

## **METABOLIKUS ELTÉRÉSEK GYERMEKKORI ELHÍZÁSBAN**

**Az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia patogenetikai szerepe és az acanthosis  
nigricans klinikai jelentősége**

**DEBRECENI EGYETEM EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Témavezető:**

**Dr. Ilyés István egyetemi tanár**

A szigorlati bizottság tagjai

Elnök	Prof. Dr. Ádány Róza MTA doktora
Tagok	Dr. Blatniczky László MTA doktora Dr. Balogh Zoltán PhD

A védési bizottság tagjai

Elnök	Prof. Dr. Ádány Róza MTA doktora
Opponensek	Prof. Dr. Soltész Gyula MTA doktora Prof. Dr. Barkai László MTA doktora
Tagok	Dr. Blatniczky László PhD Dr. Balogh Zoltán PhD

Az értekezés védésének időpontja 2010.06.10. 11 óra

**EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Felszeghy Enikő**

**METABOLIKUS ELTÉRÉSEK GYERMEKKORI ELHÍZÁSBAN**

**Az inzulinrezisztencia/hyperinsulinemia patogenetikai szerepe és az acanthosis nigricans  
klinikai jelentősége**



**DEBRECENI EGYETEM**

**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2010**

## **1. A gyermekkori elhízás jelentősége. A vizsgálatok indokai.**

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO) az elhízást 1997-ben betegségnek minősítette. A gazdaságilag fejlett és közepesen fejlett országokban az elhízás a leggyakoribb táplálkozási betegség, ami populációs vizsgálatok adatai szerint káros következményei révén az érintettek élettartamát a testsúlyfelesleg mértékével arányosan megrövidíti. A gyermekkori elhízás jelentőségét az adja, hogy gyakorisága egyre számottevőbb, már ebben az életszakaszban észlelhetők lehetnek az elhízás anyagcserekövetkezményei és emellett gyakori a gyermekkori elhízás átmenete a felnőttkori formába. Mindebből adódóan, a gyermekkori elhízás a felnőttkori atheroscleroticus eredetű betegségek és a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) rizikótényezőjének tekinthető.

### **1.1. A gyermekkori elhízás gyakorisága és átmenete a felnőttkori formába**

A gyermek- és serdülőkori elhízás prevalenciája az utóbbi évtizedekben világszerte növekvő tendenciát mutat. Az Egyesült Államokban a túlsúlyos és az elhízott gyermekek aránya másfél évtized alatt megkétszereződött. A nemzeti szűrővizsgálat (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES) 1999-2002 évi adatai szerint a 6-19 évesek 31%-a bizonyult túlsúlyosnak, az elhízottak aránya pedig ebben korosztályban 16,0%-nak adódott. Ez a tendencia Európában is kimutatható: a vonatkozó közlemények értékelése alapján 2006-ban 22 millióra becsülték a túlsúlyos és 5 millióra az elhízott gyermekek számát. A túlsúlyosság gyakoriságát fiúk esetében 31,5%-nak, lányok esetében 32,9%-nak adták meg, az elhízásra vonatkozó prevalencia érték pedig fiúk esetében 6,8%, lányok esetében pedig 9,0% volt. A hazai adatok is a túlsúlyosság és az elhízás gyakoriságának növekedését jelzik, bár a nemzetközi adatokkal történő összevetését nehezíti, hogy hazánkban a túlsúlyosság és az elhízás megítélésére a nemek és a kornak megfelelő 90. és 97. BMI percentilis értékek állnak rendelkezésre.

A gyermekkori elhízás az esetek jelentős hányadában, a különböző közlések szerint az érintettek 25-80%-ában perzisztál. A csecsemőkori súlytöbblet még nem erős prediktora a felnőttkori elhízásnak, az elhízott gyermekek és főleg a serdülők azonban a normális testsúlyú kortársaiknál gyakrabban válnak kövér felnőtté. Mindez amellett szól, hogy a gyermekkori elhízás időben történő eredményes kezelése a felnőttkori kardiovaszkuláris betegségek és 2TDM megelőzését szolgálja.

### **1.2. A szénhidrát-anyagcsere zavarai gyermek- és serdülőkori elhízásban**

Az utóbbi időszakban az elhízás gyakoriságának növekedésével párhuzamosan egyre szaporodik a gyermek- és serdülőkori 2TDM esetek száma is. A jelenségre először az Egyesült Államokban figyeltek fel, különösen egyes etnikai csoportokban. Ezt követően beszámolók jelentek meg más földrészekről, így Európából is. Hazai közlések elhízott gyermek vizsgálata során a 2TDM fennállását 1-2%-ban mutatták ki. Két európai tanulmány is hasonló arányról számolt be, míg elhízott amerikai serdülőkből a 2TDM gyakoriságát 4%-nak találták.

Gyermek- és serdülőkori elhízásban a 2TDM észlelése már a szénhidrát-anyagcsere zavar végállapotát jelenti. A 2TDM kialakulását megelőzően az anyagcserezavart a glükóz tolerancia csökkenése (impaired glucose tolerance - IGT) és az emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose - IFG) észlelése jelezheti. IGT esetén a glükóz stimulus hatására bekövetkező inzulinválasz a fennálló inzulinrezisztencia mellett már elégtelen a normál határértéket meghaladó vércukorszint emelkedésének kivédésére. Hazai tanulmányok az elhízott gyermek 15-18%-ában mutatták ki az IGT fennállását. Gyermek- és serdülőkori elhízásban több szerző is 20%-t meghaladó arányban adja meg az IGT gyakoriságát. Az IFG előfordulása viszont a gyermek- és serdülőkori elhízásban nem haladta meg a 2,5%-ot, vagyis az IGT lényegesen gyakrabban mutatható ki. Bebizonyosodott továbbá, hogy a glükoreguláció zavarának ezen két formája sem klinikailag, sem pedig patológiai lényegét tekintve nem esik egybe. Emellett nemrégiben az IFG kritériumának változtatására is sor került, ami alapján az IFG gyakoriságának növekedésére számíthatunk. Az IGT kimutatásának fontosságáról azonban a vélemények ma még eltérőek, s emiatt a glükoreguláció zavarainak kimutatására szolgáló módszerek alkalmazása a gyermek- és serdülőkori elhízásban jelenleg még nem tekinthető egységesnek.

### **1.3. A lipoprotein-anyagcsere eltérései gyermek- és serdülőkori elhízásban**

Az elhízás az atherosclerosis önálló rizikó faktora. Az elhízásban észlelhető dyslipidaemia, melyet az összkoleszterin (T-C), az alacsony denzitású lipoprotein koleszterin (LDL-C) és a triglicerid (TG) szérumszintjének emelkedése mellett a magas denzitású lipoprotein koleszterin (HDL-C) szérumszintjének csökkenése és az ún. small dense LDL molekulák jelenléte jellemez, számos vizsgálatok eredményei szerint jelentős szerepet játszik az atherosclerosis kialakulásának folyamatában. A TG szint emelkedésével és a HDL-C szint csökkenésével járó dyslipidaemiát atherogen dyslipidaemiának nevezi az irodalom. Ezek az eltérések már a gyermekkori elhízásban kimutathatók. Ismeretes, hogy az atherosclerosis

folyamata már a gyermekkorban kezdetét veszi, s összefüggés mutatható ki a lipid-szintek alakulása és az arteriális zsírlerakódás autopsziás lelete között. Emiatt a lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek kimutatása gyermek- és serdülőkorban a veszélyeztetettségéről tájékoztat.

Az atherogenesis folyamatában az oxidált LDL és a HDL antagonizmus meghatározó jelentőséggel bír. Az oxidált LDL-nek fontos szerepe van az atherosclerosis korai lépéseiben, mint a monocyták infiltrációja, a simaizom-sejtek migrációja, adhéziós molekulák képződése az endothelben, az antikoaguláns egyensúly felborulása, stb. A HDL - a hozzá kötődő enzimek, így a paraoxonáz (PON) hatása révén - megvédi a LDL-t az oxidációtól és akadályozza az atherogenesis folyamatának előrehaladását. Fontos antiatherogen funkciója továbbá a reverz koleszterin-transzport, ami az LDL koleszterin felvételét és a perifériáról a májba történő szállítását jelenti. Bár az atherogenesis folyamatának egyes lépései már részletesen feltártak, a fentebb leírt folyamatokat gyermekkorban még kevésbé tanulmányozták.

#### **1. 4. Metabolikus szindróma a gyermek és serdülőkorban**

Az elhízás fennállása gyermekkorban mintegy háromszorosára növeli a hipertónia kialakulásának valószínűségét. Ha gyermek- és serdülőkorban a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere zavara mellett hipertónia is észlelhető, a metabolikus szindróma fennállásáról beszélhetünk. A metabolikus szindróma gyakoriságát gyermek- és serdülőkorban a különböző tanulmányok 30-50%-ra teszik. A metabolikus szindróma alapja, hogy összetevői kialakulásának hátterében az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia áll. Az utóbbi években bebizonyosodott, hogy a metabolikus szindróma kifejlődésében a centrális zsírszövet játszik meghatározó szerepet. A hasi zsírszövet nem csupán passzív zsírraktár, hanem endokrin szerv, ami hormonszerű anyagokat, adipocytokineket (leptint, adiponektint, rezisztint, tumornekrózis-faktor- $\alpha$ -1-t és interleukin-6-ot stb.) termel. Centrális elhízásban az adiponektin szint csökken, a többi adipocytokin termelése fokozódik, s ezek a változások összefüggést mutatnak az inzulinrezisztencia kialakulásával. A viscerális zsírszövet további sajátossága, hogy fokozott érzékenységgel rendelkezik a szabad zsírsavak (free fatty acid – FFA) mobilizációját előidőző hatások iránt. Az emelkedett FFA-szint fokozza a hepatikus glükogenezist, az izomszövetben inzulinrezisztenciát vált ki, emellett fokozza a béta-sejtek inzulin elválasztását, s ezúton járul hozzá a metabolikus szindróma kialakulásához.

A fentiekből adódóan a gyermekkorban észlelt anyagcsere-eltérések esetén vizsgálni szükséges az inzulinrezisztencia és a kompenzáló hyperinsulinaemia alakulását.

