 \pm 6,1$ kg/m² volt. Egyedi BMI értékük meghaladta a nemüknek és életkoruknak megfelelő hazai 97-es BMI percentilis értéket (13). A vizsgáltak közül 19 gyermek esetében egyszerű elhízás állt fenn, 18 esetében pedig az elhízáshoz acanthosis nigricans (AN) is társult. A munka során a következő vizsgálatok elvégzésére került sor: Az éhomi vércukorszintet (ÉVC) 12 órás éhezést követően levett vérmintából glükózoxidáz módszerrel határoztuk meg, az inzulinkoncentrációt (INS) pedig radioimmunoassay (RIA) módszerrel mértük. Az inzulinrezisztencia megítélésére a homeostasis model assessment (HOMA) elvégzésére került sor, a HOMA-IR (insulin resistance) index meghatározása a következő egyenlet alkalmazásával történt: $HOMA-IR = (INS \times \text{ÉVC}) / 22,5$ (14).

Az éhomi vérmintákból kolorimetriás módszerrel határoztuk meg a T-C, a Tg, a HDL-C-koncentrációkat. A Friedewald egyenlet (15) segítségével pedig kiszámítottuk az LDL-C-szintet. Az apo-AI, az apo-B100 és a lipoprotein (a) [Lp(a)] mérése immun-nefelometriás eljárással történt. A szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere vizsgálatának eredményeit egy korábbi munkánkban leírtak szerint értékeltük (16). A kóros értékek kritériumai a kö-

1. TÁBLÁZAT: A SZÉNHIRÁT- ÉS A LIPOPROTEIN ANYAGCSERE, VALAMINT A HDL-C MŰKÖDÉSÉVEL KAPCSOLATOS FAKTOROK VIZSGÁLATI EREDMÉNYEI AN-SZAL TÁRSULT OBESITASBAN (OAN) ÉS EGYSZERŰ ELHÍZÁSBAN (SO) GYERMEKKORBAN

PARAMÉTEREK	$\bar{x} \pm SD$ (N=37)
ÉVC (MMOL/L)	4,44 $\pm$ 0,53
INS (MIU/L)	38,52 $\pm$ 21,87
HOMA-IR	7,71 $\pm$ 4,64
T-C (MMOL/L)	4,22 $\pm$ 0,83
LDL-C (MMOL/L)	2,49 $\pm$ 0,73
HDL-C (MMOL/L)	1,17 $\pm$ 0,25
TG (MMOL/L)	1,27 $\pm$ 0,54
ApoAI (G/L)	1,27 $\pm$ 0,19
ApoB-100 (G/L)	4,03 $\pm$ 12,96
Lp(A) (MG/L)	260,4 $\pm$ 243,4
PON1 (U/ML)	100,21 $\pm$ 66,11
ARYL (U/ML)	82,06 $\pm$ 22,21
LCAT (NMOL/ML/H)	47,34 $\pm$ 7,84
CETP (PMOL/ML/H)	167,76 $\pm$ 12,11
ICAM-1 (NG/ML)	303,02 $\pm$ 97,53
VCAM-1 (NG/ML)	434,71 $\pm$ 123,76

vetkezők voltak: ÉVC: >6 mmol/l; INS: >25 mIU/l; HOMA: >4 ; T-C: $5,2$ mmol/l; LDL-C: $>3,4$ mmol/l; Tg $>1,7$ mmol/l; HDL-c: $<1,0$ mmol/l; apoA-I $<1,15$ g/l; apoB100 $>1,0$ g/l; Lp(a): >300 mg/l.

A plazma PON-1 aktivitását és a paraoxonáz mennyiségére utaló aryl-esteráz (ARYL) aktivitást spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg, szubsztrátként paraoxont, illetve arylésztert alkalmaztunk (17, 18). Az LCAT és a CETP aktivitások meghatározása is spektrofotometriás módszerrel történt, specifikus fluoreszcens szubsztrátok alkalmazásával. Az ICAM-1 és a VCAM-1 koncentrációkat pedig ELISA módszerrel mértük.

