

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

METABOLIKUS ELTÉRÉSEK GYERMEKKORI ELHÍZÁSBAN

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

Dr. Felszeghy Enikő

Témavezető:

Dr. Ilyés István egyetemi tanár

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2010

Tartalomjegyzék

| | |
|---|----|
| Rövidítések..... | 5 |
| 1. Bevezetés. A gyermekkori elhízás jelentősége. | 7 |
| 1.1. A gyermek- és serdülőkori elhízás gyakorisága és átmenete a felnőttkori formába | 7 |
| 1.2. A szénhidrát-anyagcsere zavarai gyermek- és serdülőkori elhízásban | 9 |
| 1.3. A lipoprotein-anyagcsere eltérései gyermek- és serdülőkori elhízásban | 10 |
| 1.4. Hypertonia gyermek- és serdülőkori elhízásban | 12 |
| 1.5. Metabolikus szindróma gyermek és serdülőkorban | 12 |
| 1.6. Acanthosis nigricans a gyermek- és serdülőkori elhízásban..... | 13 |
| 2. Az értekezés célkitűzései..... | 15 |
| 2.1. A szénhidrát-anyagcsere vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban..... | 15 |
| 2.2. A lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban | 15 |
| 2.3. Az acanthosis nigricans klinikai jelentőségének tanulmányozása gyermek- és serdülőkori elhízásban..... | 16 |
| 3. A vizsgáltak köre és az alkalmazott módszerek..... | 17 |
| 3.1. A vizsgálatba bevont gyermekek | 17 |
| 3.2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek | 17 |
| 3.2.1. Vizsgálatok a fizikális státusz megítélése keretében..... | 17 |
| 3.2.1.1. A testtömeg index (BMI) meghatározása..... | 17 |
| 3.2.1.2. A pubertas stádiumának megítélése | 17 |
| 3.2.1.3. Az acanthosis nigricans minősítése | 17 |
| 3.2.2. A szénhidrát-anyagcsere vizsgálati módszerei..... | 18 |
| 3.2.2.1. Az éhomi vércukorszint mérés és a szérum inzulinkoncentráció meghatározása... 18 | |
| 3.2.2.2. Orális glükóz tolerancia teszt (OGTT)..... | 18 |
| 3.2.2.3. Az inzulinrezisztencia/érzékenység megítélésére alkalmazott módszerek | 18 |
| 3.2.2.4. A szénhidrát-anyagcsere vizsgálati eredményeinek értékelése..... | 19 |
| 3.2.3. A lipoprotein-anyagcsere vizsgálati módszerei..... | 19 |
| 3.2.3.1. A lipoproteinek, triglicerid, apolipoproteinek és a lipoprotein(a) vizsgálatának módszerei | 19 |
| 3.2.3.2. Az atherosclerosis faktorainak vizsgálati módszerei | 20 |
| 3.2.4. A statisztikai elemzés módszerei..... | 20 |

| | | |
|--------|---|----|
| 4. | Az elvégzett vizsgálatok és eredményeik..... | 22 |
| 4.1. | A glükoreguláció zavarainak vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban. Összefüggés az inzulinrezisztenciával és a hyperinsulinaemiával..... | 22 |
| 4.1.1. | Az éhomi vércukorszint, inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia elhízott gyermekekben és serdülőkbén, a pubertás hatása (l. Függelék 1.) | 22 |
| 4.1.2. | A glükoreguláció zavarai gyermek- és serdülőkori elhízásban. Az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia szerepe (Függelék 2. és 3.) | 26 |
| | A vizsgáltak köre és a vizsgálat kivitelezése | 26 |
| 4.2. | A lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek és az atherogenesis egyes faktorainak vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban | 32 |
| 4.2.1. | Atherogen dyslipidaemia, inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia elhízott gyermekekben és serdülőkbén (Függelék 4.)..... | 32 |
| 4.2.2. | Az atherogenesis egyes faktorainak vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban (Függelék 5.) | 34 |
| 4.3.1. | A szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere eredményei az AN jelenléte illetve hiánya szerint a 4.2.2. pontban ismertetett vizsgálatban (Függelék 5.) | 38 |
| 4.3.2. | A szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek vizsgálata egyszerű és AN-szal társuló elhízásban, gyermek- és serdülőkorban (Függelék 6.) | 39 |
| 5. | Az eredmények megbeszélése..... | 46 |
| 5.1. | A szénhidrát-anyagcsere eltérései gyermek- és serdülőkori elhízásban | 46 |
| 5.2. | A lipoprotein-anyagcsere eltérései és az atherogenesis egyes faktorai gyermek- és serdülőkori elhízásban..... | 49 |
| 5.3. | Az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia szerepe a szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek kialakulásában | 53 |
| 5.4. | Az acanthosis nigricans klinikai jelentősége gyermek- és serdülőkori elhízásban | 56 |
| 6. | Az értekezés megállapításainak összefoglalása | 60 |
| 7. | Összefoglalás..... | 62 |
| 8. | Summary | 65 |
| 9. | Irodalomjegyzék..... | 68 |
| 10. | Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények..... | 81 |
| 11. | Az értekezés témájával összefüggő saját közlemények | 81 |
| 12. | Az értekezésben fel nem használt saját közlemények..... | 82 |

| | |
|---|----|
| 13. Lektorált folyóiratban megjelent poszter absztraktok..... | 83 |
| 14. Nemzetközi kongresszuson tartott előadások | 85 |
| Köszönetnyilvánítás | 86 |
| Függelék jegyzéke..... | 87 |

Rövidítések

| | |
|----------|--|
| ADA | American Diabetes Association |
| AN | acanthosis nigricans |
| apoA-I | apoproteinA-I |
| apoB-100 | apoproteinB-100 |
| ARYL | aryleszteráz |
| BMI | body mass index |
| CETP | koleszterinészter transzport protein |
| DI | diszpozíciós index |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay |
| ÉVC | éhomí vércukor |
| FFA | free fatty acid |
| HDL-C | high density lipoprotein koleszterin |
| HOMA-IR | homeostasis model assessment – inzulinrezisztencia |
| HOMA-BFC | homeostasis model assessment – B-cell function |
| ICAM-1 | intercellularis adhéziós molekula |
| IDF | International Diabetes Federation |
| IDL | intermediate density lipoprotein |
| IFG | impaired fasting glucose |
| IGT | impaired glucose tolerance |
| INS | inzulin |
| IOTF | International Obesity Task Force |
| IRI | immunreaktív inzulin |
| IRMA | immunradiometrikus assay |
| ISI | insulin sensitivity index of Matsuda |
| LCAT | lecitin-koleszterin aciltranszfáz |
| LDL-C | low density lipoprotein koleszterin |
| Lp(a) | lipoprotein (a) |
| LPL | lipoprotein lipáz |
| NCEP | National Cholesterol Education Program |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey |

| | |
|--------|--|
| OGTT | orális glükóz tolerancia teszt |
| OS | obesitas simplex |
| OAN | obesitas acanthosis nigricanssal |
| PON1 | paraoxonase |
| PPAR | peroxiszóma-proliferációt aktiváló receptor |
| QUICKI | quantitative insulin sensitivity check index |
| SD | standard deviáció |
| 2TDM | 2es típusú diabetes mellitus |
| T-C | összkoleszterin |
| TG | triglicerid |
| VC | vércukor |
| VCAM-1 | vaszkuláris adhézíós molekula |
| VLDL | very low density lipoprotein |
| WHO | World Health Organization |

1. Bevezetés. A gyermekkori elhízás jelentősége.

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 (1). A gyermekkori elhízás jelentőségét az adja, hogy gyakorisága egyre számottevőbb, már ebben az életszakaszban észlelhetők lehetnek az elhízás anyagcsere-következményei 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 gyermek- és serdülőkori elhízás gyakorisága és átmenete a felnőttkori formába

A gyermek- és serdülőkori elhízás prevalenciája az utóbbi évtizedekben világszerte növekvő tendenciát mutat.