## **1. 5. Acanthosis nigricans a gyermek- és serdülőkori elhízásban**

Elhízásban az anyagcsere-eltérések mellett fizikális vizsgálattal azonosítható elváltozások is észlelhetők lehetnek, mint az acanthosis nigricans (AN), a striák, az acne és a hirsutismus. Az AN jellegzetes bőrelváltozás, amit klinikailag a bőr sötét, barnás-feketés elszíneződése és bársonyosan sima megvastagodása, szövetszinten papillomatosis, hyperkeratosis és az epidermis hyperpigmentációja jellemez. Az AN-t az utóbbi időszakban az inzulinrezisztencia fizikális markereként tartják számon. A korábban ritkának tartott AN-ról bebizonyosodott, hogy nemcsak a súlyos inzulinrezisztenciával és hyperinsulinaemiával jellemzett ún. inzulinrezisztencia szindrómákban fordul elő, viszonylag gyakran társul gyermekkori elhízással is. Az elhízás és az AN együttes előfordulása esetén valószínűsíthető az inzulinrezisztencia fennállása. E véleményt támasztja alá, hogy a 2TDM-ban szenvedő gyermekek jelentős hányadában AN mutatható ki. Emiatt érdeklődésre tarthat számot az elhízás anyagcsere-következményeinek vizsgálata egyszerű és AN-szal társult elhízásban az AN klinikai jelentőségének megítélésére.

## **2. Az értekezés célkitűzései**

Az értekezésben bemutatott vizsgálatainknak három fő célkitűzése volt, s ezeken belül több vizsgálati célt határoztunk meg az alábbiak szerint:

### **1. A szénhidrát-anyagcsere vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban.**

- Az éhomi vércukorszint, a bazális szérumszint inzulinkoncentráció meghatározásával és a HOMA elemzéssel az IFG, az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia előfordulásának, továbbá a serdülés stádiuma és a hyperinsulinaemia összefüggésének vizsgálata elhízott serdülők körében.
- Elhízott gyermekek nagyobb létszámú csoportjában a glükoreguláció zavarai: az IFG és az IGT, továbbá a 2TDM gyakoriságának felmérése.
- A glükoreguláció zavarai összefüggésének vizsgálata az inzulinrezisztenciával és a hyperinsulinaemiával, továbbá az éhomi és a 120. perces vércukor-kategóriák összefüggésének elemzése.
- Az IFG megítélésére korábban alkalmazott WHO és újabban javasolt ADA kritérium alkalmazásával nyert eredmények összehasonlítása.

## **2. A lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban.**

- A lipoprotein-anyagcsere eltérései, az atherogen dyslipidaemia, továbbá a kóros apolipoprotein és lipoprotein (a) értékek előfordulásának vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban.
- A lipoprotein-anyagcsere eltérései összefüggésének vizsgálata az inzulinrezisztenciával, a bazális és a reaktív hyperinsulinaemiával.
- Az atherogenesis folyamatában szerepet játszó, a HDL funkcióival összefüggő egyes faktorok: PON-1, LCAT és CETP aktivitás, ICAM-1 és VCAM-1 koncentráció vizsgálata gyermekkori elhízásban.
- Az eredmények inzulinrezisztenciával és hyperinsulinaemiával való összefüggésének, továbbá a vizsgált paraméterek közötti összefüggéseknek a vizsgálata.

## **3. Az acanthosis nigricans klinikai jelentőségének tanulmányozása gyermek- és serdülőkori elhízásban.**

- A szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek vizsgálata egyszerű és AN-szal társult elhízott gyermekek csoportjaiban.
- Az inzulinrezisztencia, a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia szerepének elemzése az eltérések kialakulásában.
- Az AN-szal rendelkező és nem rendelkező elhízott gyermekek szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere eltéréseire, az inzulinrezisztenciára, a bazális és a reaktív hyperinsulinaemiára vonatkozóeredményeinek az összehasonlítása.

## **3. A vizsgáltak köre és az alkalmazott módszerek**

### **3.1. A vizsgálatba bevont gyermekek**

A célkitűzéseink elérésére a DE OEC Gyermekklinika Endokrin Szakrendelésére beutalt és a klinika Belgyógyászati Osztályára felvett elhízott gyermekek körében több vizsgálatot végeztünk. A vizsgálatokba bevont gyermekek elhízását a hazai testtömeg index (body mass index - BMI) percentilisek alkalmazásával állapítottuk meg. Elhízottnak tekintettük azokat a gyermekeket, akiknek BMI értéke a nemüknek és koruknak megfelelő 97. percentilis értéket meghaladta; ezen gyermekek BMI értéke a nemüknek és a koruknak megfelelő BMI átlagértéknél legalább 2 SD (standard deviáció) értékkel nagyobb volt. A vizsgálatokba nem kerültek bevonásra azok a gyermekek, akik esetében az elhízás mellett más betegség

fennállása is igazolódott, akik a vizsgálat idején gyógyszeres kezelésben részesültek, és akik esetében elhízással együtt járó szindróma állott fenn.

### **3. 2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek**

#### **3.2.1. Vizsgálatok a fizikális státusz megítélése keretében**

A testtömeg index (BMI) meghatározása a testtömeg és a testmagasság értékéből.

A pubertás stádiumának megítélése Tanner stádiumbeosztása alapján.

Az AN minősítése Burke és munkatársai fokozatai alapján úgy, hogy az enyhébb (1-3 fokozatú) és a kifejezett (4 fokozatú) formákból két csoportot képeztünk.

#### **3.2.2. A szénhidrát-anyagcsere vizsgálati módszerei**

##### **3.2.2.1. Az éhomi vércukorszint mérés és a szérum inzulinkoncentráció meghatározása**

Az éhomi vércukorszint és a szérum inzulinkoncentráció meghatározásra 12 órás éjszakai éhezést követően került sor. A vércukor-szintet glükózosidáz módszerrel, az inzulin koncentrációt immunradiometrikus assay (IRMA) (IMMUNOTECH) módszerrel határoztuk meg.

##### **3.2.2.2. Orális glükóz tolerancia teszt (OGTT)**

Az orális glükóz tolerancia tesztet is 12 órás éjszakai éhezést követően végeztük 1,75g/kg, maximum 75g glükóz adásával. A vérvételek a teszt 0. és a 120. perceiben, egyik vizsgálat során pedig a 0., 30., 60., 90. és 120. percekben történtek. A mintákból a vércukorszint meghatározása mellett az inzulin-koncentrációk mérésére is sor került. A félóránkénti vérvétel végzése esetében a 0. és a 120. perces vércukor- és inzulin- értékek mellett (0'VC, 120'VC illetve 0'INS, 120'INS) a vércukor- és inzulin koncentrációk összegét ( $\Sigma VC$ ,  $\Sigma INS$ ) is értékeltük. A vércukor-szintet és az inzulin-koncentrációt a fent említett módszerekkel határoztuk meg.

##### **3.2.2.3. Az inzulinrezisztencia/érzékenység megítélésére alkalmazott módszerek**

Az éhomi vércukorszint és inzulin koncentráció ismeretében elvégeztük a homeostasis model assessment (HOMA) vizsgálatot.

Az inzulinrezisztenciát tükröző HOMA inzulinrezisztencia index (HOMA-IR) kiszámítása az alábbiak szerint történt:  $HOMA-IR = [0'INS) (mU/l) \times (0'VC) (mmol/l)] : 22,5$ .

A béta-sejtek inzulinszekrécióra utaló HOMA-BCF érték kiszámítását pedig a következő képlettel végeztük:  $HOMA-BCF = (20 \times Ins) : (\acute{E}VC - 3,4)$ .



A kvantitatív inzulinérzékenységi index (quantitative insulin sensitivity check index - QUICKI) kalkulálása a következő formula alkalmazásával történt:

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log \text{ fasting glucose (mg/dl)} + \log \text{ fasting insulin (mU/ml)})$$

A Matsuda féle inzulinérzékenységi index (insulin sensitivity index - ISI) kiszámítása az alábbiak szerint történt:

$$\text{ISI} = 10000 / \sqrt{((0' \text{ INS (mU/l)} \times 0' \text{ VC (mmol/l)}) \times (\text{átlag INS (mU/l)} \times \text{átlag VC (mmol/l)}))}$$

#### **3.2.2.4. A szénhidrát-anyagcsere vizsgálati eredményeinek értékelése**

A glükoreguláció zavara egyes formáinak megállapításakor a WHO kritériumait vettük figyelembe. A 0'VC értéket normálisnak tekintettük, ha az 6,1 mmol/l vagy ennél kisebb volt, IFG fennállását állapítottuk meg, ha a 0'VC  $\geq$  6,1 és 0'VC < 7,0 mmol/l volt, a 7 mmol/l-t meghaladó 0'VC értéket pedig lehetséges diabetes mellitus (DM-susp) jelzéssel minősítettük. Az IGT és a 2TDM diagnózisát az OGTT eredmény alapján állítottuk fel. Az IGT fennállását akkor mondtuk ki, ha a 120'VC  $\geq$  7,8 és 120'VC  $\leq$  11,1 mmol/l volt, 2TDM fennállását pedig akkor állapítottuk meg, ha a 120'VC a 11,1 mmol/l koncentrációt meghaladta.

A 0'VC értékeket az ADA kritériuma (ADA kritérium) alapján is értékeltük, és eszerint IFG-t állapítottunk meg, ha a 0'VC koncentráció elérte vagy meghaladta az 5,6 mmol/l határértéket. Az éhomi inzulinkoncentrációkat és a HOMA-IR értékeket gyermekek és serdülők vizsgálata során alkalmazott határértékek alapján minősítettük. A 0'INS koncentrációt 25 $\mu$ U/ml, a 120'INS koncentrációt 45 $\mu$ U/ml érték felett tekintettük kórosnak.

A HOMA-IR értékeket 4,0 felett minősítettük kórosnak, a HOMA-BCF esetében pedig az eredményeket a 100-as érték (ami az optimális működésnek felel meg) felett tekintettük emelkedettnek.

#### **3.2.3. A lipoprotein-anyagcsere vizsgálati módszerei**

##### **3.2.3.1. A lipoproteinek, triglicerid, apolipoproteinek és a lipoprotein(a) vizsgálatának módszerei**

A zsíryanagcsere vizsgálatára T-C, TG, HDL-C mérésére került sor, kolorimetriás módszerrel. Az LDL-C szintet a Friedewald egyenletével határoztuk meg:

$$[\text{LDL-C (mmol/l)}] = [\text{T-C (mmol/l)} - [\text{HDL-C (mmol/l)}] - [\text{TG (mmol/l)}]/2,2)$$

Az apoA-I, az apoB-100 és a Lp(a) mérése immunnefelometriás módszerrel történt.

A lipoprotein-anyagszere vizsgálati eredményei értékelésekor a National Cholesterol Education Program (NCEP) gyermekek és serdülőkre vonatkozó kritériumait, és az IDF gyermek- és serdülőkori metabolikus szindróma dyslipidaemia paraméterekre vonatkozó kritériumait vettük figyelembe. A lipoprotein anyagszere paramétereinek kóros értékeit a következőképpen állapítottuk meg: T-C>5,2 mmol/l, TG≥1,7 mmol/l, HDL-C<1,0 mmol/l, LDL-C>3,4 mmol/l.