A statisztikai analízist a SASTM for WindowsTM 6,12 computer program (SAS Institute, Cary NC 275313 USA) alkalmazásával végeztük. Az adatokat leíró statisztika segítségével mutatjuk be. A tanulmányozott paraméterek, a triglicerid értékek és paraoxonáz aktivitások kivételével, normális eloszlást mutattak. E két paraméter esetében ezért az adatok logaritmikus transzformációját végeztük el. A paraméterek közötti összefüggéseket a Pearson-féle korrelációs teszt végzésével tanulmányoztuk. A csoportok eredményeit Student-féle t-teszt alkalmazásával hasonlítottuk össze, a kóros értékek gyakoriságának összevetése pedig χ^2 próbával történt. A statisztikai vizsgálatok eredményét $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

Az elvégzett vizsgálatok összesített eredményeit az 1. táblázaton mutatjuk be. Az eredményeket nemek szerint, valamint az AN jelenléte vagy hiánya szerint csoportosítva elemeztük. Sem a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere eredményeiben, sem pedig a HDL-C működésével kapcsolatos eredményekben nem volt szignifikáns különbség, sem a lányok és a fiúk alcsoportjai között, sem pedig az egyszerű elhízás és az AN-szal társult elhízás alcsoportjai között. A szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere paraméterei kóros értékeinek gyakoriságát demonstráljuk a 2. táblázaton, feltüntetve az egyszerű elhízás és az AN-szal társult elhízás alcsoportjaiban talált arányokat is. Az ÉVC-érték a vizsgált gyermekek

2. TÁBLÁZAT: A SZÉNHIDRÁT- ÉS A LIPOPROTEIN-ANYAGCSERE KÓROS ÉRTÉKEINEK GYAKORISÁGA AN-SZAL TÁRSULT OBESITASBAN (OAN) ÉS EGYSZERŰ ELHÍZÁSBAN (SO) GYERMEKKORBAN

PARAMÉTEREK	OAN (n=18)	SO (n=19)	EGYÜTT (n=37)
ÉVC (MMOL/L)	0/18	0/19	0/37
INS (mIU/L)	16/18*	11/19	27/37
HOMA	17/18	14/19	31/37
T-C (MMOL/L)	3/18	2/19	5/37
LDL-C (MMOL/L)	3/18	2/19	5/37
HDL-C (MMOL/L)	7/18*	2/19	9/37
Tg (MMOL/L)	6/18**	0/19	6/37
apoA-I (G/L)	8/18	5/19	13/37
apoB-100 (G/L)	2/14	3/18	5/34
Lp(A) (MG/L)	6/18	5/19	11/37

* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$

egyikében sem bizonyult emelkedettnek, impaired fasting glucose (IFG) nem volt kimutatható. Ezzel szemben emelkedett INS-szintet 27/37 arányban, emelkedett HOMA-IR-értéket pedig 31/37 arányban lehetett kimutatni. A két alcsoportban észlelt arányok összehasonlítása azt mutatta, hogy az AN-szal társult elhízásban a hyperinsulinaemia szignifikánsan gyakoribb volt ($p < 0,05$), mint az egyszerű elhízásban (16/18 vs. 11/19), az emelkedett HOMA-IR értékek arányának különbsége viszont nem bizonyult szignifikánsnak. A lipoprotein-anyagcsere paramétereit illetően emelkedett T-C és LDL-C-érték egyaránt 5/37 arányban, emelkedett Tg-szint 6/37, csökkent HDL-C-szint pedig 9/37 arányban volt kimutatható. Az apoA-I koncentráció 13/37, az apoB-100 koncentráció 5/34 arányban volt kóros, az Lp(a) kóros értékeinek gyakorisága pedig 11/37-nek adódott. A kóros értékek gyakoriságát az elhízás két alcsoportjában összehasonlítva az derült ki, hogy az AN-szal társult elhízásban a csökkent HDL-C-értékek és az emelkedett Tg-értékek szignifikánsan gyakoribbak voltak, mint az egyszerű elhízásban (7/18 vs. 2/19, illetve 6/18 vs. 0/19, $p < 0,05$ illetve $p < 0,01$). A korreláció vizsgálata során a BMI és az INS, a BMI és a HOMA-IR, továbbá a T-C és az LDL-C, a T-C és az apoB-100, az LDL-C és az apoB-100 között szignifikáns pozitív korreláció volt kimutatható; a HDL-C és a Tg között szignifikáns negatív, a HDL-C és az apoA-I között szignifikáns pozitív korreláció volt észlelhető (4. táblázat).