Az Egyesült Államokban ebben az időszakban a túlsúlyos és az elhízott gyermekek aránya fokozatosan és gyors ütemben nőtt. A nemzeti szűrővizsgálat (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES) 1976-80. évi és az 1988-1994. évi vizsgálati eredményeinek összehasonlítása azt mutatta, hogy az elhízottak aránya, akik esetében a BMI érték az életkornak megfelelő 95. percentilis értékét meghaladta, a 6-11 éves gyermekek körében 7,6%-ról 10,9%-ra nőtt, a 12-19 éves serdülők és ifjak körében pedig 5,7%-ról 10,8%-ra emelkedett (2). A túlsúlyosak aránya a 2-5 évesek között 10,4%-ra nőtt, a NHANES II során regisztrált 7,2%-hoz képest. Ez a növekedés a 6-11 évesek között 11,3%-ról 15,3% lett, míg a 12-19 évesek között 10,5%-ról 15,5%-ra nőtt a túlsúlyosak aránya (3). A NHANES 1999-2000 évi és a 2003-2004 évi adatainak összehasonlításából pedig az derült ki, hogy a 95. percentilist meghaladó BMI (body mass index) értékkel rendelkező gyermekek és serdülők aránya 2003-2004-ben 17,1% volt, és az adott időszakban a lányok esetében 13,8%-ról 16%-ra, a fiúk esetében 14 %-ról 18,2%-ra emelkedett (4).

Ez a tendencia Európában is kimutatható volt. Svájcban a 6-12 éves életkorú gyermekek körében a túlsúlyosság és az elhízás gyakorisága húsz év alatt az ötszörösére emelkedett. 1980-ban a vonatkozó arányszámokat a lányok körében 18,9%-nak illetve 5,7%-nak, a fiúk esetében pedig 19,9%-nak illetve 7,4%-nak találták (5). Angliában és Skóciában 1974-ben, 1984-ben és 1994-ben végeztek felmérést a gyermekkori elhízás gyakoriságának

megállapítására. Amíg 1974 és 1984 között csak kismértékű változást észleltek a túlsúlyosság és az elhízás gyakoriságában, addig 1984 és 1994 között a túlsúlyosság az angol fiúk esetében 5,4%-ról 9,0%-ra emelkedett, míg a skót fiúk esetében ez 6,4%-ról 10,0%-ra történő emelkedést jelentett. Ugyanezen időszakban az angol lányok esetében 9,3%-ról 13,5%-ra emelkedett a túlsúlyosak aránya, a skót lányok esetében ez az érték 10,4%-ról 15,8%-ra való emelkedést mutatott (6). A vonatkozó közlemények értékelése alapján Európában 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 értéke pedig fiúk esetében 6,8%, lányok esetében pedig 9,0% volt (7). Hazánkban egy Pécsen végzett felmérés szerint iskolás gyermekek körében a nyolcvanas évek közepén az elhízás gyakorisága a triceps bőrredő mérése alapján 11,8% volt, s a prevalencia érték egy évtized alatt 16,3%-ra emelkedett (8). Az Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet (OÉTI) 2006-ban végzett felmérésének eredményei szerint a BMI kategóriák alapján a magyar középiskolás fiúk 15,9%-a túlsúlyos és 4,1%-a elhízott. Az arány lányok esetében 7,9%-nak illetve 1,9%-nak adódott. A derék-körfogat alapján a vizsgált fiúk 10,5%-a, míg a vizsgált lányok 7,9%-a bizonyult elhízottnak (9).

Magyarország 90 településén 1980-ban és 2005-ben 6,5-18,5 éves fiúk körében végzett két felmérés eredményeit dolgozták fel Mészáros és munkatársai (10). Megállapították, hogy a két vizsgálat között eltelt kettő és fél évtized alatt a túlsúlyos gyermekek aránya 8%-ról 14 %-ra emelkedett, az elhízottak aránya pedig 2%-ról 6%-ra nőtt. A hazai adatok nemzetközi adatokkal történő összevetését nehezíti, hogy a túlsúlyosság és az elhízás megítélésére a nemnek és a kornak megfelelő 90. és 97. BMI percentilis értékek állnak rendelkezésre.

A gyermek- és serdülőkori elhízás felnőttkori formába történő átmenete az esetek jelentős hányadában következik be, különböző közlések szerint az érintettek 25-80%-ában perzisztál (11,12). 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. A 13 éves korukban elhízottak gyakrabban lesznek felnőttkorukra elhízottak, mint akik már a 13 éves életkoruk előtt kövérek voltak (13). A gyermekkori elhízás felnőttkori formába történő átmenetével párhuzamosan az inzulinrezisztencia és a következményei is áthúzódhatnak a felnőttkorra (14). A 13 éves korban észlelt inzulinrezisztencia a 19 éves kori kimutathatóság prediktorának bizonyult, s ezzel összefüggésben valószínűsítette a metabolikus szindróma összetevőinek gyakoribb

előfordulását is (14,15). Mindez amellet szól, hogy a gyermekkori elhízás időben történő eredményes kezelése a felnőttkori kardiovaszkuláris betegségek és a 2TDM megelőzését szolgálja.

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

Az utóbbi időszakban számos vizsgálat bizonyítja, hogy a 2TDM gyakorisága nemcsak a felnőttek körében mutat növekvő tendenciát, hanem 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. Az amerikai indián és az afroamerikai népességben a serdülők 2TDM-ának gyakorisága nagymértékben növekedett (16,17,18). Ezt követően beszámolók jelentek meg Kanadából, Ausztráliából, Új-Zélandból és Japánból is (19). Az első európai eseteket az Egyesült Királyságból közölték (20,21).

Korábban a diabeteses gyermekek csupán 1-4%-a tartozott a 2TDM csoportjába, ma ez az arány lényegesen nagyobb. Az egyes közlések 8 és 80% közötti értékeket említenek: az olasz gyermekek között 8%-ot, a pima indiánok körében 45%-ot, a japán gyermek-populációban pedig 80%-ot írtak le (19,22,23).

Hazánkban a Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinikáján 208 elhízott gyermek vizsgálata során 4 gyermek esetében (1,9%) mutatták ki a 2TDM fennállását (24). Munkacsoportunk korábban, a DEOEC Gyermekklinikán elhízás miatt vizsgált 177 gyermek közül 2 esetben (1,1%) állította fel a 2TDM diagnózisát (25). Két európai tanulmány is hasonló arányról számolt be (26,27), míg elhízott amerikai serdülőkben a 2TDM gyakoriságát 4%-nak találták (28).

Gyermek- és serdülőkori elhízásban a 2TDM észlelése már a szénhidrát anyagcserezavar végállapotát jelenti. A 2TDM kialakulását megelőzően az anyagcserezavar a glükóztolerancia csökkenésében (impaired glucose tolerance – IGT) és az emelkedett éhomi vércukorszintben (impaired fasting glucose – IFG) nyilvánul meg (29,30). A gyermekkori elhízás gyakoribbá válása (30,31,32) a szénhidrát-anyagcsere zavarai prevalenciájának növekedését eredményezi már ebben az életkorban is. A glükoreguláció zavarai hátterében az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia szerepét tartják meghatározónak (30), a 2TDM kialakulását pedig a metabolikus szindróma koncepciója alapján értelmezik (33,34,35). A glükóz stimulus hatására bekövetkező inzulinválasz a fennálló inzulinrezisztencia mellett már elégtelen a normál

határértéket meghaladó vércukorszint emelkedésének kivédésére. Emiatt használják kiterjedten az orális glükóz tolerancia tesztet (OGTT) gyermekkori elhízásban is a glükoreguláció vizsgálatára, és a WHO kritériumainak alkalmazása egységes megítélést biztosít.

A már említett pécsi tanulmány 208 elhízott gyermek vizsgálata során 32 gyermek esetében (15,4%) mutatta ki az IGT fennállását (24). Munkacsoportunk pedig korábban 177 elhízott gyermek közül 32 esetében (18,1%) állította fel az IGT diagnózisát (25). Az amerikai adatok nagyobb gyakoriságot jeleznek: Sinha és munkatársai 55 praepubertás- és 112 pubertáskorú elhízott gyermek vizsgálata során a praepubertás-korúak 25%-ában, a pubertáskorúak 20%-ában mutatták ki az IGT fennállását (28). Az IGT gyakoriságát gyermek és serdülőkori elhízásban több szerző is 20%-t meghaladó arányban adja meg (28,36,37).

Az OGTT elvégzésének gyermekkori nehézségei miatt talált kedvező szakmai fogadtatásra a javaslat, hogy a glükoreguláció zavarának megállapítására az IFG kimutatását alkalmazzuk (38). Az IFG előfordulása azonban a gyermek- és serdülőkori elhízásban nem haladta meg a 2,5%-ot (39), ugyanakkor vizsgálatok igazolták, hogy az IGT lényegesen gyakrabban mutatható ki, mint az IFG (40). Bebizonyosodott továbbá, hogy a glükoregulációs zavar e két formája sem klinikailag, sem pedig patológiai lényegét tekintve nem esik egybe (41). Későbbiekben az IFG kritériumának változtatására is sor került (42), ami alapján az IFG gyakoriságának növekedésére számíthatunk, de az IGT kimutatásának fontosságáról a vélemények eltérőek.