Az apolipoproteinek és a lipoprotein(a) eredményeket a következők szerint tekintettük kórosnak: ; apo-AI<1,15 g/l; apoB100>1,0 g/l; Lp(a)>300 mg/l.

### **3.2.3.2. Az atherosclerosis faktorainak vizsgálati módszerei**

*Paraoxonase aktivitás mérése.* A paraoxonáz (PON1) aktivitás mérésekor az enzimreakció szubsztátja paraoxon (O,O diethyl-O-p-nitrophenylphosphatase, Sigma) volt, a 4-nitrophenol termelés meghatározása spektrofotometriásan történt.

*Arylesterase aktivitás mérése.* A paraoxonáz mennyiségére utaló aryleszteráz (ARYL) aktivitás meghatározásakor a szubsztát phenylacetat (Sigma) volt, a hidrolizáció mérése spektrofotometriásan történt.

*LCAT aktivitás és a CETP aktivitás meghatározására* a ROAR Biomedical INC kereskedelmi forgalomban levő kit-jeivel történt.

*Az adhéziós molekulák (ICAM-1, VCAM-1) koncentráció mérése* a R&D kereskedelmi forgalomban levő kit-jét alkalmazva, ELISA módszerrel történt.

Az atherosclerosis vizsgált faktorait illetően gyermekkori normál értékek még nem állnak rendelkezésre, ezért csak a különböző csoportok eredményeinek összehasonlítására volt lehetőségünk.

### **3.2.4. Statisztikai feldolgozás módszerei**

A statisztikai analízis az SPSS alkalmazásával történt. A vizsgált csoportok eredményeinek összehasonlítására a változók eloszlása szerint a Student-féle t-próbát vagy a Wilcoxon-féle rangösszeg-próbát alkalmaztuk. A kóros eredmények gyakoriságát az egyes csoportokban a khí-négyzet próbával és a Fisher-féle egzakt próbával vizsgáltuk. A vizsgált paraméterek közötti összefüggéseket a Pearson-féle korrelációs elemzéssel tártuk fel, illetve a többszörös lineáris regresszió módszerével becsültük. A valószínűségi értéket 0,05 alatt ( $p<0,05$ ) tekintettük szignifikánsnak.

## 4. Vizsgálatok és eredmények

### 4.1. A glükoreguláció zavarainak vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban. Összefüggés az inzulinrezisztenciával és a hyperinsulinaemiával

#### 4.1.1. Az éhomi vércukor szint, inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia elhízott gyermekekben, a pubertás hatása

Serdülőkorú elhízott gyermekek csoportjában az éhomi vércukor-szint és a bazális szérum inzulinszint meghatározásával vizsgáltuk az IFG, az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia előfordulását, továbbá a serdülés stádiuma és a hyperinsulinaemia összefüggését.

A vizsgálatba összesen 50 serdülőkorú elhízott gyermeket, 28 leányt és 22 fiút vontunk be. Életkoruk  $15,5 \pm 1,0$  év, BMI értékük  $31,0 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup> volt. Minden vizsgált gyermek a Tanner-féle 3-5. serdülési fokozatba (T3, T4, T5) volt besorolható. A fiúk és a lányok életkora és BMI értéke nem különbözött.

Amíg az ÉVC átlagértékek - a lányok és a fiúk esetében egyaránt - normálisnak bizonyultak, az inzulinkoncentrációk, továbbá a HOMA-IR és a HOMA-BCF átlagértékek - mindkét nemben - a normális felső határértékeket lényegesen meghaladták.

Az egyedi ÉVC értékek normálisnak bizonyultak, azaz IFG nem volt kimutatható. Ezzel szemben az inzulinkoncentráció 40 esetben, vagyis a vizsgáltak 80%-ában meghaladta a normális felső határértékeket. A HOMA-IR eredmény is 40 esetben, a vizsgáltak 80%-ában, a HOMA-BCF érték pedig 45 esetben, a vizsgáltak 90%-ában bizonyult emelkedettnek. Szignifikáns különbség az emelkedett INS, HOMA-IR és HOMA-BCF értékek arányában nem szerinti megoszlásban nem volt észlelhető.

Az eredményeket a serdülési fokozatok szerint vizsgálva a paraméterek átlagértékei a T4 stádiumban voltak a legmagasabbak, s T5 stádiumban pedig már ismét közelítettek a T3 stádiumban észlelt átlagértékekhez. A különbség a HOMA-IR esetében szignifikánsnak bizonyult ( $p < 0,05$ ), a kóros HOMA-IR értékek gyakorisága viszont nem különbözött szignifikánsan a pubertás fokozatai szerint. A többi paraméterben a serdülés fokozata szerint szignifikáns különbség nem volt kimutatható, s a kóros HOMA-BCF értékek gyakorisága sem különbözött.

Elemezve a vizsgált paraméterek közötti összefüggéseket, a testsúly és az inzulinkoncentráció, a BMI és az inzulinkoncentráció, továbbá a testsúly és a HOMA-IR, a BMI és a HOMA-IR, valamint a testsúly és a HOMA-BCF, a BMI és a HOMA-BCF értékek

között szignifikáns, pozitív irányú összefüggés volt kimutatható. Szignifikánsnak bizonyult az inzulinkoncentrációk és az ÉVC értékek közötti összefüggés is.

Eredményeink szerint az elhízott serdülőkben a normális ÉVC értékek mellett észlelt inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia alapvetően az elhízás következménye, a kialakulásukhoz azonban a pubertást jellemző átmeneti hyperinsulinaemia és inzulinrezisztencia is hozzájárulhat.

#### **4.1.2. A glükoreguláció zavarai gyermek- és serdülőkori elhízásban. Az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia szerepe**

A vizsgálat célja a glükoreguláció zavarai gyakoriságának felmérése volt elhízott gyermekek körében. Vizsgáltuk emellett a glükoreguláció zavarai összefüggését az inzulinrezisztenciával és a hyperinsulinaemiával, elemeztük az éhomi és a 120. perces vércukor kategóriák összefüggését, és összehasonlítottuk IFG megítélésére korábban alkalmazott WHO és újabban javasolt ADA/IDF kritérium alkalmazásával nyert eredményeket.

A vizsgálatba összesen 250 elhízott gyermek, 132 leány és 118 fiú bevonására került sor. Életkoruk  $13,0 \pm 6,9$  év, BMI értékük  $34,0 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup> volt. A lányok és a fiúk értékei között különbség nem volt kimutatható.

A vizsgálatba bevont gyermekek esetében OGTT-t végeztünk. A teszt 0. és 120. percében vett vérmintából meghatároztuk a glukóz és az inzulin szérumkoncentrációját. Az éhomi vércukor és szérum inzulinkoncentráció értékeiből kiszámítottuk a HOMA-IR indexet. A glükoregulációs zavar egyes formáinak megállapítása a WHO és ADA/IDF kritériumai szerint történt.

Az éhomi és a 120. perces vércukor átlagértékek normálisnak bizonyultak, az éhomi és 120. perces inzulinkoncentrációk és a HOMA-IR átlagértékek a kóros tartományba estek. A 12-18 évesek HOMA-IR értékei szignifikánsan nagyobbak bizonyultak a fiatalabbak korcsoportjában észlelt értékeknél ( $p < 0,001$ ). A többi paraméterben nem és korcsoport szerint különbség nem volt észlelhető.

A glükoregulációs zavarok és a 2TDM gyakorisága a következő volt: a 0'VC érték a WHO kritériuma szerint 3 esetben (1,2%), az ADA/IDF kritérium alkalmazásakor viszont 11 esetben (4,4%) felelt meg az IFG-nek. További 3 esetben (1,2%) pedig a 0'VC érték a 2TDM gyanúját vetette fel. Az OGTT eredmények alapján IGT 34 esetben (13,6%) igazolódott, a 2TDM diagnózisa pedig 6 esetben (2,4%) volt felállítható.

A bazális és reaktív szérum inzulinkoncentrációk értékelése szerint a 0'INS érték 175 esetben (70%), a 120'INS érték 220 esetben (88%), a HOMA-IR index pedig 194 esetben (77,6%) bizonyult emelkedettnek. A 12-18 évesek alsóportjában az emelkedett 0'INS és az

emelkedett HOMA-IR érték gyakrabban volt észlelhető, mint a fiatalabb korcsoportban ( $p < 0,05$  illetve  $p < 0,001$ ). Emelkedett HOMA-IR érték minden IFG esetben és az IGT esetek 79%-ban, emelkedett reaktív hyperinsulinaemia minden IFG és IGT esetben észlelhető volt.

A 0'VC és a 120'VC kategóriákba tartozók megoszlása között, akár a WHO, akár az ADA/IDF kritériumát alkalmaztuk az IFG megítélésére, szignifikáns összefüggés volt kimutatható ( $p < 0,001$ , mindkét esetben). Az IFG gyakorisága azonban lényegesen kisebb volt, mint az IGT gyakorisága. A 34 IGT-nek megfelelő 120'VC eredménnyel rendelkező páciens közül a WHO kritérium szerint csak 2 páciens 0'VC értéke felelt meg IFG-nek, az ADA/IDF kritérium szerint viszont 4 páciensé. A 6 2TDM-nak bizonyult gyermek közül csak 2 esetében vetette fel a 0'VC eredmény a 2TDM lehetőségét, 4 esetben nem.

A glükoreguláció zavarainak, az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia gyakoriságának összevetése azt mutatta, hogy a gyermekkori elhízásban az inzulinrezisztencia hyperinsulinaemiával történő kompenzációja az esetek többségében sikeres. Gyermekkori elhízásban a glükoreguláció zavarának megítélésére az IFG kimutatása, még az ADA/IDF kritériumát alkalmazva sem elegendő, szükség van az OGTT elvégzésére az IGT kimutatására.

## **4.2. A lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek és az atherogenesis egyes faktorainak vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban**

### **4.2.1. Atherogen dyslipidaemia, inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia elhízott gyermekekben**

A vizsgálat során a lipoprotein-anyagcsere eltéréseit mértük fel elhízott gyermekekben. Vizsgáltuk emellett a lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek összefüggését az inzulinrezisztenciával és a hyperinsulinaemiával.

A vizsgálatba összesen 51 elhízott gyermeket, 28 lányt és 23 fiút, vontunk be. Életkoruk  $15,5 \pm 1,1$  év, BMI értékük  $31,1-3,5 \text{ kg/m}^2$  volt.