A HDL működésével összefüggő paraméterek vizsgálata során nyert ered-

ményeket a normális és a csökkent HDL-C-szintekkel rendelkező elhízott gyermekek csoportjaiban mutatja be a 3. táblázat. A PON1, ARYL, LCAT és CETP aktivitásokban a két alcsoportba tartozók eredményei között szignifikáns eltérés nem volt kimutatható. Az ICAM-1 koncentráció viszont a csökkent HDL-C-szintekkel rendelkezők alcsoportjában szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint a normális HDL-C-szinttel rendelkező elhízott gyermekek alcsoportjában ($p < 0,05$). Hasonló tendencia a VCAM-1 koncentrációk esetében is megfigyelhető volt, azonban a két alcsoport eredményei közötti különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

A korreláció vizsgálata során a PON1 aktivitások és az ICAM-1 koncentrációk között szignifikáns negatív összefüggés volt kimutatható ($p < 0,05$). Az ICAM-1 koncentrációk szignifikáns összefüggést mutattak a VCAM-1 koncentrációkkal ($p < 0,001$), s a VCAM-1 koncentrációk és a CETP aktivitások közötti pozitív összefüggés is szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,05$) (4. táblázat).

MEGBESZÉLÉS

Az ateroszklerózis kialakulásának folyamata már a gyermekkorban elkezdődik (11), s elhízás esetén már a gyermekkorban kimutathatók lehetnek a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere eltérései (18). A változások tengelyében az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia áll, amelyek szerepet játszanak a sajátos dyslipidaemia kialakulásában (12). Vizsgálatunk során az elhízott gyermekek túlnyomó többségében inzulinrezisztencia és hyper-

3. TÁBLÁZAT: A HDL MŰKÖDÉSÉVEL KAPCSOLATOS FAKTOROK EREDMÉNYEI NORMÁLIS ÉS KÓROS HDL-C-SZINTTEL RENDELKEZŐ ELHÍZOTT GYERMEKEKBEN

PARAMÉTEREK	NORMÁLIS HDL-C (n=28)	Csökkent HDL-C (n=9)	Együtt (n=37)
PON1 (U/ML)	101,03±69,94	97,63±56,08	100,21±66,11
ARYL (U/ML)	80,75±21,96	85,31±24,02	82,06±22,21
LCAT (NMOL/ML/H)	47,83±8,40	45,8±5,91	47,34±7,84
CETP (PMOL/ML/H)	166,33±12,81	172,21±8,74	167,76±12,11
ICAM-1 (NG/ML)	284,03±99,30*	362,11±65,82	303,02±97,53
VCAM-1 (NG/ML)	408,67±110,62	515,75±148,27	434,71±123,76
*p<0,05			

insulinaemia volt kimutatható, ugyanakkor IFG fennállását egy esetben sem észleltük. Elfogadott, hogy elhízásban a szénhidrát-anyagcsere eltéréseinek kiinduló pontja az inzulinrezisztencia, s az inzulin-elválasztás fokozódása kompenzáló jellegű (20). Az általunk vizsgált elhízott gyermekek esetében ennek a kompenzációnak a „sikerét” jelzi, hogy esetükben a glukoreguláció zavarát jelentő IFG nem alakult ki. Jelen munka keretében a csökkent glükóztolerancia (IGT) gyakoriságát nem vizsgáltuk, egy korábbi tanulmányban elhízott gyermekek körében 15,6%-ban mutattuk ki az IGT fennállását, s az arány az AN fennállása szerint nem különbözött (23). Számos tanulmány szerint az AN jelenléte összefügg az inzulinrezisztenciával és a hyperinsulinaemiával (21, 22). Vizsgálatunkban az inzulinrezisztenciára utaló kóros HOMA-IR-értékek gyakorisága az AN-szal társult és az egyszerű elhízásban nem különbözött, a hyperinsulinaemia viszont az AN jelenléte esetén gyakoribbnak bizonyult. A korábbi munkánk eredményei szerint azonban gyermekkori elhízásban kifejezett AN jelenléte esetén gyakrabban számolhatunk az inzulinrezisztencia jelenlétével (23). Az, hogy jelen munkánkban az inzulinrezisztencia gyakorisága a vizsgált két al-