A fentiekből adódóan a glükoregulációs zavarok kimutatására szolgáló módszerek alkalmazása a gyermekkori elhízásban jelenleg még nem tekinthető egységesnek. Az OGTT elvégzését egyesek csak a kóros éhomi vércukorszint esetében javasolják (22), mások viszont a terheléses vizsgálat elvégzését részesítik előnyben (11). Az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia meghatározásása pedig még nem vált az elhízott gyermekek vizsgálatának részévé.

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

Az elhízás az atherosclerosis önálló rizikó faktora (43). A kardiovaszkularis betegségek kialakulására kifejtett kedvezőtlen hatása a másodlagos anyagcsere-eltérések következményeivel magyarázhatók (44). 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 dens LDL molekulák jelenléte jellemez (45), kiterjedt vizsgálatok eredményei szerint jelentős szerepet játszik az atherosclerosis kialakulásának folyamatában. Az irodalom a TG szint emelkedésével és a HDL-C szint csökkenésével járó dyslipidaemiát nevezi atherogen dyslipidaemiának (46). Ezek az eltérések már a gyermekkori elhízásban kimutathatók (47,48,49). Ismeretes, hogy az atherosclerosis folyamata már a gyermekkorban kezdetét veszi, s a Bogalusa Heart Study, ami a kardiovaszkuláris betegségek rizikótényezőit születéstől felnőttkorig követő epidemiológiai tanulmány, összefüggést mutatott ki a lipid-szintek alakulása és az arteriális zsírlerakódás autopsziás lelete között (50).

A gyermek és serdülőkori elhízásban észlelhető lipideltérések gyakoriságáról az International Obesity Task Force (IOTF) szolgáltat adatokat az Európai Unió országaira (EU25) vonatkozóan. Az 5-18 éves korosztályba tartozó elhízott gyermekek között a lipid-eltérések legkisebb becsült gyakoriságát a következőkben adja meg: emelkedett TG: 21,5%, emelkedett T-C: 22,1%, emelkedett LDL-C: 18,9%, csökkent HDL-C: 18,7%. Ezen prevalencia adatok alapján az érintett gyermekek legkisebb becsült száma az EU25 országok területén a lipid-eltérések sorrendjében: 1,09, 1,12, 0,96 és 0,95 millió (51).

A dyslipidaemia kialakulását vizsgálva gyermekkori elhízásban, az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia valamint az LDL-C, a TG és a HDL-C szintek között szignifikáns összefüggést mutattak ki (52,53). A hyperinsulinaemia fokozza a májban a szabadzsírsav-felvételt, ami a TG-ben gazdag partikulumok (nagyon kis és átmeneti sűrűségű lipoproteinek – VLDL, IDL) fokozott termelését idézi elő, s ezek lebomlásának eredménye a TG szaporulat. A koleszterinészter-transzferprotein (CETP) hatására a trigliceridekben gazdag lipid-részecskékről a triglicerid a HDL partikulákra kerül (54,55). A trigliceridben gazdag HDL metabolizmusa ezután felgyorsul, ami a HDL-C szint csökkenését eredményezi (54).

Az atherogenesis folyamatában az oxidált LDL és a HDL antagonizmusa meghatározó jelentőséggel bír (56). Az oxidált LDL stimulálja a monocyta infiltrációt, a simaizom-sejtek migrációját, a monocyták adhézióját fokozó molekulák termelését az endothelben, az endothel-sejtek apoptosist, s hozzájárul az antikoaguláns egyensúly felborulásához (56,57). A HDL - a hozzá kötődő paraoxonáz (PON) és lecitin:koleszterin-aciltranszferáz (LCAT) enzimek hatása révén - megvédi a LDL-t az oxidációtól (58) és megakadályozza az oxidált lipidek akkumulációját az LDL-en, kedvezően befolyásolja továbbá az endothel funkcióit és

csökkenti az adhéziós molekulák LDL által stimulált képződését (56,59). Emellett a koleszterint koleszterin-észterre alakító LCAT és CETP a HDL részecskékről a koleszterin-észtert a trigliceridben gazdag partikulumokra juttatja (54,55).

Bár az atherogenesis folyamatának egyes lépései már részletesen feltártak, a fentebb leírt folyamatokat gyermekkori elhízásban még kevésbé tanulmányozták. A lipoprotein anyagcsere eltérései között kevésbé vizsgálták az apolipoproteinek eltéréseit, s a gyermekkorban nem tanulmányozták részletesen a reaktív hyperinsulinaemia szerepét sem az eltérések kialakulásában. További vizsgálatok szükségesek az oxidált LDL-C és HDL-C antagonizmusában szerepet játszó tényezőket illetően is.

1.4. Hypertonia gyermek- és serdülőkori elhízásban

Az elhízás fennállása gyermekkorban háromszorosára növeli a hipertonia kialakulásának valószínűségét (60). A gyermek- és serdülőkori elhízás gyakoriságának növekedése a gyermekkori hipertonia prevalenciájának növekedését és a gyermekkori primer és szekunder hipertonia arányának változását eredményezi (60,61). A gyermekkori hipertonia gyakorisága iskolai szűrővizsgálatok alapján Európában 1,8-4,2%-nak bizonyult, az Egyesült Államokból viszont ezt meghaladó, 4,1-13,8%-os gyakoriságról számoltak be (60,62). Az elhízott gyermekek körében viszont egy Európában végzett multicentrikus vizsgálat adatai szerint 37%-ában mutatható ki a hipertonia fennállása (63). Csábi és munkatársai hazánkban 40%- körüli gyakoriságot igazolt (47). A gyermek- és serdülőkori elhízásban a hipertonia kialakulásában a hyperinsulinaemia szerepét, a sympathicus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásának fokozódását tartják meghatározónak (64). A tanulmányok eredményei szerint a gyermekkori emelkedett vérnyomás-értékek összefüggést mutatnak a fiatal felnőttkori vérnyomás-értékekkel, továbbá a felnőttkori kardiovaszkuláris betegségek kialakulásával is (65).

1.5. Metabolikus szindróma gyermek és serdülőkorban

Gyermek- és serdülőkori elhízásban a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere zavara valamint a hipertonia fennállása esetén a metabolikus szindróma fennállásáról szólhatunk. Cook és munkatársai a NHANES III felmérésben részt vett serdülők körében a metabolikus szindróma gyakoriságát 4,2%-nak találták. Elhízott serdülők esetében az arány már 28,7%-nak adódott (66). Az NHANES 1999-2000 évi adatai alapján az elhízott serdülők körében a metabolikus

szindróma gyakoriságát 30% felettinek becsülték (67), ez azt jelenti, hogy legalább 2,1 millió amerikai serdülő a metabolikus szindróma három vagy négy összetevőjével rendelkezik (68). Egy 2006. évi becslés az Európai Unióhoz tartozó országokban 1,2 millióra teszi azon elhízott gyermekek számát, akik esetében a metabolikus szindróma három vagy több komponense kimutatható (7). Egy másik tanulmány közepesen elhízott gyermekek körében 40%-os prevalenciát, súlyosan elhízottak esetében majdnem 50%-os prevalenciát mutatott ki (69). Egy kollaborációs vizsgálat Európa öt országában elhízott gyermekek 16,4-35,7%-ában mutatta ki a metabolikus szindróma fennállását, azonban a diagnosztikus kritériumok eltérőek voltak (70).