A lipoprotein-anyagcsere vizsgálata céljából a T-C, a TG és a HDL-C meghatározására, az LDL-C érték kalkulálására, továbbá az apoA-I, az apoB-100) és Lp(a) koncentrációk mérésére került sor. Az éhomi vércukor és szérum inzulinkoncentráció értékeiből kiszámítottuk a HOMA-IR értékeket is.

A vizsgáltak T-C, LDL-C, TG és HDL-C átlagértékei a normális zónába estek. Nem szerinti különbség nem volt kimutatható. Emelkedett T-C 2 esetben, emelkedett LDL-C érték 1 esetben volt észlelhető, az emelkedett TG és a csökkent HDL-C értékkel rendelkezők száma

azonban egyaránt 10 volt, ami közel 20%-os gyakoriságot jelent. A kóros értékek gyakoriságában nem szerinti különbség nem volt észlelhető. Az apoA-I, apoB-100 és Lp(a) átlagértékek a normális zónába estek. Emelkedett apoB-100 szint csak egy esetben, csökkent apoA-I koncentráció viszont 7 esetben (közel 14%-ban) volt kimutatható. Emelkedett Lp(a) koncentrációt pedig 15 esetben (közel 30%-ban) mértünk. Az apoA-I és a Lp(a) kóros értékeinek gyakoriságában nem szerinti különbség nem volt észlelhető.

A HOMA-IR vizsgálat paramétereitől az ÉVC átlagértékek a normális, az INS és a HOMA-IR átlagértékek a kóros (emelkedett) tartományba estek; nem szerinti különbség nem volt észlelhető. Az egyedi ÉVC értékek minden esetben normálisnak bizonyultak, az INS koncentrációk viszont minden esetben meghaladták a normális határértéket. A HOMA-IR értékek összesen 43 esetben, a vizsgáltak közel 85%-ban bizonyultak emelkedettnek.

A T-C és az LDL-C szintek között szignifikáns pozitív, az emelkedett TG és a csökkent HDL-C értékek között szignifikáns negatív korreláció volt kimutatható. Az apoB-100 szint valamint a BMI, az ÉVC, a HOMA-IR, a T-C és az LDL-C értékek között szignifikáns pozitív korreláció volt észlelhető éppúgy, mint az apoA-I és a HDL-C koncentrációk között. A Lp(a) koncentrációk és a vizsgált egyéb paraméterek között szignifikáns összefüggés nem volt kimutatható. A szénhidrát-anyagcsere paramétereitől a BMI és az INS, a BMI és a HOMA-IR, továbbá az INS és az ÉVC értékek között szignifikáns pozitív összefüggés volt észlelhető.

Megállapítható, hogy a vizsgált gyermekek csoportját az emelkedett TG és csökkent HDL-C értékekben megnyilvánuló atherogen dyslipidaemia jelentős aránya jellemzi, emellett általános bazális hyperinsulinaemia és kifejezetten gyakori emelkedett HOMA-IR érték észlelhető. Az apolipoprotein eredmények a lipideltérésekkel összhangban alakultak. Az Lp(a) emelkedés magas aránya további vizsgálatot igényel.

#### **4.2.2. Az atherogenesis egyes faktorainak vizsgálata gyermekkori elhízásban**

Az atherosclerosis kialakulásának folyamata már a gyermekkorban kezdetét veszi. Emiatt vizsgáltuk gyermekkori elhízásban a dyslipidaemia előfordulását és az atherogenesis folyamatában szerepet játszó egyes atherogen faktorok hatását. Vizsgáltuk az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia szerepét a lipideltérések kialakulásában, továbbá normális és kóros HDL-C koncentrációval rendelkező elhízott gyermekekben tanulmányoztuk a HDL működésében fontos PON-1, LCAT és CETP aktivitás, ICAM-1 és VCAM-1 koncentrációk alakulását.

A vizsgálatba összesen 37 elhízott gyermeket, 17 leányt és 20 fiút, vontunk be. Életkoruk  $14,2 \pm 1,8$  év, BMI értékük  $35,9 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup> volt. A vizsgáltak közül 19 gyermek esetében egyszerű elhízás állt fenn, 18 esetében pedig az elhízáshoz acanthosis nigricans (AN) is társult.

A lipoprotein-anyagcsere vizsgált paraméterei megegyeztek az előző vizsgálatban szereplő paraméterekkel, s HOMA-IR elemzést ebben a vizsgálatban is végeztünk. Az atherogenesis faktorai közül a plazma PON-1 aktivitást és az ARYL aktivitást, továbbá az LCAT és a CETP enzimaktivitásokat határoztuk meg, az ICAM-1 és a VCAM-1 koncentrációkat mértük.

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 HOMA-IR vizsgálat paraméterei közül az ÉVC érték a vizsgált gyermekek egyikében sem bizonyult emelkedettnek, vagyis IFG nem volt kimutatható. Ezzel szemben emelkedett INS szintet 27/37 arányban, emelkedett HOMA-IR értéket pedig 31/37 arányban lehetett kimutatni.

Az összefüggések vizsgálata során a T-C és az LDL-C, a T-C és az apoB-100, az LDL-C és az apoB-100 között szignifikáns pozitív összefüggés volt kimutatható; a HDL-C és a TG között szignifikáns negatív, a HDL-C és az apoA-I között szignifikáns pozitív összefüggés adódott; a BMI és az INS, a BMI és a HOMA-IR között ugyancsak szignifikáns pozitív összefüggés volt észlelhető.

Az atherogenesis folyamatában szerepet játszó, a HDL működésével összefüggő paraméterek vizsgálata során nyert eredményeket a normális és a csökkent HDL-C szintekkel rendelkező elhízott gyermekek csoportjaiban hasonlítottuk össze. A PON1, ARYL, LCAT és CETP aktivitásokban a két alcsoport 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.

Az atherogenesis paraméterei közötti összefüggések 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 ( $p < 0,05$ )

A eredmények alapján megállapítható, hogy a vizsgált gyermekek csoportját az emelkedett TG és csökkent HDL-C értékekben megnyilvánuló atherogen dyslipidaemia jelentős aránya jellemzi, emellett az esetek többségében emelkedett hyperinsulinaemia és HOMA-IR érték észlelhető. A HDL működésével összefüggő faktorok és az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia eredményei között szignifikáns összefüggést nem volt kimutatható, a vizsgált faktorok eredményei összességében a dyslipidaemia komplex hatására utalnak, s a csökkent HDL-C szint ennek jelzőjének tekinthető.

### **4.3. Az acanthosis nigricans klinikai jelentősége gyermek- és serdülőkori elhízásban**

Az AN a gyermekkori elhízásban is gyakran észlelhető. Számos vizsgálat eredményei szerint az AN jelenléte esetén inzulinrezisztencia fennállásával számolhatunk. Emiatt az AN-t az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia fizikális markerének s egyben a 2TDM kialakulása rizikó tényezőjének tartják. Vizsgáltuk ezért egyszerű és AN-szal társult elhízásban az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia valamint a szénhidrát és a lipoprotein anyagcsere paramétereinek alakulását.

#### **4.3.1. A szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere eredményei az AN jelenléte illetve hiánya szerint a 4.2.2. pontban ismertetett vizsgálatban**

A vizsgált 37 gyermek közül 19 gyermek esetében egyszerű elhízás állt fenn, 18 esetében pedig az elhízáshoz AN is társult. A két csoportban összehasonlítottuk a vizsgált paraméterek kóros értékeinek gyakoriságát a két csoportban.

A szénhidrát-anyagcsere paramétereinek kóros értékeinek arányainak 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 arányainak különbsége viszont nem bizonyult szignifikánsnak. A lipoprotein-anyagcsere paramétereinek kóros értékeinek gyakoriságát összehasonlítva pedig kiderült, hogy az AN-szal társult elhízásban a csökkent HDL-C értékek és az emelkedett TG értékek szignifikánsan gyakoribbak voltak ( $p < 0,05$  illetve  $p < 0,01$ ), mint az egyszerű elhízásban (7/18 vs. 2/19 illetve 6/18 vs. 0/19).

#### **4.3.2. A szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek vizsgálata egyszerű és AN-szal társuló elhízásban gyermek és serdülőkorban**

Összesen 113 elhízott gyermek vizsgálatára került sor. Közülük 56 esetében egyszerű elhízást diagnosztizáltunk, 57 gyermek esetében pedig az elhízás mellett AN fennállását is megállapítottuk. A vizsgált gyermekek között a lányok száma 57, a fiúk száma 56 volt. Az egyszerű elhízás miatt vizsgált gyermekek életkora  $13,2 \pm 2,2$  év, BMI értékük  $31,9 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>,



az AN-szal társult elhízással rendelkező gyermekek életkora  $12,8 \pm 2,5$  év, BMI értéke pedig  $33,5 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> volt. A vizsgáltak életkora és BMI értéke nem csak a két vizsgált csoportban, de nemek szerint sem különbözött.

Az OGTT során a vércukor koncentrációk és inzulinértékek meghatározása céljából a 0., a 30., a 60., 90. és a 120. percben került sor vérvételre. A glükóz és inzulin változások jellemzésére kiszámoltuk a  $\Sigma VC$  és a  $\Sigma INS$  értékeket is. Az éhomi vércukor- és inzulin koncentrációkból az inzulinrezisztencia megítélésére kiszámoltuk a HOMA-IR értékeket. Emellett kalkuláltuk a kvantitatív inzulinérzékenységi indexet (QUICKI) és a Matsuda-féle inzulinérzékenységi indexet is. Az éhomi vérmintákból meghatároztuk továbbá a T-C, a TG, a HDL-C koncentrációját és kiszámítottuk az LDL-C szintjét.

Az éhomi és a 120 perces vércukorértékek átlagai viszont mindkét csoportban a normál zónába estek. A 120. perces inzulinértékek és az összinzulinértékek az AN-szal társult elhízásban szignifikánsan magasabbak voltak, mint az egyszerű elhízásban ( $p < 0,01$ , mindkét esetben). IFG a gyermekek 3,5 illetve 5,2%-ában volt kimutatható a WHO illetve az ADA/IDF kritériuma szerint, az IGT gyakorisága 15,9%-nak adódott, 2TDM egy esetben fordult elő. A vizsgált csoportban a 0'INS 73%-ban, a 120'INS 89%-ban bizonyult kórosnak. A HOMA-IR 84%-ban volt emelkedett. A kóros értékek gyakoriságában az AN jelenléte vagy hiánya szerint szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A kóros HOMA-IR kifejezett AN (Burke 4 fokozat) esetén gyakoribb volt, mint az enyhébb formában (Burke 1-3 fokozat). Az ISI azonban szignifikánsan kisebb volt az AN-szal társult elhízásban, mint az egyszerű obezitásban ( $p < 0,05$ ). A HOMA-IR, a QUICKI és az ISI értékek között szignifikáns összefüggés volt kimutatható.