csoportban számottevően nem különbözött, abból adódhat, hogy mindkét csoportba kifejezetten elhízott gyermekek tartoztak, akiknek inzulinrezisztenciáját alapvetően a testsúlyfeleslegük mértéke határozta meg (l. a BMI és a HOMA-IR közötti pozitív korrelációt). Vizsgálatunkban a lipoprotein-anyagcsere paraméterei kóros értékeinek gyakorisága változatosan alakult. Kiemeltük, hogy az ún. atherogen dyslipidaemia összetevőjeként számon tartott hypertriglyceridaemia az esetek közel 1/6-ában, a HDL-C-szint csökkenése pedig a vizsgáltak közel 1/4-ében fordult elő. A vizsgált paraméterek közül éppen e kettő esetében bizonyult nagyobbaknak a kóros értékek gyakorisága az AN-szal együtt járó elhízásban, mint az egyszerű elhízásban. Eredményeink szerint az AN észlelése esetén gyermekkori elhízásban nem csupán a hyperinsulinaemia, hanem az atherogen dyslipidaemia nagyobb valószínűségével is számolhatunk. Munkánkban sor került az apolipoproteinek vizsgálatára is. Az apo-B100 kóros értékeinek gyakorisága T-C és LDL-C kóros értékeinek arányával összhangban alakult, s az apo-B₁₀₀-szint a T-C és az LDL-C-értékekkel szignifikáns korrelációt mutatott. Ezzel szemben a HDL fő alkotórészét képező apo-AI kó-

ros értékének gyakorisága valamivel meghaladta a HDL-C kóros értékeinek arányát, noha a két paraméter között is szignifikáns pozitív összefüggés volt kimutatható. Ez felveti a két paraméter minősítési kritériuma összhangjának kérdését, ami további vizsgálatot igényel. Az apolipoproteinek kóros értékeinek aránya az AN jelenléte, illetve hiánya esetén nem különbözött.

Vizsgáltuk az elhízott gyermekek Lp(a) szintjeit is, ami azonban döntően genetikailag meghatározott. A vizsgált esetek közel 30%-ában a határérték fölötti szinteket mértünk, s ez az arány egy korábbi vizsgálatunk eredményeivel teljesen egyezik (23). A Lp(a) koncentrációk és egyéb paraméterek között összefüggés nem volt kimutatható, ami az erős genetikai meghatározottsággal függhet össze.

Az inzulinrezisztenciának és a hyperinsulinaemiának az atherogen dyslipidaemia kialakulásában és az atherogenesis folyamatában játszott komplex szerepe miatt vizsgáltuk a HDL működésével összefüggő atherogen faktorok alakulását gyermekkori elhízásban. Az inzulinrezisztencia, a hyperinsulinaemia mértéke, a HDL-szint, továbbá a HDL működésével összefüggő faktorok aktivitása (PON1, ARYL, LCAT, CETP) vagy az adhézis molekulák szérumszintje (ICAM-1, VCAM-1) között szignifikáns összefüggés nem volt kimutatható. Nem volt különbség az LDL működésével összefüggő paraméterekben az egyszerű elhízással és az AN-szal társult elhízással rendelkező gyermekek alcsoportjai között sem. Ezt magyarázhatja, hogy a két csoportban a HOMA-IR-értékek és az inzulinkoncentrációk nem különböztek. Összehasonlítottuk a normális és a kóros HDL-C-szinttel rendelkező elhízott gyermekek alcsoportjaiban a HDL működéssel összefüggő faktorok eredményeit is. A HDL-hez kötött PON1 és ARYL enzimaktivitásokban a két alcsoport között szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A PON1 aktivitás felnőtt korú elhízott páciensekben csökkent az egészségesek értékeihez viszonyítva, továbbá korrelált a HDL-C-szinttel (24).