A metabolikus szindróma fogalmának alapja, hogy összetevőinek kialakulásának hátterében az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia áll (14). Az utóbbi években bebizonyosodott, hogy a metabolikus szindróma kifejlődésében a centrális zsírszövet játszik meghatározó szerepet (71). A hasi zsírszövet nem csupán passzív zsírraktár, hanem endokrin szerv, ami hormonszerű anyagokat, adipocitokineket termel. Ezek közül itt csak a leptint, adiponektint, rezisztint, a tumornekrózis-faktor-alfát és az interleukin-6-ot említjük. Centrális elhízásban az adiponektin szint csökken, a többi adipocitokin termelése fokozódik. Ezek a változások szoros összefüggést mutatnak az inzulinrezisztencia kialakulásával, különösen az adiponektin szint csökkenését tartják meghatározónak (72). A viscerális zsírszövet további sajátossága, hogy fokozott érzékenységgel rendelkezik a szabad zsírsavak (free fatty acid – FFA) mobilizációját előidéző hatások iránt (14). 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. Ismertté vált továbbá, hogy a peroxiszóma-proliferációt aktiváló receptor (PPAR) rendszer is fontos szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában: az elhízásban csökkent aktivitása az inzulinrezisztencia kialakulását segíti elő, míg a rendszer aktiválása fokozza az inzulinérzékenységet és javítja a szénhidrát-anyagcserét (73). A metabolikus szindróma kimutatása gyermekkori elhízásban a legfontosabb anyagcsere-következmények számbavételét biztosítja.

1.6. Acanthosis nigricans a gyermek- és serdülőkori elhízásban

Az inzulinrezisztencia fennállása esetén fizikális vizsgálattal jellegzetes elváltozások, mint pl. az acanthosis nigricans (AN), a striák, az acne és a hirsutismus mutathatóak ki. Ezek közül az AN-t az utóbbi időszakban az inzulinrezisztencia fizikális markereként tartják számon (74).

Az AN jellegzetes bőrelváltozás, amit klinikailag a bőr sötét, barnás-feketés elszíneződése és bársonyosan sima megvastagodása, szöveteileg papillomatosis, hyperkeratosis és az epidermis hyperpigmentációja jellemez (75). A korábban ritkának tartott dermatosisról bebizonyosodott, hogy nemcsak a súlyos inzulinrezisztenciával és hyperinsulinaemiával jellemzett ún. inzulinrezisztencia szindrómákban fordul elő, viszonylag gyakran társul gyermekkori elhízással is (76). Egyes közlések szerint az iskolások 7%-ában is észlelhető lehet, a spanyol és afrikai eredetű amerikai etnikumban különösen gyakran észlelhető (77). Az epidemiológiai és anyagcsere vizsgálatok eredményei szerint az AN jelenléte esetén inzulinrezisztenciával számolhatunk (75,76,77). Az elhízás és az AN együttes előfordulása esetén az inzulinrezisztencia kifejezettebb lehet, mint egyszerű elhízásban (78). A C-peptid/inzulin arány OGTT során bekövetkező változásának vizsgálatával ezt mi is kimutattuk (79). Mindezek miatt az AN-t a 2TDM rizikó tényezőjének tartják (74,76,77,80). E felfogást támasztja alá, hogy a 2TDM-ban szenvedő gyermekek jelentős hányadában AN mutatható ki (22).

Fentiek miatt érdeklődésre tarthat számot az elhízás anyagcsere-következményeinek vizsgálata egyszerű és AN-szal társult elhízásban. A szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere vizsgálata mellett fontos lehet az inzulinrezisztencia, a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia szerepének tanulmányozása is.

2. Az értekezés célkitűzései

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

2.1. A szénhidrát-anyagcsere vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban

- Az éhomi vércukorszint, a bazális szérumban inzulinkoncentráció meghatározásával és a HOMA-IR 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 vércukorkategóriák összefüggésének elemzése.
- Az IFG megítélésére korábban alkalmazott WHO és újabban javasolt ADA kritérium alkalmazásával nyert eredmények összehasonlítása.

2.2. 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.

2.3. Az acanthosis nigricans klinikai jelentőségének tanulmányozása gyermek- és serdülőkori elhízásban

- A szénhidrát- és a lipoprotein-anyagsere 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-anyagsere eltéréseire, az inzulinrezisztenciára, a bazális és a reaktív hyperinzulinaemiára vonatkozó eredményeinek az összehasonlítása.

3. A vizsgáltak köre és az alkalmazott módszerek

3.1. A vizsgálatba bevont gyermekek

A célkitűzéseink elérése érdekében 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 BMI percentilisek alkalmazásával állapítottuk meg (81). 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.

Az eltérő időpontokban végzett vizsgálatokba bevont gyermekek életkorát és legfontosabb antropometriai jellemzőit a vizsgálatok bemutatásakor a 4. fejezetben ismertetjük.

A vizsgálatokat Debreceni Egyetem OEC Etikai Bizottsága engedélyével, a szülők és a gyermekek felvilágosításával, írásos beleegyezést követően végeztük el.

3.2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

3.2.1. Vizsgálatok a fizikális státusz megítélésére

3.2.1.1. A testtömeg index (BMI) meghatározása

A gyermekek testsúlyát ugyanazon mérleg alkalmazásával 0,1 kg-os pontossággal, a testmagasságot falhoz rögzített standard magasságmérővel (Holtain-féle stadiometer) 0,1 cm-es pontossággal állapítottuk meg. A testsúly és a testmagasság értékéből (a kilogrammban mért testsúlyt a méterben mért testmagasság négyzetével osztva) számítottuk ki a BMI értékét.

3.2.1.2. A pubertás stádiumának megítélésére

A serdülés stádiumainak meghatározására Tanner módszerét alkalmaztuk (82,83).

3.2.1.3. Az acanthosis nigricans minősítése

A gyermekek fizikális vizsgálata során észlelt acanthosis nigricans mértékét Burke és munkatársai minősítése (84) alapján állapítottuk meg, úgy, hogy az enyhébb (1-3 fokozatú) és a kifejezett (4 fokozatú) formákból két csoportot képeztünk.

3.2.2. A szénhidrát-anyagszere vizsgálati módszerei

3.2.2.1. Az éhomi vércukorszint mérés és a szérum inzulin koncentráció meghatározása

Az éhomi vércukorszint és a szérum inzulin koncentráció meghatározására 12 órás éjszakai éhezést követően került sor. A vércukorszintet glükózoxidáz módszerrel, az inzulin koncentrációt immunradiometria (IRMA) módszerrel (IMMUNOTECH) 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 (ΣVC , ΣINS) is értékeltük. A vércukorszintet és az inzulin koncentrációt a fent említett módszerekkel határoztuk meg.

3.2.2.3. Az inzulin rezisztencia/érzékenység megítélésére alkalmazott módszerek

Az inzulin rezisztencia/érzékenység megítélésére az alábbi módszereket és számítási módokat alkalmaztuk:

Az éhomi vércukorszint és inzulin koncentráció ismeretében elvégeztük a homeostasis model assessment (HOMA) vizsgálatot (85).

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

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

A kvantitatív inzulin érzékenységi index (quantitative insulin sensitivity check index - QUICKI) kalkulálása a következő formula (86) alkalmazásával történt:

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

A Matsuda féle inzulin érzékenységi index (insulin sensitivity index - ISI) kiszámítása (87) az alábbiak szerint történt:

$$ISI = 10000 / \sqrt{((0'INS (mU/l) \times 0'VC (mmol/l)) \times (\acute{a}tlag INS (mU/l) \times \acute{a}tlag VC (mmol/l)))}$$

3.2.2.4. A szénhidrát-anyagcsere vizsgálati eredményeinek értékelése

A glükoreguláció zavara egyes formáinak megállapításakor a WHO kritériumait (88) vettük figyelembe. A 0'VC értéket normálisnak tekintettük, ha az 6,0 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 7,0 mmol/l-t elérő vagy 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 $< 11,1$ mmol/l volt, 2TDM fennállását pedig akkor állapítottuk meg, ha a 120' VC a 11,1 mmol/l koncentrációt elérte vagy meghaladta.

A 0'VC értékeket az ADA javaslata (89) 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 (90,91) minősítettük. A 0'INS koncentrációt 25 μ U/ml, a 120'INS koncentrációt 45 μ 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 (85,90,91).

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 (92) 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-anyagcsere paraméteri értékelésekor a National Cholesterol Education Program (NCEP) gyermekek és serdülőkre vonatkozó kritériumait (93), és az IDF gyermek- és serdülőkori metabolikus szindróma dyslipidaemia paraméterekre vonatkozó kritériumait (94) vettük figyelembe. A lipoprotein anyagcsere paramétereinek kóros értékeit a következőképpen állapítottuk meg: T-C $> 5,2$ mmol/l, TG $\geq 1,7$ 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 szubsztrátjaként paraoxont (O,O diethyl-O-p-nitrophenylphosphatase, Sigma) használnak és a 4-nitrophenol termelését spektrofotometriásan határozzák meg (95).