Az AN társulása esetén a TG szint nagyobb, a HDL-C szint kisebbnek bizonyult ( $p < 0,05$  illetve  $p < 0,01$ ). A vizsgált csoportban a T-C 23%-ban, a LDL-C 21%-ban, a TG 25,6%-ban volt emelkedett, a HDL-C pedig 38%-ban csökkent. Az emelkedett TG és a csökkent HDL-C szinttel bírók aránya az AN jelenléte esetén gyakoribb volt ( $p < 0,05$ , mindkét esetben).

A korreláció analízis során a HOMA-IR szignifikáns pozitív összefüggést mutatott a 120'INS-nal ( $p < 0,05$ ), a  $\Sigma INS$ -nal ( $p < 0,05$ ) ugyanúgy, mint a 120'VC-ral ( $p < 0,0001$ ) és a  $\Sigma VC$ -ral ( $p < 0,0001$ ). A lipoprotein-anyagcsere paraméterei közül a T-C és a TG szignifikáns pozitív ( $p < 0,05$  illetve  $p < 0,0001$ ), a HDL-C pedig szignifikáns negatív ( $p < 0,05$ ) összefüggést mutatott a HOMA-IR értékkel. Vizsgáltuk az inzulinválasz és az inzulinrezisztencia paramétereinek (120'INS,  $\Sigma INS$ , HOMA-IR,  $1/QUICKI$ ,  $1/ISI$ ) összefüggését a vércukorválasz (120'VC,  $\Sigma VC$ ) és az atherogen dyslipidaemia (TG, HDL-C) paramétereivel, többszörös lineáris regresszió alkalmazásával. Az inzulinválasz és az inzulinrezisztencia

paramétereinek mindegyike szignifikáns összefüggést mutatott a vércukorválasz paramétereivel. Az atherogen dyslipidaemia paramétereinek közül a TG szignifikáns pozitív összefüggését mutattuk ki az inzulinválasz és az inzulinrezisztencia minden paramétereivel, a HDL-C azonban csak a  $\Sigma$ INS-nal és az 1/ISI-vel mutatott szignifikáns negatív összefüggést (p értékek:  $<0,05$  -  $<0,0001$ ).

## **5. Az eredmények megbeszélése**

### **5.1. A szénhidrát-anyagcsere eltérései gyermekkori elhízásban**

Serdülőkorú elhízott gyermekek szénhidrát-anyagcserejének tanulmányozására először a szakrendelés keretei között is kivitelezhető módszert, az éhomi vércukor- és inzulinkoncentrációk meghatározását és a HOMA-IR elemzés elvégzését választottuk. A módszer alkalmazásával egyrészt megítélhető az IFG előfordulása, másrészt az éhomi vércukor- és inzulinkoncentrációk alapján következtethetünk az inzulinrezisztencia és az inzulinválasztás mértékére.

Vizsgálat során IFG egy esetben sem volt kimutatható. A normális ÉVC értékekkel szemben a vizsgáltak inzulinkoncentrációja és HOMA-IR értéke egyaránt az esetek 80%-ában emelkedett volt, az inzulinválasztás növekedése pedig a HOMA-BCF értékek alapján az esetek 90%-ában volt kimutatható. Az eredményeink is alátámasztják, hogy a glükoreguláció zavara kialakulásának első szakaszában az inzulinrezisztenciát a béta-sejtek hyperszekréciója, a hyperinsulinaemia kompenzálja.

Az alkalmazott módszer azonban az IGT előfordulásáról nem tájékoztat. Az OGTT végzése viszont a glükoreguláció zavarairól (IGT, IFG) és a 2TDM információt ad, a HOMA-IR együttes elvégzésével pedig komplex megközelítést biztosít.

Vizsgálatunkban, melyben a glükoreguláció zavarainak és a 2TDM előfordulását mértük fel, az elhízott gyermekek több mint háromnegyed részében (78%-ában) a HOMA-IR index eredményei alapján inzulinrezisztencia volt kimutatható. A vizsgáltak 70%-ában emellett bazális hyperinsulinaemia, 88%-ban pedig reaktív hyperinsulinaemia (120'INS) volt észlelhető.

Az inzulinrezisztencia, a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia magas arányával szemben a glükoreguláció zavarainak gyakorisága lényegesen kisebb volt. Az IFG aránya, az éhomi vércukor-szinteket a WHO kritériumai alapján minősítve, mindössze 1,2%-nak adódott, IGT pedig 13,6%-ban volt észlelhető. Ezek az arányok egy hazai tanulmány és saját korábbi vizsgálatunk eredményeivel összhangban vannak, bár az IGT gyakoriságát gyermek és

serdülőkori elhízásban több szerző 20%-t meghaladó arányban adja meg. Az a tény, hogy a glükoreguláció zavarai lényegesen ritkábban észlelhetők, mint az inzulinrezisztencia valamint a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia, amellel szól, hogy gyermekkori elhízásban az inzulinrezisztencia hyperinsulinaemiával történő kompenzációja az esetek többségében „sikeresnek” bizonyul.

Vizsgálatunk során a 2TDM diagnózisa a bevont elhízott gyermekek körében 2,4%-ban volt felállítható. Az eddigi hazai vizsgálatok a 2TDM gyakoriságát gyermekkori elhízásban 1-2%-ban adták meg. Európai tanulmányok is hasonló arányról számolnak be, míg elhízott amerikai serdülőkben 4%-os gyakoriságot írtak le.

Kérdésként merült fel, hogy a glükoreguláció egyes zavaraiiban milyen gyakran mutatható ki az inzulinrezisztencia valamint a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia. Az IFG észlelésekor, akár a WHO, akár pedig az ADA/IDF értékelési kritériumát vettük figyelembe, a HOMA-IR érték és a reaktív inzulin szint minden vizsgált esetben emelkedettnek bizonyult, s ugyanez volt észlelhető a 2TDM-ban is. Ezzel szemben az IGT-vel rendelkező gyermekek nem mindegyikének volt emelkedett a HOMA-IR értéke (34 esetből csak 24 esetben), míg a 120'INS minden esetben emelkedettnek bizonyult. Ezek az eredmények egyrészt arra utalnak, hogy a reaktív hyperinsulinaemia a glükoreguláció zavarainak érzékeny jelzője, másrészt az IFG és az IGT eltérő természetét támasztják alá. Ismert, hogy az IFG esetében már csökken az inzulinválasztás korai fázisa és a májban fokozott a glükogénolízis, addig az IGT-ben a vázizomzat inzulinrezisztenciája és a zsírszövet fokozott FFA termelése jellemző.

Vizsgáltuk továbbá a 0'VC kategóriákba és a 120'VC kategóriákba tartozók számának összefüggését is. Kiderült, hogy a 0'VC és a 120'VC kategóriákba tartozók megoszlása között, akár a WHO, akár az ADA/IDF kritériumát alkalmaztuk az IFG megítélésére, szignifikáns összefüggés volt kimutatható. Ugyanakkor az IGT gyakorisága lényegesen nagyobb volt, mint az IFG gyakorisága: a WHO kritérium alkalmazása esetén tizenegyszer, az ADA/IDF kritérium alkalmazása esetén pedig több mint háromszor, vagyis az IGT esetek többségének az éhomi vércukor értéke normális volt. Ebből következik, hogy az OGTT 120 perces értékének vizsgálata jóval érzékenyebb módszer a glükoreguláció zavarainak kimutatására, mint az éhomi vércukorszint mérése, még akkor is, ha a szigorúbb IFG határértéket alkalmazzuk. Ezt a tényt gyermekkori elhízásban a glükoreguláció zavarának vizsgálata során feltétlenül figyelembe kell venni: a glükoreguláció zavarainak kimutatására és a 2TDM szűrésére az OGTT egy lépésben történő elvégzése javasolt.

Az IFG alkalmazhatóságát bírálva már korábban felmerült, hogy a normális éhomi vércukor 6,0 mmol/l határértéke nem eléggé érzékeny. Az ADA az 5,6 mmol/l határértéket javasolta és

ezt szerepelteti az IDF is a metabolikus szindróma új diagnosztikus kritériumrendszerében. Vizsgálatunkban ezen értékelési kritérium alapján az IFG gyakorisága már 4,4%-nak adódott. Ez az arány ugyan meghaladja a WHO értékelési kritériuma alapján kapott IFG prevalenciát, lényegesen alatta marad azonban az IGT gyakoriságának. Az IFG megállapítására mégis-összhangban az IDF metabolikus szindróma kritériumrendszerével - az 5,6 mmol/l határérték tűnik alkalmasabbnak.

## **5.2. A lipoprotein-anyagcsere eltérései és az atherogenesis egyes faktorai gyermek- és serdülőkori elhízásban**

A dyslipidaemiák szerepe az atherosclerosis folyamatában közismert, s elfogadott, hogy az atherosclerosis folyamata már a gyermekkorban elkezdődhet. E tények indokolták a lipoprotein-anyagcsere vizsgálatát gyermekkori elhízásban.

A lipoprotein-anyagcsere paraméterei kóros értékeinek gyakorisága a bemutatott vizsgálatokban változatosan alakult. A változó gyakorisági arányok a vizsgált csoportok különbözőségéből adódhatnak. Kiemelhető azonban, hogy az eltéréseknek az ún. atherogen dyslipidaemiának megfelelő konstellációja a vizsgálatokban a gyermekek jelentős hányadában fordult elő. Egy korábbi vizsgálatunkban is elhízott gyermekekben az atherogen dyslipidaemia jelentős arányát (18%) észleltük. Az atherogen dyslipidaemia kialakulása bonyolult folyamatok kölcsönhatásának eredménye. A történésekben az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia szerepét meghatározónak tartják. Az ismertetett vizsgálatokban a bazális hyperinsulinaemia aránya 73% és 86% közötti volt, a reaktív hyperinsulinaemia 89%-ban fordult elő, az emelkedett HOMA-IR pedig 78-84%-ban volt észlelhető. Mindemellett az első két vizsgálatunkban a TG és a HDL-C szintek összefüggése az INS és a HOMA-IR értékekkel nem bizonyult szignifikánsnak. A nagyobb esetszámú harmadik vizsgálatban azonban a HOMA-IR érték a lipoprotein-anyagcsere paraméterei közül a T-C, a TG koncentrációkkal szignifikáns pozitív, a HDL-C szintekkel pedig szignifikáns negatív összefüggést mutatott. Emellett a TG szignifikáns pozitív összefüggést mutatott az inzulinválasz és az inzulinrezisztencia minden paramétereivel, a HDL-C pedig ezek közül a  $\Sigma$ INS-nal és az 1/ISI-vel mutatott szignifikáns negatív összefüggést. Korábban, ugyancsak inzulinrezisztenciával és hyperinsulinaemiával jellemzett elhízott gyermek-csoportban az inzulin és TG szintek között szignifikáns pozitív összefüggést találtunk. Emellett a TG és a HDL-C eredmények között szignifikáns negatív összefüggés volt észlelhető.