A csökkent HDL-C-szinttel rendelkező elhízott gyermekek esetében az ICAM-1 szérumkoncentrációja szignifikánsan nagyobb volt, mint a normális HDL-C-szintekkel rendelkezők alcsoportjában. Hasonló tendencia volt észlelhető a

4. TÁBLÁZAT: SZIGNIFIKÁNS KORRELÁCIÓK A VIZSGÁLT PARAMÉTEREK KÖZÖTT

PARAMÉTEREK	KORRELÁCIÓS KOEFFICIENS (R)	P-ÉRTÉK
BMI-INS	0,34481	0,03366
BMI-HOMA	0,37720	0,0217
T-C-LDL-C	0,91536	0,0000
HDL-C-TG	-0,44631	0,0056
T-C-APOB100	0,53807	0,0012
LDL-C-APOB100	0,55907	0,0002
HDL-C-APOA1	0,66265	0,0001
PON1-ICAM-1	-0,35252	0,0351
ICAM1-VCAM-1	0,52203	0,0009
CETP-VCAM-1	0,33329	0,0438

VCAM-1 eredmények esetében is, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Ugyanakkor az ICAM-1 és a VCAM-1 koncentrációk között szignifikáns pozitív korreláció volt kimutatható, e faktorok egyirányú változását bizonyítva. Eredményeink összhangban vannak azokkal a vizsgálatokkal, amelyek szerint gyermekkori elhízásban az adhézións molekulák szérum szintje a normális testtömegű kortársak eredményeihez viszonyítva emelkedett, s ez az ateroszklerózis legkorábbi stádiumaként endothelialis aktivációt jelez (25, 26). Adataink szerint az endothelialis aktiváció az AN-szal társult elhízásban kifejezettebb, mint az egyszerű gyermekkori obesitasban. Elhízott gyermekek nagyobb létszámú csoportjában mások az inzulinrezisztencia és az ICAM-1 koncentrációk között szignifikáns összefüggést mutattak ki (27). Kiemeljük még, hogy anyagunkban a PON1 aktivitás és az ICAM-1 koncentrációk között szignifikáns negatív korreláció volt észlelhető. A CETP aktivitás esetében is emelkedő tendencia mutatkozott a csökkent HDL-C-szinttel rendelkező elhízott gyermekekben, azonban a két alcsoport közötti különbség nem volt szignifikáns. Nem különbözött a két alcsoportban az LCAT aktivitás sem. Elhízott gyermekek

ben egészséges kontrollokhöz viszonyítva több munkacsoport mutatott ki emelkedett CETP-szintet (28, 29). Metabolikus szindrómával rendelkező elhízottakban is emelkedett CEPT koncentrációt észleltek, ami összefüggést mutatott a HDL-C-szint csökkenésével (30). Figyelemre érdemes, hogy vizsgálatunkban a CETP aktivitások és a VCAM-1 koncentrációk között szignifikáns pozitív összefüggés volt észlelhető, ami közös befolyásoló tényező(k)re utalhat. Megemlíthető még, hogy a CETP és az adhézións molekulák vizsgálatára vonatkozó eredményeink az idézett közlemények elhízott gyermekek körében nyert adataival összhangban vannak. Végezetül hangsúlyozzuk vizsgálatunk limitáló tényezőit: a relatíve alacsony esetszámot és azt a körülményt, hogy az eredményeinknek egészséges gyermekek eredményeivel való összehasonlítására nem volt lehetőségünk. Az eredmények értékelését ez és az a további tény nehezítette, hogy a HDL-funkciót befolyásoló paraméterek esetében gyermekkori normál értékek lényegében az irodalomban sem állnak rendelkezésre (még ha a CETP, az ICAM és VCAM vizsgálatokban található is elhízott és egészséges gyermekekre vonatkozó összehasonlítás).

További munkánk során ezért fontos feladatunk az esetszámok emelése és az összehasonlításhoz szükséges normális testtömegű kontroll csoport kialakítása lehetőségének megteremtése.

KÖVETKEZTETÉSEK

Eredményeink szerint az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia, valamint a lipoprotein-anyagcsere eltérései számottevő gyakorisággal észlelhető az egyszerű és az AN-szal társult gyermekkori elhízásban. A hyperinsulinaemia és az atherogen dyslipidaemia gyakrabban volt kimutatható az AN-szal társult elhízásban, mint az egyszerű elhízásban. A HDL működésével összefüggő atherogen faktorok vizsgálati eredményei a gyermekkori elhízás ezen két alcsoportjában nem különböztek. A normális és a csökkent HDL-C koncentrációval rendelkező elhízott gyermekek ezen paramétereinek vizsgálatával kapott eredményeink, még ha csak mozaikszerű adatokkal is, támogatják azt a koncepciót, hogy az atherogen dyslipidaemia komplex módon van befolyással az atherogenesis folyamatára, s az alacsony HDL-C szint a komplex történések jelzőjének tekinthető.