Arylesterase aktivitás mérése

A paraoxonáz mennyiségére utaló aryleszteráz (ARYL) aktivitás meghatározására szubsztrátként phenylacetatot (Sigma) alkalmaznak, és a hidrolizáció mértékét szintén spektrofotometriásan mérik (95).

LCAT aktivitás mérése

A LCAT aktivitás meghatározására a ROAR Biomedical INC kereskedelmi forgalomban levő kit-jét alkalmazzák.

CETP aktivitás mérése

A CETP aktivitás meghatározására a ROAR Biomedical INC kereskedelmi forgalomban levő kit-jét alkalmazzák.

Az adhézios molekulák (ICAM-1, VCAM-1) koncentráció mérése

Az ICAM-1 és a 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. A statisztikai elemzés módszerei

A statisztikai elemzés az SPSS alkalmazásával történt. A folytonos változók betegcsoportok közötti összehasonlítására normális eloszlás esetén Student-féle t-próbát, egyéb esetekben Wilcoxon-féle rangösszeg-próbát alkalmaztuk. A kóros eredmények alcsoportonkénti gyakoriságának kategorikus tényezőkkel való összefüggését pedig a chi-négyzet próbával, illetve a Fisher-féle egzakt próbával vizsgáltuk. A vizsgált paraméterek közötti

összefüggéseket Pearson-féle korrelációs elemzéssel tártuk fel. A metabolikus paraméterek és az inzulinrezisztencia közötti összefüggéseket többszörös lineáris regresszióval becsültük. Szükség esetén a változókat transzformáltuk azzal az eljárással, amelyik a legnagyobb mértékben javította az eloszlásuk normalitását és az összefüggés linearitását. Minden lehetséges paraméterpár közötti viszonyt modelleztünk, kivéve azokat, amelyek algoritmikusan konvertálhatók egymásba. A linearitást grafikusán ellenőriztük. Az eredményeket regressziós együttható (b-koefficiens) és p-érték formájában fejeztük ki. A 0,05-nél kisebb valószínűséget tekintettük szignifikánsnak.

4. Az elvégzett vizsgálatok és eredményeik

4.1. A glükoreguláció zavarainak vizsgálata gyermek- és serdülőkorú elhízásban.

Összefüggés az inzulinrezisztenciával és a hyperinsulinaemiával

4.1.1. Az éhomi vércukorszint, inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia elhízott gyermekekben és serdülőkben, a pubertás hatása (I. Függelék 1.)

A vizsgáltak köre és a vizsgálat kivitelezése

A vizsgálatba összesen 50 serdülőkorú elhízott gyermeket vontunk be, akiket iskolai szűrővizsgálatot követően utaltak klinikánk gyermek-obesitológiai szakrendelésére. A csoportba 28 leány és 22 fiú tartozott. Életkoruk $15,5 \pm 1,0$ év, BMI értékük $31,0 \pm 3,5$ kg/m² volt. A serdülés jelei alapján minden vizsgált gyermek a Tanner-féle (82,83) 3-5. serdülési fokozatba (T3, T4, T5) volt besorolható. A vizsgáltak életkorát és legfontosabb antropometriai adatait az 1. táblázat mutatja be. A fiúk és a lányok életkora nem különbözött. A serdülőkorú sajátosságából adódóan a fiúk testmagassága és testsúlya meghaladta a lányokét, azonban a BMI értékekben a két csoport között számottevő különbség nem volt kimutatható.

1. táblázat.

A vizsgáltak életkora és antropometriai adataik ($\bar{x} \pm SD$)

| Paraméterek | Lányok (n=28) | Fiúk (n=22) | Együtt (n=50) |
|--------------------------|--------------------------|----------------|------------------|
| Életkor (év) | 15,3±1,1 | 15,7±1,0 | 15,5±1,0 |
| Testmagasság (cm) | 164,6±5,4 ⁺⁺⁺ | 176,5±6,7 | 169,8 ±8,4 |
| Testsúly (kg) | 85,9±13,8 ⁺ | 94,8±11,9 | 89,8±13,6 |
| BMI (kg/m ²) | 31,5±4,1 | 30,3±2,5 | 31,0±3,5 |

n=esetszám, ⁺ p < 0,05, ⁺⁺⁺ p < 0,001

A vizsgáltak éhomi vérmintáiból meghatároztuk a vércukorszintet és a szérumban az inzulin koncentrációját és kiszámoltuk a HOMA paramétereit: az inzulinrezisztencia mértékét tükröző HOMA-IR és a béta-sejtek inzulinszekrécióra utaló HOMA-BCF értékeket.

Eredmények

A szénhidrát-anyagszere vizsgálati eredményeit nem szerinti megoszlásban az 2. táblázatban mutatjuk be. 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. A lányok és a fiúk eredményeiben számottevő különbség nem volt kimutatható.

2. táblázat

A szénhidrát-anyagszere vizsgálatának eredményei nemek szerint (x±SD)

| Paraméterek | Lányok (n=28) | Fiúk (n=22) | Együtt (n=50) |
|-------------------------|------------------|----------------|------------------|
| Éhomi vércukor (mmol/l) | 4,3±0,3 | 4,3±0,5 | 4,3±0,4 |
| Éhomi inzulin (μU/ml) | 31,7±9,4 | 33,5±14,9 | 32,5±12,0 |
| HOMA-IR | 6,1±2,2 | 6,5±3,2 | 6,3±2,6 |
| HOMA-BCF | 144,0±39,1 | 151,3±66,2 | 147,2±52,3 |

A kóros eredmények gyakoriságát a 3. táblázat demonstrálja. Mindenekelőtt megállapítható volt, hogy az ÉVC érték minden esetben normálisnak bizonyult, azaz IFG nem volt kimutatható. Ezzel szemben az inzulinkoncentráció 40 esetben - a lányok csoportjában 23, a fiúkban 17 esetben (23/28 illetve 18/22 arányban) - vagyis a vizsgáltak 80%-ában meghaladta a normális felső határértékeket. A HOMA-IR eredmény is 40 esetben, a vizsgáltak 80%-ában bizonyult emelkedettnek: a lányok csoportjában 22 esetben (22/28 arányban), a fiúk csoportjában pedig 18 esetben (18/22 arányban). A HOMA-BCF érték összesen 45 esetben, a vizsgáltak 90%-ában volt emelkedett: a lányok csoportjában 25 esetben (25/28 arányban), a fiúk csoportjában 20 esetben (20/22 arányban). Szignifikáns különbség az emelkedett INS, HOMA-IR és HOMA-BCF értékek arányában nem szerinti megoszlásban nem volt észlelhető.

3. táblázat

A szénhidrát-anyagszere kóros vizsgálati eredményeinek gyakorisága nemek szerint

| Paraméterek | Lányok (n=28) | Fiúk (n=22) | Együtt (n=50) |
|-----------------------------|------------------|----------------|------------------|
| Éhomi vércukor (mmol/l) | 0/28 | 0/22 | 0/50 |
| Éhomi inzulin (μ U/ml) | 23/28 | 17/22 | 40/50 (80%) |
| HOMA-IR | 22/28 | 18/22 | 40/50 (80%) |
| HOMA-BCF | 25/28 | 20/22 | 45/50 (90%) |

n=esetszám

A szénhidrát-anyagszere vizsgálati eredményeit a 4. táblázatban serdülési fokozatok szerint mutatjuk be. Minden vizsgált paraméter vonatkozásában észlelhető volt, hogy az átlagértékek a T4 stádiumban voltak a legmagasabbak, a T5 stádiumban pedig már ismét közelítettek a T3 stádiumban észlelt átlagértékekhez. A serdülési fokozatok szerint kialakított csoportok eredményeit elemezve megállapítható volt, hogy a különbség a HOMA-IR esetében szignifikáns ($p < 0,05$). A kóros HOMA-IR értékek gyakorisága viszont nem különbözött szignifikánsan a pubertás fokozatai szerint: az eredmény a T3-csoportban 3 esetben (3/5 arányban), a T4-csoportban 14 esetben (14/17 arányban), a T5-csoportban pedig 23 esetben (23/28 arányban) bizonyult emelkedettnek. A többi paraméterben a serdülési csoportok szerint szignifikáns különbség nem volt kimutatható, s a kóros HOMA-BCF értékek gyakorisága sem különbözött.