A 4.2. pontban ismertetett vizsgálatok során apoA-I és apo100-B meghatározás is történt. A vizsgálatokban az apoB-100 koncentrációk átlagértéke normálisnak adódott, az emelkedett

értékek aránya az emelkedett LDL-C értékek gyakoriságával összhangban volt. Ugyancsak normálisnak adódott az apoA koncentrációk átlagértéke is, az csökkent értékek aránya a csökkent HDL-C értékek gyakoriságával összhangban alakult. A Lp(a) szintjét is vizsgáltuk az elhízott gyermekekben, s az esetek 30%-ban emelkedett Lp(a) szint volt észlelhető. Az Lp(a) koncentrációk és az egyéb vizsgált paraméterek között szignifikáns összefüggés nem volt kimutatható. Ez összhangzó azzal, hogy a Lp(a)-szint döntően genetikailag meghatározott.

Az atherogen dyslipidaemia kialakulásával károsodást szenvednek a HDL funkciói. A HDL-nek meghatározóan fontos szerepe van a reverz koleszterin-transzportban, fontos funkciója, hogy a HDL-hez kötött enzimek csökkentik az oxidált LDL képződését és felhalmozódását, a HDL emellett csökkenti az adhéziós faktorok oxidált LDL hatására bekövetkező fokozott képződését. Mindezek miatt vizsgáltuk a HDL működésével összefüggő atherogen faktorok alakulását gyermekkori elhízásban.

Az inzulinrezisztencia, a hyperinsulinaemia mértéke és a HDL szintek, továbbá a HDL működésével összefüggő faktorok aktivitása (PON1, ARYL, CETP), vagy szérumszintje (ICAM-1, VCAM-1) között szignifikáns összefüggés nem volt kimutatható. Nem volt különbség ezen paraméterekben az egyszerű elhízással és az AN-szal társult elhízással rendelkező gyermekek alcsoportjai között sem. Ezt magyarázhatja, hogy a két csoportban a HOMA-IR és az IRI értékek 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 enzimek (PON1, ARYL, LCAT) aktivitásában a két alcsoport között szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A csökkent HDL-C szinttel rendelkező elhízott gyermekek esetében az ICAM-1 szérum koncentrációja szignifikánsan nagyobb volt, mint a normális HDL-C szintekkel rendelkezők alcsoportjában. Hasonló tendencia volt észlelhető a 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. Elhízott gyermekek nagyobb létszámú csoportjában mások az inzulinrezisztencia és az ICAM-1 koncentrációk között szignifikáns összefüggést mutattak ki. Kiemeljük még, hogy 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. Metabolikus szindrómával rendelkező elhízottakban emelkedett CETP koncentrációt észleltek, s ez összefüggést mutatott a HDL-C szint csökkenésével. Figyelemre

érdeemes még, hogy vizsgálatunkban a CETP aktivitások és a VCAM-1 koncentrációk között szignifikáns pozitív összefüggés volt észlelhető, ami közös befolyásoló tényező(k)re utalhat. A HDL működésével összefüggő atherogen faktorok vizsgálati eredményei elhízott gyermekek normális és csökkent HDL-C szinttel rendelkező csoportjaiban, 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 ezen komplex történések jelzője.

### **5.3. Az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia szerepe a szénhidrát- és lipoprotein-anyagszere eltéréseinek kialakulásában.**

Mára általánosan elfogadott, hogy az elhízásban észlelhető másodlagos anyagszere eltérések kialakulásában az inzulinrezisztencia és a kompenzáló hyperinsulinaemia meghatározó szerepet játszik. A gyermekkori elhízásban végzett vizsgálatok eredményei szerint is az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia lehet a kapocs az elhízás valamint a szénhidrát-anyagszerezavar, a dyslipidaemia és a hypertonia között, s ily módon alapvető tényezője a metabolikus szindróma kialakulásának.

Munkánk során az inzulinrezisztencia becslésére a HOMA-IR vizsgálatot végeztük el, s az inzulinrezisztencia mértékét a HOMA-IR index kiszámításával jellemeztük. Emellett az egyik vizsgálatunkban az ún. kvantitatív inzulinérzékenységi indexet (QUICKI) és a Matsuda féle inzulinérzékenységi indexet (ISI) is meghatároztuk. Bár az euglycaemiás-hyperinsulinaemiás clamp-technikát tartják az inzulinrezisztencia/érzékenység vizsgálata arany standardjának, számos validációs tanulmány szoros korrelációt mutatott ki a HOMA-IR vizsgálatok és a clamp-technika alkalmazásával nyert eredmények között. Emiatt a gyermekkori elhízásban a HOMA-IR módszert széleskörűen alkalmazzák. Vizsgálatunkban a HOMA-IR, a QUICKI és az ISI eredményei között erős szignifikáns összefüggést találtunk.

Az elhízott gyermekek hyperinsulinaemiájának megítélésére nemcsak 0'INS értéket vettük figyelembe, hanem az OGTT végzése során a 120'INS meghatározást is elvégeztük, illetve az egyik vizsgálatban a  $\Sigma$ INS meghatározására is sor került. Utóbbi két paraméter a reaktív hyperinsulinaemia megítélését teszi lehetővé. Első vizsgálatunkban az éhomi INS és VC értékekből kalkuláltuk a béta-sejtek inzulinszekrécióra utaló HOMA-BCF értékeket is.

Vizsgálatainkban a HOMA-IR értékek az esetek túlnyomó részében emelkedettek voltak. Bazális hyperinsulinaemia hasonló arányban volt észlelhető, a reaktív hyperinsulinaemiát pedig még nagyobb arányban tudtunk kimutatni. Ezzel szemben az glükoreguláció zavarait csak a vizsgáltak kisebb hányadában észleltük, s a patogenetikai folyamat még csak néhány esetben jutott el a 2TDM stádiumáig. A glükoreguláció zavarainak fennállása már a 2TDM

veszélyét jelenti, a kórfejlődés ezen szakaszában azonban a diabetes kialakulása az inzulinrezisztenciát csökkentő adekvát intervencióval még megelőzhető.

Az inzulinrezisztencia a szérum inzulin- és glükózsztint reaktív emelkedésével jár együtt az OGTT során: szignifikáns pozitív korreláció volt észlelhető a HOMA-IR és a 120'INS illetve  $\Sigma$ INS között, továbbá a HOMA-IR és a 120'VC illetve  $\Sigma$ VC között. Emellett szignifikáns összefüggéseket mutattunk ki a reaktív insulinaemia (120'INS,  $\Sigma$ INS) és a reaktív VC (120'VC,  $\Sigma$ VC) paraméterek között a többszörös lineáris regressziós analízis során. Ismeretes, hogy az inzulinérzékenység és a glükóz adására bekövetkező inzulinválasztás között fennálló összefüggést negatív feedback regulálja, s ezt a hyperbolikus összefüggést glükóz diszpozíciós index (DI) megjelöléssel illetik. A DI csökkenése, a „glükóz tolerancia hyperbolikus törvénye” alapján, az IGT bekövetkeztéhez, alkalmanként a 2TDM kialakulásához.

Itt térünk ki az inzulinérzékenység átmeneti csökkenésének és a hyperinsulinaemia fokozódásának kérdésére a pubertásban. Elhízott serdülőkben végzett vizsgálatunkban a pubertás T4 stádiumában a HOMA-IR értékek szignifikánsan meghaladták a többi stádium értékeit. Ugyanakkor az emelkedett HOMA-IR értékek gyakoriságában a pubertás stádiumai között szignifikáns különbség nem volt kimutatható. Eredményeinket megerősíti egy nagyobb tanulmány, mely elhízott gyermekek vizsgálata során a serdülés T4 stádiumában találta legkifejezettebbnek az inzulinrezisztenciát, ami az elhízás mértékétől függetlenül bizonyult. A pubertásban az inzulinrezisztencia kialakulásában nem a nemi hormonok emelkedett szintje, hanem a növekedési hormon elválasztásának a fokozódása játszik döntő szerepet.

Az elhízás és a dyslipidaemia összefüggése a gyermekkorban is széleskörűen dokumentált, s az összefüggésben az inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia meghatározó szerepét vetik fel. A vizsgálatainkba bevont elhízott gyermekekben a lipoprotein-anyagcsere eltérései közül a TG emelkedésével és a HDL-C szint csökkenésével jellemezhető atherogen dyslipidaemia számottevő gyakorisága volt észlelhető. Számos mechanizmus ismert, melyek révén az inzulinrezisztencia az atherogen dyslipidaemia kialakulását segíti elő; ezek közül itt a hepatis VLDL szintézis növelését, a LPL aktivitás csökkentését és a HDL-C degradáció fokozódását emeljük ki. Vizsgálatunkban szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a HOMA-IR értékek és a T-C illetve a TG szintek között, és szignifikáns negatív korrelációt a HOMA-IR értékek és HDL-C koncentrációk között. Ez, irodalmi adatokkal összhangban, igazolja az inzulinrezisztencia meghatározó szerepét az atherogen dyslipidaemia kialakulásában. Az atherogen dyslipidaemia kialakulásában a reaktív hyperinsulinamia szerepét is szükséges kiemelni. Vizsgálatunkban szignifikáns pozitív összefüggés volt észlelhető a TG és a 120'INS

illetve a  $\Sigma$ INS között és szignifikáns negatív összefüggés volt kimutatható a HDL-C és a  $\Sigma$ INS között a többszörös lineáris regressziós analízis során.