IRODALOM

- Garrow J. Health risks of obesity. In: British Nutrition Found. Obesity. Oxford: Blackwell Science Ltd 2000; p: 4–16.
- Poirier P, et al. Obesitas és kardiovaszk. betegség. Curr Atheroscler 2003; 2: 551–558.
- Gerő L. A metabolikus szindrómában társuló lipideltérések patomechanizmusa, jellegzetességei és terápiaja. Család-örv Fórum 2007; 5: 2–8.
- Despres JP, et al. Evaluation and management of atherogenic dyslipidemia. Can Med Assoc J 2001; 165: 1331–33.
- Mertens A, Hovot P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. FASEB J. 2001; 15: 2073–2084.
- Cominacini L, et al. Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on Human umbilical vein endothelial cells. Free Radic Biol Med 1997; 22: 117–127.
- Durrington PN, et al. Arterioscler Thromb Vas. Bio. 2001; 21: 473–480.
- Harangi M, et al. Reverz koleszterintranszport. Metabolizmus 2005; 3 (2): 56–60.
- Spady DK. Reverse cholesterol transport and atherosclerosis. Circulation 1999; 100: 576–578.
- Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein. J Lipid Res 1993; 34: 1255–1274.
- Olson RE. Atherogenesis in children: Implication for the preven. of atheroscler. Adv in Paediatr 2000; 47: 55–78.
- Paragh Gy, et al. Elhízás és dyslipidaemia. Metabolizmus 2003; 1: 73–77.
- Oláh É. Növekedés és fejlődés. In: Oláh É (szerk.) Gyermekgyógy. kézikönyv Bp. Medicina 2004. 1838–1845.
- Matthes DR, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412–419.
- Friedewald WT, et al. Estimation of the concentration of low density lipoprot. cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 449–502.
- Felszeghy E, et al. Inzulinrezisztencia és atherogen dyslipidaemia gyermekkori elhízásban. Metab 2005; 3 (1): 36–40.
- Paragh Gy, et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. Nephron 1998; 80: 166–170.
- Kalmár T, et al. Correlation between the activities lipoprotein lipase and paraoxonase in type 2 diabetes mellitus. Diabetes metab 2005; 31: 574–580.
- Wabitsch M. Overweight and obesity in European children. Definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later outcome. Eur J Pediatr 2000; 159 (Suppl): S8–13.
- Libman I, et al. Type 2 Diabetes in Childhood: The American Perspective. Horm Res 2003; 59 (Suppl): 69–76.
- Stuart CA, et al. Acanthosis nigricans: a risk factor for non insulin dependent diabetes mellitus. Clinical Pediatrics 1998; 37: 73–79.
- Ilyés I, et al. Az acanthosis nigricans és az inzulinrezisztencia összefüggése gyermekkori elhízásban. Diabetologia Hungarica 2002; 10: 197–200.
- Felszeghy E, et al. Inzulinrezisztencia, a szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere eltérései gyermekkori elhízásban. Metabolizmus 2005; 3 (4): 236–240.
- Bajnok L, et al. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyl transferase in obese individuals. Metabolism 2007; 56: 1542–1549.
- Garanty-Bogacka B, et al. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. Neuro-Endocrinol Lett 2005; 26: 473–479.
- Desideri G, et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3145–52.
- Valle Jiménez M, Estepa RM, Camacho RM, et al. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance in inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. Eur J Endocrinol 2007; 156: 497–502.
- Hayashibe H, Asayama K, Nakane T, et al. Increased plasma cholesteryl ester transfer activity in obese children. Atherosclerosis 1997; 28: 53–58.
- Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, et al. Increased serum cholesteryl ester transfer protein in obese children. Obes Res 2002; 10: 439–446.
- Sandhofer A, Kaser S, Ritsch A, et al. Cholesterol ester transfer protein in metabolic syndrome. Obesity (Silver Spring) 2006; 14: 812–818.