4. táblázat

A szénhidrát-anyagszere vizsgálatának eredményei a serdülés fokozatai szerint ($\bar{x} \pm SD$)

| Paraméterek | A serdülés fokozatai | | |
|-----------------------------|----------------------|----------------------------|------------------|
| | T3 (n=5) | T4 (n=17) | T5 (n=28) |
| Éhomi vércukor (mmol/l) | 4,0 \pm 0,3 | 4,5 \pm 0,3 | 4,3 \pm 0,4 |
| Éhomi inzulin (μ U/ml) | 28,8 \pm 14,8 | 38,0 \pm 16,4 | 29,9 \pm 6,4 |
| HOMA-IR | 5,1 \pm 2,4 | 7,6 \pm 3,6 ⁺ | 5,7 \pm 1,4 |
| HOMA-BCF | 141,3 \pm 82,9 | 164,9 \pm 67,2 | 137,4 \pm 31,1 |

n=esetszám, ⁺ $p < 0,05$

Elemeztük a vizsgált paraméterek közötti összefüggéseket is. A szignifikánsnak bizonyult összefüggéseket az 5. táblázat demonstrálja. 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.

5. táblázat

Szignifikáns összefüggések a vizsgált paraméterek között

| Paraméterek | Korrelációs koefficiens | Szignifikancia (p-érték) |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Testsúly - inzulin | 0,41917 | 0,0024 |
| BMI - inzulin | 0,39497 | 0,0045 |
| Testsúly - HOMA-IR | 0,41907 | 0,0025 |
| BMI - HOMA-IR | 0,41260 | 0,0029 |
| Testsúly - HOMA-BCF | 0,38812 | 0,0054 |
| BMI - HOMA-BCF | 0,34092 | 0,0154 |
| HOMA-IR - HOMA-BCF | 0,86535 | 0,0000 |
| Inzulin - EVC | 0,29799 | 0,0356 |

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 (Függelék 2. és 3.)

A vizsgáltak köre és a vizsgálat kivitelezése

A vizsgálatba összesen 250 elhízott gyermek, 132 leány és 118 fiú bevonására került sor. Életkoruk $13,0 \pm 6,9$ év, BMI indexük $34,0 \pm 5,6$ kg/m^2 volt, egyedi BMI értékük pedig az életkoruknak és nemüknek megfelelő 97-es BMI percentilis érték fölé esett. Az 6. táblázatban a vizsgált gyermekek életkora és antropometriai adatai láthatók. A lányok és a fiúk értékei között különbség nem volt kimutatható. Az életkori csoportok értékei viszont minden paramétert illetően különböztek.

6. táblázat

A vizsgált gyermekek életkora és antropometriai adatai nemek és korcsoportok szerint

| Paraméterek | Nemek | | Korcsoportok | | |
|-------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------|
| | Lányok (n = 132) | Fiúk (n = 112) | 6-12 évesek (n = 98) | >12-18 évesek (n = 152) | Együtt (n=250) |
| Életkor (év) | $13,0 \pm 2,6$ | $13,0 \pm 9,6$ | $9,8 \pm 1,7$ | $15,0 \pm 8$ | $13,0 \pm 6,8$ |
| Testmagasság (cm) | $157,4 \pm 10,5$ | $159,0 \pm 15,4$ | $148,7 \pm 13,0$ | $164,3 \pm 8$ | $158,2 \pm 13,0$ |
| Testsúly (kg) | $86,2 \pm 19,1$ | $85,6 \pm 24,0$ | $71,8 \pm 18,6$ | $95,1 \pm 18,1$ | $86,0 \pm 21,6$ |
| BMI (kg/m^2) | $34,7 \pm 5,7$ | $33,26 \pm 5,7$ | $32,0 \pm 5,0$ | $35,3 \pm 5,7$ | $34,0 \pm 5,6$ |

n=esetszám

A vizsgálatba bevont gyermekek esetében OGTT-t végeztünk. A teszt 0. és 120. percében vett vérmintából meghatároztuk a szérum glükóz és az inzulinkoncentrációját. Az éhomi értékekből kiszámítottuk a HOMA-IR indexet.

Eredmények

A 7. táblázat a szénhidrát-anyagszere vizsgálati eredményeit demonstrálja. A 12-18 évesek HOMA-IR értékei szignifikánsan nagyobbak bizonyultak a fiatalabbak korcsoportjában észlelt értékeknél ($p < 0,001$).

7. táblázat

A szénhidrát-anyagszere vizsgálati eredményei nemek és korcsoportok szerint

| Paraméterek | Nemek | | Korcsoportok | | Együtt (n=250) |
|----------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|
| | Lányok (n=132) | Fiúk (n=118) | 6-12 évesek (n=98) | >12-18 évesek (n=152) | |
| 0' vércukor (mmol/l) | 4,3±0,7 | 4,6±1,3 | 4,2±0,6 | 4,6±1,2 | 4,4±1,0 |
| 120'vércukor (mmol/l) | 6,2±1,6 | 6,9±2,4 | 6,4±1,7 | 6,6±2,2 | 6,6±2,0 |
| 0' inzulin (μU/ml) | 37,7±22,0 | 36,0±29,8 | 32,2±21,4 | 39,9±28,0 | 36,9±25,9 |
| 120' inzulin (μU/ml) | 152,0±106,1 | 147,0±93,0 | 142,5±86,7 | 154,3±107,8 | 149,7±100,0 |
| HOMA-IR | 7,1±4,2 | 7,4±6,8 | 6,1±4,1 | 8,0±6,2 ⁺⁺⁺ | 7,3±5,6 |

n=esetszám, ⁺⁺⁺p < 0,001

A 8. táblázat a glükoreguláció zavarok és a 2TDM gyakoriságát tartalmazza. A 0'VC érték a WHO kritériuma szerint 3 esetben (1,2%), az ADA 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.

8. táblázat

A glükoreguláció zavarainak gyakorisága nemek és korcsoportok szerint

| Paraméterek | Nemek | | | | Korcsoportok | | | | | |
|-------------------|--------|------|------|------|--------------|------|---------------|------|--------|-------------|
| | Lányok | | Fiúk | | 6-12 évesek | | >12-18 évesek | | Együtt | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| IFG (WHO) | 1 | 0,8 | 2 | 1,7 | 0 | 0 | 3 | 2,0 | 3 | 1,2 |
| IFG (ADA) | 6 | 4,5 | 5 | 4,2 | 2 | 2,0 | 9 | 5,9 | 11 | 4,4 |
| 2TDM susp. | 1 | 0,8 | 2 | 1,7 | 0 | 0 | 3 | 2,0 | 3 | 1,2 |
| IGT | 15 | 11,4 | 19 | 16,1 | 11 | 11,2 | 23 | 15,1 | 34 | 13,6 |
| 2TDM | 2 | 1,5 | 4 | 3,4 | 3 | 3,1 | 3 | 2,0 | 6 | 2,4 |

n=esetszám

A 9. táblázat az emelkedett bazális és reaktív szérumban inzulinkoncentrációk gyakoriságát mutatja be. 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 kóros értékek gyakoriságát az egyes alcsoportokban elemezve kiderült, hogy a 12-18 évesek alcsoportjában az emelkedett 0'INS és az emelkedett HOMA-IR érték gyakrabban volt észlelhető, mint a fiatalabb korcsoportban ($p < 0,05$ illetve $p < 0,001$).

9. táblázat

Az emelkedett bazális és reaktív szérumban inzulinkoncentrációk és HOMA-IR értékek gyakorisága nemek és korcsoportok szerint

| Paraméterek | Nemek | | | | Korcsoportok | | | | Együtt | |
|-----------------------------|--------|------|------|------|--------------|------|---------------|---------------------|--------|-------------|
| | Lányok | | Fiúk | | 6-12 évesek | | >12-18 évesek | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 0' inzulin (μU/ml) | 91 | 68,9 | 84 | 71,2 | 61 | 62,2 | 114 | 75,0 ⁺ | 175 | 70,0 |
| 120' inzulin (μU/ml) | 113 | 85,6 | 107 | 90,7 | 91 | 92,9 | 129 | 84,9 | 220 | 88,0 |
| HOMA-IR | 104 | 78,8 | 90 | 76,3 | 65 | 66,3 | 129 | 84,9 ⁺⁺⁺ | 194 | 77,6 |

n=esetszám, ⁺ p < 0,05, ⁺⁺⁺ p < 0,001

A 10. táblázat a HOMA-IR, a 0'INS és a 120'INS kóros értékeinek arányait foglalja össze a glükoreguláció zavarainak egyes kategóriáiban. Kóros HOMA-IR eredmény volt észlelhető az IFG-vel (mindkét kritérium szerint) vagy a 2TDM lehetőségét felvető 0'VC értékkel rendelkező páciensek és a 2TDM esetek mindegyikében, az IGT esetén pedig 27/34 arányban (79%). Kóros 0'INS eredmény volt kimutatható az IFG-vel rendelkezők 2/3-ában a WHO kritérium szerint, illetve 10/11 arányban az ADA kritérium szerint, továbbá az IGT esetekben 26/34 arányban (76%) és a 2TDM esetek mindegyikében. A 120'INS érték viszont a glükoreguláció zavar minden kategóriájába besorolt minden páciens esetében emelkedettnek bizonyult. Az IGT-ben a kóros 0'INS és HOMA-IR értékek gyakorisága kisebb volt, mint IFG-ben, a különbségek azonban nem bizonyultak szignifikánsnak.