A HDL működésével összefüggő atherogen faktorok vizsgálata során gyermekkori elhízásban az inzulinrezisztencia, a hyperinsulinaemia mértéke és a HDL szintek, továbbá a HDL működésével összefüggő faktorok aktivitása (PON1, ARYL, CETP) vagy szérumszintje (ICAM-1, VCAM-1) között szignifikáns összefüggés nem volt kimutatható. A kóros HDL-C szinttel rendelkező elhízott gyermekek alcsoportjaiban a HDL működéssel összefüggő faktorok eredményeiben azonban több eltérést is ki tudunk mutatni: az ICAM-1 koncentrációk szignifikáns emelkedése, a VCAM-1 koncentrációk és a CETP aktivitás emelkedő tendenciája, az ICAM-1 koncentrációk szignifikáns negatív összefüggése a PON1 aktivitással, VCAM-1 koncentrációk szignifikáns negatív összefüggése a CETP aktivitással. Mindezek arra utalnak, hogy ugyan az inzulinrezisztencia direkt összefüggése a HDL működésével kapcsolatos atherogen faktorok aktivitásáva/szérum szintjével nem volt kimutatható, az atherogen dyslipidaemia befolyásoló hatása azonban több ponton igazolható volt.

#### **5. 4. Az acanthosis nigricans klinikai jelentősége gyermek- és serdülőkori elhízásban**

A gyermekkori elhízást, az elhízásban észlelhető inzulinrezisztencia miatt, a gyermekkori 2TDM rizikó tényezőjének tartják. Az AN viszonylag gyakran társul gyermekkori elhízással. Egyes etnikai csoportokban különösen gyakran észlelhető, és a 2TDM-ban szenvedő elhízott gyermekek jelentős hányadában AN mutatható ki. Irodalmi adatok szerint az elhízás és az AN együttes előfordulása esetén az inzulinrezisztencia fennállása valószínű. Mindezek miatt az AN a 2TDM rizikó tényezőjének és az inzulinrezisztencia fizikális markerének tekinthető.

Munkánk során gyermekkori egyszerű és AN-szal társult elhízásban vizsgáltuk az inzulinrezisztencia előfordulását, a hyperinsulinaemia fennállásának megítélésére pedig a bazális inzulinszint mellett az OGTT során mért inzulinkoncentrációkat is figyelembe vettük.

A vizsgált gyermekek közel 85%-ában a HOMA-IR érték inzulinrezisztencia fennállását jelezte, a bazális inzulinszint a vizsgáltak 73%-ában, a 2 órás inzulinszint pedig 90%-ában bizonyult emelkedettnek. Eszerint a vizsgált gyermekek többségében az inzulinrezisztenciát kompenzáló hyperinsulinaemia kíséri. Az éhomi vércukorérték emelkedése már a vizsgáltak 5,2%-ában már IFG fennállását bizonyította, az OGTT során pedig vizsgáltak 15,6%-ában IGT fennállása igazolódott. A T-C és az LDL-C szint az esetek több mint 20%-ában emelkedett volt. Az emelkedett TG szinttel rendelkezők aránya 25%-nak, a csökkent HDL-C szinttel bíróké 40%-ának adódott. Az inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia és a lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek az összefüggését mutatja, hogy a HOMA-IR értékek, a T-C és a TG



között szignifikáns pozitív, a HOMA-IR értékek és a HDL-C között pedig szignifikáns negatív korreláció volt kimutatható.

Munkánk során vizsgáltuk, hogy van-e különbség az egyszerű elhízás és az AN-szal társult elhízás csoportjaiban kapott eredmények között.

A szénhidrát-anyagcsere paramétereiben kimutatható különbségeket vizsgálva kitűnt, hogy a 120'INS és az  $\Sigma$ INS az AN-szal társult elhízásban szignifikánsan magasabbak voltak, mint az egyszerű elhízásban. A bazális és a reaktív hyperinsulinaemia, az IFG és az IGT, továbbá a kóros HOMA-IR értékek aránya az AN jelenléte esetén rendre magasabb volt, azonban az egyszerű és az AN-szal társult elhízás csoportjai között szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A kifejezett (4. fokozatú) AN-szal rendelkező gyermek mindegyike esetében kóros HOMA-IR érték volt észlelhető. Eredményeink összességében amellet szólnak, hogy gyermekkori elhízásban a kifejezett AN jelenléte esetén inkább számíthatunk az inzulinrezisztencia fennállására.

A lipoprotein-anyagcsere vizsgálati eredményeinek elemzése az AN jelenléte esetén a TG koncentrációk szignifikánsan nagyobbak, a HDL-C koncentrációk kisebbek voltak, mint az egyszerű elhízás eseteiben. Emellett az AN-szal rendelkezők csoportjában az emelkedett TG és a csökkent HDL-C szint szignifikánsan gyakrabban volt észlelhető, mint az egyszerű elhízásban. A 4.2.1 pontban bemutatott vizsgálatunkban is hasonló eredményeket kaptunk. Az eredmények szerint az AN észlelése esetén gyermekkori elhízásban az atherogen dyslipidaemia nagyobb valószínűségével számolhatunk.

Összefoglalóan megállapítható, hogy a gyermekkori elhízásban a kifejezett AN jelenléte esetén az inzulinrezisztencia gyakorisága nagyobb, a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere eltéréseire inkább számíthatunk. A kifejezett AN jelenlétét a gyermekkori elhízásban az inzulinrezisztencia fizikális markerének tekinthetjük.

## 6. Az értekezés megállapításainak összefoglalása

- Az elhízott serdülőkben a normális éhomi vércukorértékek mellett észlelt inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia alapvetően az elhízás következménye, a kialakulásukhoz azonban a pubertást jellemző átmeneti hyperinsulinaemia és inzulinrezisztencia is hozzájárul.
- A glükoreguláció zavarai: az IFG és az IGT és a 2TDM gyermekkori elhízásban észlelt gyakoriságára vonatkozó eredményeink más európai tanulmányok eredményeivel összhangban vannak.
- A glükoreguláció zavarai és a 2TDM, továbbá az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia gyakoriságának összevetése azt mutatja, hogy a gyermekkori elhízásban az inzulinrezisztencia hyperinsulinaemiával történő kompenzációja az esetek többségében sikeres.
- Az inzulinrezisztencia mellett a reaktív hyperinsulinaemia szerepe is meghatározó a glükoreguláció zavarainak kialakulásában.
- Gyermekkori elhízásban a glükoreguláció zavarának megítélésére az IFG kimutatása, még az ADA szigorúbb kritériumát alkalmazva sem elegendő, szükség van az OGTT elvégzésére az IGT kimutatására. Gyermekkori elhízásban a szénhidrát-anyagcsere eltéréseinek kimutatására OGTT végzendő.
- Az elhízott gyermekeket az emelkedett TG és csökkent HDL-C értékekben megnyilvánuló atherogen dyslipidaemia jelentős aránya jellemzi, a gyakori bazális és reaktív hyperinsulinaemia továbbá az emelkedett HOMA-IR érték által jelzett inzulinrezisztencia mellett.
- Gyermekkori elhízásban a kóros apoB-100 és az apoA-I eredmények aránya a lipoprotein-eltérésekkel összhangzó. Az Lp(a) szint emelkedésének az elhízott gyermekekben észlelt magas aránya további vizsgálatot igényel.
- A HDL működésével összefüggő egyes atherogen faktorok vizsgálatának eredményei elhízott gyermekek normális és csökkent HDL-C szinttel rendelkező csoportjaiban eltérően alakultak, többségükben nem különböztek; az inzulinrezisztencia direkt összefüggése ezen atherogen faktorok aktivitásával/szérum szintjével nem volt kimutatható.
- Az atherogen dyslipidaemia befolyásoló hatása azonban több ponton igazolható volt, s az eredmények támogatják azt a felfogást, hogy az atherogen dyslipidaemia komplex

módon van befolyással az atherogenesis folyamatára, s a HDL-C szint csökkenése a komplex történések jelzője.

- Az egyszerű és az AN-szal társult elhízásban az emelkedett HOMA-IR értékek gyakoriságának különbsége vizsgálatunkban nem bizonyult szignifikánsnak, a kóros HOMA-IR aránya azonban kifejezett AN jelenléte esetén gyakoribb, mint az enyhébb formában. A reaktív hyperinsulinaemia mértéke AN társulása esetén nagyobb, mint egyszerű elhízásban.
- Az AN-szal társult elhízásban a HDL-szint szignifikánsan kisebb, a TG szint nagyobb, mint az egyszerű elhízásban. Az emelkedett TG és a csökkent HDL-C szint az AN jelenléte esetén gyakoribb. Az atherogen dyslipidaemiát jellemző csökkent HDL-C értékek és az emelkedett TG értékek gyakorisága az AN-szal társult elhízásban szignifikánsan nagyobb volt, mint az egyszerű elhízásban.
- A HOMA-IR szignifikáns pozitív összefüggést mutatott az OGTT során bekövetkezett glükóz- és az inzulinválasz paramétereivel, továbbá a T-C és a TG értékekkel és negatív összefüggésben állt a HDL-C értékekkel, bizonyítva az inzulinrezisztencia meghatározó szerepét a gyermekkori elhízásban észlelhető anyagcsere következmények kialakulásában.
- A gyermekkori elhízásban kialakuló kifejezett AN az inzulinrezisztencia fizikális markerének tekinthető.

### **Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények**

1. Juhász É, **Felszeghy E**, Ilyés I. A szénhidrát anyagcsere vizsgálata serdülőkorú elhízott gyerekekben. *Diabetologica Hungarica* 2004; 12: 281-286.
2. **Felszeghy E**, Fejes M, Ilyés I. Inzulínrezisztencia és atherogén dyslipidaemia gyermekkori elhízásban. *Metabolizmus* 2005; 3: 28-31.
3. **Felszeghy E**, Juhász É, Káposzta R, Ilyés I. A glükoreguláció zavarai gyermekkori elhízásban, összefüggés az inzulínrezisztenciával és hyperinzulinaemiával. *Metabolizmus* 2008; 6: 234-238.
4. **E Felszeghy**, E Juhasz, R Kaposzta, I Ilyes. Alterations of glucoregulation in childhood obesity – association with insulin resistance and hyperinsulinemia *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21: 847-853. **IF:0,938**
5. Ilyés I, **Felszeghy E**, Váradi Z, Seres I, Paragh Gy. Hyperinsulinaemia /inzulínrezisztencia, atherogén dyslipidaemia és az atherogenesis egyéb faktorai gyermekkori egyszerű és acanthosis nigricans-szal társult elhízásban. *Metabolizmus.* 2009; 7: 106-110.
6. **E Felszeghy**, R Kaposzta, E Juhasz, L Kardos, I Ilyes: Alterations of carbohydrate and lipoprotein metabolism in childhood obesity. Impact of insulin resistance and acanthosis nigricans. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009; 12: 1117-1126. **IF:0,938**

### **Az értekezés témájával összefüggő saját közlemények**

1. Ilyés I, **Felszeghy E**, Oláh A. Az acanthosis nigricans és az inzulínrezisztencia összefüggése gyermekkori elhízásban. *Diabetológia Hungarica* 2002; 10: 197-200.
2. Kosaras É, **Felszeghy E**, Ilyés I. A szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere eltérései gyermekkori elhízásban. *Gyermekgyógyászat* 2003; 54: 20-26.
3. Molnár A, **Felszeghy E**, Oláh A, Ilyés I. A szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere eltérései gyermekkori elhízásban acanthosis nigricans (AN) társulása esetén. *Gyermekgyógyászat* 2003; 54: 501-508.
4. Józsa L, **Felszeghy E**, Gönczi F, Ilyés I. Életmódtábor a gyermekkori elhízás komplex kezelésére. *Egészségtudomány* 2004; 48: 309-318.