10. táblázat

Az inzulinrezisztencia, az emelkedett bazális és reaktív szérumban inzulinkoncentráció kóros értékeinek gyakorisága a glükoreguláció zavarai között

| Glükoreguláció zavarai | HOMA-IR (n/ö) | 0' insulin (n/ö) | 120' inzulin (n/ö) | |
|------------------------|---------------|------------------|--------------------|-------|
| IFG | WHO | 3/3 | 2/3 | 3/3 |
| | ADA | 11/11 | 10/11 | 11/11 |
| 2TDM-susp. | | 3/3 | 2/3 | 3/3 |
| IGT | | 27/34 | 26/34 | 34/34 |
| 2TDM | | 6/6 | 6/6 | 6/6 |

n= kóros értékek száma ö=összes eset

Az 11. táblázat a 0'VC kategóriákba és a 120'VC kategóriákba tartozók számának összefüggését szemlélteti. A normális 0'VC értékek esetszámait a WHO és az ADA kritériuma szerint is feltüntettük. A 0'VC és a 120'VC kategóriákba tartozók megoszlása között, akár a WHO, akár az ADA kritériumát alkalmaztuk az IFG megítélésére, szignifikáns összefüggés volt kimutatható ($p < 0,001$, mindkét esetben). A 210 normális 120'VC értékkel rendelkező páciens közül a WHO kritérium szerint 1 eset felelt meg IFG-nek, az ADA kritérium szerint viszont 7 eset, s 1 páciensnek volt 2TDM-susp.-nek megfelelő a 0'VC eredménye. 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 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.

11. táblázat

A 0' vércukor kategóriákba és a 120' vércukor kategóriákba tartozók számának összefüggése

| 120' vércukor kategóriák | 0' vércukor kategóriák | | | | | Együtt (n) |
|--|------------------------|-----|---------|-----|----------------|------------|
| | 0' vércukor (n) | | IFG (n) | | 2TDM-susp. (n) | |
| | WHO | ADA | WHO | ADA | | |
| 120' vércukor (n) | 208 | 202 | 1 | 7 | 1 | 210 |
| IGT (n) | 32 | 30 | 2 | 4 | 0 | 34 |
| 2TDM (n) | 4 | 4 | 0 | 0 | 2 | 6 |
| 0' vércukor kategóriák összesen | 244 | 236 | 3 | 11 | 3 | 250 |

n= esetszám

Az eredmények szerint a gyermek- és serdülőkori elhízásban az inzulinrezisztencia hyperinsulinaemiával történő kompenzációja az esetek többségében sikeres, az IFG gyakorisága lényegesen kisebb, mint az IGT-é.

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 és serdülőkbén (Függelék 4.)

A vizsgáltak köre és a vizsgálat kivitelezése

A vizsgálatba 28 lányt és 23 fiút, összesen 51 elhízott gyermeket vontunk be. Életkoruk $15,5 \pm 1,1$ év, BMI-jük $31,1-3,5 \text{ kg/m}^2$ volt. A vizsgáltak életkorát és fontosabb antropometriai adatait az 12. táblázat mutatja.

A vizsgálat során a T-C, a TG és a HDL-C meghatározására, az LDL-C érték kalkulálására, továbbá az apoproteinA-I (apoA-I), az apoproteinB-100 (apoB-100) és Lp(a) koncentrációk mérésére került sor. Az éhomi vércukor és szérumban inzulinkoncentráció értékeiből kiszámítottuk a HOMA-IR indexet.

12. táblázat

A vizsgálat életkora és antropometriai adataik ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

| Paraméterek | Lányok (n=28) | Fiúk (n=23) | Együtt (n=51) |
|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| Életkor (év) | $15,28 \pm 1,06$ | $15,67 \pm 0,93$ | $15,46 \pm 1,01$ |
| Testmagasság (cm) | $164,61 \pm 5,43^{+++}$ | $176,87 \pm 6,88$ | $170,14 \pm 8,65$ |
| Testsúly (kg) | $85,93 \pm 13,82^+$ | $95,64 \pm 12,31$ | $90,31 \pm 13,91$ |
| BMI (kg/m^2) | $31,54 \pm 4,09$ | $30,45 \pm 2,49$ | $31,05 \pm 3,47$ |

n= esetszám, ⁺ $p < 0,05$, ⁺⁺⁺ $p < 0,001$

Eredmények

A lipoprotein-anyagcsere vizsgálatának eredményeit a 13. táblázat demonstrálja. A vizsgáltak T-C, LDL-C, TG és HDL-C átlagértékei a normális zónába estek. Nem szerinti különbség nem volt kimutatható. Amíg azonban emelkedett T-C 2 esetben, emelkedett LDL-C érték 1

esetben volt észlelhető, az emelkedett TG és a csökkent HDL-C értékkel rendelkezők száma egyaránt 10 volt, ami közel 20%-os gyakoriságot jelent. A kóros értékek gyakoriságában nem szerinti különbség nem volt észlelhető.

Az apoprotein vizsgálatok és a Lp(a) meghatározás eredményeit is a 13. táblázat mutatja be. Az apoA-I, apoB-100 és Lp(a) átlagértékek a normális zónába estek. Emelkedett apoB-100 szint csak egy esetben volt kimutatható, csökkent apoA-I koncentráció viszont 7 esetben (közel 14%-ban) volt észlelhető. 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 kimutatható.

13. táblázat

A lipoprotein-anyagcsere vizsgálatának eredményei (x±SD)

| Paraméterek | Lányok (n=28) | Fiúk (n=23) | Együtt (n=51) |
|----------------|------------------|----------------|------------------|
| T-C (mmol/l) | 4,04±0,53 | 3,96±0,64 | 4,00±0,58 |
| LDL-C (mmol/l) | 2,32±0,53 | 2,40±0,68 | 2,36±0,55 |
| TG (mmol/l) | 1,17±0,44 | 1,10±0,59 | 1,14±0,51 |
| HDL-C (mmol/l) | 1,19±0,19 | 1,06±0,31 | 1,13±0,26 |
| apoA-I | 1,33±0,12 | 1,26±0,23 | 1,30±0,18 |
| apoB-100 | 0,68±0,15 | 0,71±0,15 | 0,70±0,15 |
| Lp(a) | 261,50±301,70 | 280,30±378,10 | 269,90±334,90 |

n= esetszám

Az egyes paraméterek között kimutatott szignifikáns összefüggéseket a 14. táblázat tartalmazza. 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, 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 paramétereit illetően a BMI és az INS, a BMI és a HOMA, továbbá az INS és az ÉVC értékek között szignifikáns pozitív összefüggés volt észlelhető.

14. táblázat

Statisztikailag szignifikáns összefüggések

| Paraméterek | Korrelációs koefficiens (r) | p-érték |
|------------------|--------------------------------|---------|
| T-C - LDL-C | 0,90387 | 0,0000 |
| TG - HDL-C | -0,48862 | 0,0003 |
| BMI - apoB-100 | 0,39315 | 0,0043 |
| ÉVC - apoB-100 | 0,28837 | 0,0402 |
| HOMA - apoB-100 | 0,30638 | 0,0288 |
| apoB-100 - T-C | 0,80633 | 0,0000 |
| apoB-100 - LDL-C | 0,87146 | 0,0000 |
| apoA-I - HDL-C | 0,83741 | 0,0000 |
| BMI - INS | 0,39816 | 0,0038 |
| BMI - HOMA | 0,41074 | 0,0028 |
| INS - EVC | 0,28320 | 0,0440 |

Az eredmények szerint a vizsgált gyermekek csoportját az emelkedett TG és csökkent HDL-C értékekben megnyilvánuló atherogen dyslipidaemia jelentős aránya jellemzi. Az általános bazális hyperinsulinaemia és kifejezetten gyakori emelkedett HOMA-IR érték mellett. Kiemelhető a Lp(a) emelkedés magas aránya is.