5. Ilyés I, **Felszeghy E.** 2-es típusú diabetes mellitus gyermek és serdülőkorban. Gyermekorvos Továbbképzés 2004; 12: 34-39.

#### **Az értekezésben fel nem használt saját közlemények**

1. Nagy B, **Felszeghy E.** Asthmás gyermekek Retaphyllin kezelése. Gyermekgyógyászat 1995; 46: 343-349.
2. **Felszeghy E,** Nagy B. Az idiopathiás pulmonalis haemosiderosis diagnosztikus és terápiás nehézségei négy eset kapcsán. Gyermekgyógyászat 1995; 46: 36-39.
3. **Felszeghy E,** Nábrádi Z, Nagy B, Nemes Z. Pulmonális lymphangiomyomatosis esete 11 éves lánygyermekben. Gyermekgyógyászat 1997; 48: 124-127.
4. Galuska L, **Felszeghy E,** Szakáll Sz, Garai I, Trón L. Spongioblastoma kimutatása különböző nukleáris medicinai módszerekkel. Pediáter 1998; 7: 7-9.
5. Kiss Cs, Szegedi I, Jakab Zs, Kiss M, **Felszeghy E,** Oláh É. Kolónia-stimuláló faktorok alkalmazása másodlagos granulocytopeniás gyermekekben. M Belorv Arch. 1998; 51, 427-432.
6. Nagy B, Varga A, **Felszeghy E.** A bronchoalveoláris mosás jelentősége alsó légúti fertőzések kórismezésében. Gyermekgyógyászat 1999; 50: 79-82.
7. Varga A, Nábrády Z, **Felszeghy E,** Nagy B. Requiem a bronchographiaért két eset kapcsán. Gyermekgyógyászat 1999; 50: 144-149.
8. **Felszeghy E,** Ilyés I, Fazekas K. Pseudohypoparathyroidismus gyermekkori esete. Gyermekgyógyászat 2000; 51: 168-171.
9. Nagy A, **Felszeghy E.** D-penicillaminnal és fototerápiával sikeresen kezelt Rh-isoimmunisatio. Gyermekgyógyászat 2000; 51: 81-83.
10. Ilyés I, Káposzta R, **Felszeghy E,** Nagy B, Nagy E. Autoimmun polyendocrinopátia gyermekkori esete. Gyermekgyógyászat 2000; 51: 375-381.
11. Ilyés I, **Felszeghy E.** Lehetőség a cardiovascularis betegségek megelőzésére? Az intrauterin retardáció késői anyagcsere és endokrin konzekvenciái. Magyar Alapellátási Archívum 2000; 3: 89-93.
12. Ilyés I, **Felszeghy E.** A növekedési hormon (GH) – inzulinszerű növekedési faktor (IGF-I) tengely működésének változása gyermekkori elhízásban. Diabetologica Hungarica 2001; 11: 7-12.
13. **Felszeghy E,** Mogyorósy G, Soós Gy, Bágyi P, Lukács G, Ilyés I. Primer hyperaldoszteronizmus gyermekkori esete. Gyermekgyógyászat 2003; 54: 509-515.
14. Orosz A, **Felszeghy E,** Ilyés I. Bioimpedancia és anyagcsere vizsgálatok gyermekkori elhízásban. Medicus Universalis 2004; 27: 69-72.

15. Juhász É, Majnik É, **Felszeghy E**, Ilyés I, Rácz K. PROP1 mutáció következtében létrejött multiplex hypophysishormon-hiány. *Gyermekgyógyászat* 2005; 56: 570-574.
16. Juhász É, **Felszeghy E**, Ilyés I. A hashitoxicosisról gyermek- és serdülőkorban. *Gyermekgyógyászat* 2006; 57: 478-481.
17. Szima S, **Felszeghy E**, Lenkey Á, Ilyés I. A juvenilis lymphocytas thyreoiditis (JTCL) felismerése és gondozása. *Gyermekgyógyászat* 2006; 57: 432-439.

#### **Lektorált folyóiratban megjelent poszter absztraktok**

1. Ilyés I, **Felszeghy E**, Molnár A, Jancsó Z. Insulin resistance, alterations of carbohydrate and lipoprotein metabolism in children with obesity and acanthosis nigricans, 42<sup>nd</sup> Annual meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE), Ljubjana, Slovenia, 18-21. September. 2003, *Horm Res.* 2003; 60(S2): 94
2. Erhardt É, Csernus K, **Felszeghy E**, Ilyés I, Molnár D. Impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in obese children. 12th European Congress on Obesity, Helsinki, Finland, 29 May-1 June. 2003, *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(S1): 24.
3. Csernus K, Erhardt É, **Felszeghy E**, Ilyés I, Molnár D. The prevalence of disorders of carbohydrate metabolism in clinically healthy obese children. 13th European Childhood Obesity Group Workshop, Tenuta Moreno, Mesagne (BR), Italy, 25-27. Sept. 2003, *Int J Obes.* 2003; 27(S1): 78.
4. **E Felszeghy**, J Jakkel, Z Jancso, I Ilyes. Insulin resistance, alteration of carbohydrate and lipoprotein metabolism in simple obesity and obesity with acanthosis nigricans in childhood, 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the LWESPE ([Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society](#))/ESPE, Lyon, *Horm Res.* 2005; 64(S1): 273.
5. **E Felszeghy**, J Jakkel, Z Jancso, I Ilyes. Insulin resistance, alteration of carbohydrate and lipoprotein metabolism in childhood simple obesity and obesity with acanthosis nigricans, 5<sup>th</sup> ECACN Meeting, 28-29 october 2005 in Budapest, *J Am Coll Nutr.* 2006; 25(N1): 78.
6. **E Felszeghy**, I Ilyes. Alteration of glucoregulation in childhood obesity, relation to insulin resistance and hyperinsulinemia, 45<sup>th</sup> Annual meeting of the ESPE, Rotterdam, *Horm Res.* 2006; 65(S4): 83.
7. **E Felszeghy**, Z. Varadi, I Ilyes, Gy Paragh. Insulin resistance, atherogenic dyslipidaemia, and other atherogenic factors in simple obesity and obesity with acanthosis nigricans (AN) in childhood, 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the ESPE, *Horm Res.* 2007; 68(S1): 134.
8. I Ilyes, **E Felszeghy**, Z Varadi, I Seres, Gy Paragh. Insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, and other atherogenic factors in simple obesity and obesity with acanthosis nigricans (AN) in childhood, European Congress of Endocrinology, Berlin, 3-7 May, 2008, *Endocrine Abstracts*, 2008; 16: 497.

9. M F Hartmann, **E Felszeghy**, S Wudy. Diagnostic potential of GC/MS urine steroid profiling in the diagnosis of CAH due to 21-OH deficiency in neonates and infants, European Congress of Endocrinology, Berlin, 3-7 May, 2008, Endocrine Abstracts 2008; 16: 20.
10. F Péter, A Luczay, E Sólyom, B Gellén, T Niederland, **E Felszeghy**, L Ságodi, J Sólyom, Á Muzsnai. Growth hormone deficient children born small-for-gestational-age need higher than replacement dose of hGH for successful treatment, European Congress of Endocrinology, Berlin, 3-7 May, 2008, Endocrine Abstracts 2008; 16: 584.

#### **Nemzetközi kongresszuson tartott előadások**

1. **E. Felszeghy**, A Molnar, A Olah, I Ilyes. Alteration of carbohydrate and lipoprotein metabolism in childhood obesity with acanthosis nigricans, MESPE 2003 Kőszeg
2. **E Felszeghy**, A Molnar, A Olah, I Ilyes. Alterations in carbohydrate and lipoprotein metabolism in childhood obesity associated with acanthosis nigricans. 6th International Congress on Prevention of Atherosclerosis in Childhood, 26-27.03.2004, Budapest
3. **E Felszeghy**, E Balogh, I Ilyes, A Ujfalusi, E Olah. X chromosome structural abnormalities in a family: the role of fluorescence in situ hybridization (FISH) in the definitive diagnosis, MESPE 2006 Pozsony
4. **E Felszeghy**, M F Hartmann, S Wudy. Diagnostic potential of GC-MS urinary steroid profiling in the diagnosis of CAH due to 21-OH deficiency in neonates and infants - Jubilee meeting of the Hungarian Section for Paediatric Endocrinology (HSPE) (1982-2007) as a Satellite Symposium of the 9th European Congress of Endocrinology Budapest, Hungary – 27. April 2007.
5. **Felszeghy E**, Paragh Gy, Ilyes I. Insulinresistance, atherogen dyslipidemia and other atherogenic factors in simple obesity and obesity with acanthosis nigricans in childhood, 8th ECACN Meeting with the European Association of Paediatric Education (EAPE) about the Prevention, Pathophysiology and Treatment of Premature Chronic Illnesses in Budapest at May 14-15, 2009

## **Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretnék köszönetet mondani intézetvezetőimnek Dr. Oláh Éva professzor asszonynak és dr. Balla György professzor úrnak, hogy lehetővé tették a Ph.D. munka elkészülését, segítő jellegű támogatásával és a szükséges felkészülési idő biztosításával.

Köszönet illeti témavezetőmet Dr. Ilyés István professzor urat, akinek az irányítása, bátorítása és tudományos segítsége nélkül a munka elkészítése nem lett volna megoldható.

A speciális laborvizsgálatok kivitelezéséért köszönettel tartozom az I. Belklinika Dr. Seres Ildikó tanárnő irányítása alatt álló anyagcsere laboratóriumának.

A vizsgálatok kivitelezésében és az anyaggyűjtésben vállalt felbecsülhetetlen szerepéért köszönetet szeretnék mondani minden kedves, a Gyermekklinika Belgyógyászati osztályán és szakrendeléseim dolgozó munkatársamnak.

Végezetül szeretném mindenkinek megköszönni, aki kitartásra buzdított, amikor nem láttam a munka végét.