4.2.2. Az atherogenesis egyes faktorainak vizsgálata gyermek- és serdülőkori elhízásban (Függelék 5.)

A vizsgáltak köre és a vizsgálat kivitelezése

A vizsgálatba klinikánk obesitológiai szakrendelésének gondozásában álló 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^2 volt. Egyedi BMI értékük meghaladta a nemüknek és életkoruknak megfelelő hazai 97-

es BMI percentilis értéket (15. táblázat). A vizsgáltak közül 19 gyermek esetében egyszerű elhízás állt fenn, 18 esetében pedig az elhízáshoz AN is társult.

15. táblázat

A vizsgáltak életkora és antropometriai adataik ($\bar{x}\pm SD$)

| Paraméterek | Lányok (n=17) | Fiúk (n=20) | Együtt (n=37) |
|--------------------------|------------------|----------------|------------------|
| Életkor (év) | 14,4±2,2 | 14,1±1,4 | 14,2±1,8 |
| Testsúly (kg) | 100,2±16,9 | 96,2±16,4 | 98,0±16,6 |
| Testmagasság (cm) | 163,2±4,3 | 167,7±10,2 | 165,6±8,3 |
| BMI (kg/m ²) | 37,7±5,8 | 34,5±6,0 | 35,9±6,1 |

n=esetszám

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

Eredmények

Az elvégzett vizsgálatok eredményei közül először a 16. táblázaton a lipoprotein-anyagcsere paramétereinek alakulását mutatjuk be, s feltüntetjük a HOMA vizsgálattal kapcsolatos paraméterek eredményeit is. A táblázatban a vizsgált csoport összesített eredményei szerepelnek, minthogy a nemek szerint történt elemzés szignifikáns különbséget a lányok és a fiúk eredményei között nem tárt fel. Feltüntettük a táblázaton az egyes paraméterek kóros értékeinek gyakoriságát is. 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 egyes paraméterek továbbá a BMI közötti összefüggések vizsgálata során (18. táblázat) 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 volt észlelhető; a BMI és az INS, a BMI és a HOMA-IR között ugyancsak szignifikáns pozitív összefüggés adódott.

16. táblázat

A lipoprotein-anyagszere és a HOMA vizsgálat eredményei és a kóros eltérések gyakorisága

| Paraméterek (mmol/l) | $\bar{x} \pm SD$ (n=37) | kóros értékek aránya |
|----------------------|-------------------------|----------------------|
| TC (mmol/l) | 4,22±0,83 | 5/37 |
| LDL-C (mmol/l) | 2,49±0,73 | 5/37 |
| HDL-C (mmol/l) | 1,17±0,25 | 9/37 |
| TG (mmol/l) | 1,27±0,54 | 6/37 |
| Apo A-I (g/l) | 1,27±0,19 | 13/37 |
| Apo B-100 (g/l) | 4,03±12,96 | 5/37 |
| Lp (a) (mg/l) | 260,4±243,4 | 11/37 |
| EVC (mmol/l) | 4,44±0,53 | 0/37 |
| INS (mIU/l) | 38,52±21,8 | 27/37 |
| HOMA – IR | 7,71±4,64 | 31/37 |

Az atherogenesis folyamatában szerepet játszó, a HDL működésével összefüggő paraméterek vizsgálata során nyert eredményeket összesítve, továbbá a normális és a csökkent HDL-C szintekkel rendelkező elhízott gyermekek csoportjaiban, mutatja be a 17. 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.

Az atherogenesis paraméterei között észlelt szignifikáns összefüggéseket is a 18. táblázat tartalmazza. 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 ($p < 0,05$) (18. táblázat).

17. 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/óra) | 47,83±8,40 | 45,8±5,91 | 47,34±7,84 |
| CETP (pmol/ml/óra) | 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 |

⁺ $p < 0,05$, n=esetszám

18. táblázat

Szignifikáns korrelációk a vizsgált paraméterek között

| Paraméterek | Korrelációs koefficiens (r) | p-érték |
|------------------|-----------------------------|---------|
| BMI – INS | 0,3448 | 0,03366 |
| BMI – HOMA | 0,3772 | 0,0217 |
| T-C - LDL-C | 0,9154 | 0,0000 |
| HDL-C – TG | -0,4463 | 0,0056 |
| T-C - apoB-100 | 0,5381 | 0,0012 |
| LDL-C – apoB-100 | 0,5591 | 0,0002 |
| HDL-C – apoA-I | 0,6627 | 0,0001 |
| PON1 – ICAM-1 | -0,3525 | 0,0351 |
| ICAM1 – VCAM-1 | 0,5220 | 0,0009 |
| CETP – VCAM-1 | 0,3333 | 0,0438 |

Az eredmények szerint a vizsgált gyermekek csoportjában jelentős atherogen dyslipidaemia aránya és az esetek többségében hyperinsulinaemia és emelkedett HOMA-IR érték észlelhető. A HDL működésével összefüggő faktorok eredményei pedig az atherogen dyslipidaemia komplex hatására utal. Az Lp(a) emelkedés magas aránya e vizsgálatban is észlelhető volt. Vizsgáltuk a szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere kóros értékeinek alakulását az AN jelenléte vagy hiánya esetén is. Az elemzés eredményét a 4.3.1 pontban mutatjuk be.

A lipoprotein anyagcsere eltéréseinek tanulmányozására elhízott gyermekek nagyobb létszámú csoportjában azon vizsgálatunk során volt még lehetőségünk, melyben az egyszerű obesitas és az AN-szal társult elhízott gyermekek anyagcsere-eltéréseinek adatait hasonlítottuk össze. A vizsgálat ismertetésére a 4.3.2 pontban kerül sor.

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

4.3.1. A szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere eredményei az AN jelenléte illetve hiánya szerint a 4.2.2. pontban ismertetett vizsgálatban (Függelék 5.)

A vizsgáltak köre és a vizsgálat kivitelezése

Lásd a 4.2.2. pontban írottakat.

Eredmények

A szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere kóros értékeinek gyakoriságát az AN jelenléte illetve hiánya szerint mutatja be az 19. táblázat.

A szénhidrát-anyagcsere paraméterei kóros értékei arányainak összehasonlítása a két alcsoportban 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 paraméterei kóros értékei gyakoriságát az elhízás két alcsoportjában összehasonlítva pedig 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 $p < 0,01$).

19. táblázat

A szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere kóros értékeinek gyakorisága gyermek- és serdülőkorban, AN-szal társult és egyszerű elhízásban

| Paraméterek | Elhízás és AN (n=18) | Egyszerű elhízás (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 |

n= esetszám, ⁺p < 0,05 ⁺⁺p < 0,01

4.3.2. A szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek vizsgálata egyszerű és AN-szal társuló elhízásban, gyermek- és serdülőkorban (Függelék 6.)

A vizsgáltak köre és a vizsgálat kivitelezése

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 értéke $31,9 \pm 4,9$ kg/m², az AN-szal társult elhízással rendelkező gyermekek életkora $12,8 \pm 2,5$ év, BMI értéke pedig $33,5 \pm 5,4$ kg/m² volt (20. táblázat). A vizsgáltak életkora és BMI értéke nem csak a két vizsgált csoportban, de nemek szerint sem különbözött.

A szénhidrát-anyagcsere vizsgálatára OGTT-t végeztünk. A vércukorkoncentrációk és inzulinértékek meghatározása céljából a 0., a 30., a 60., 90. és a 120. percben vett vérmintából történt. Kiszámoltuk a ΣVC és a ΣINS és a HOMA-IR értékeket is. 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 AN súlyosságát Burke és munkatársai beosztása (88) szerint minősítettük úgy, hogy az enyhébb (1-3 fokozatú) és a kifejezett (4 fokozatú) formákból két csoportot képeztünk.

20. táblázat

A vizsgált gyermekcsoport jellemzői

| Paraméterek | Egyszerű elhízás n=(56) | Elhízás és AN (n=57) | Együtt (n=113) |
|--------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------|
| Életkor (év) | 13,2±2,2 | 12,8±2,5 | 13,1±2,4 |
| BMI (kg/m ²) | 31,9±4,9 | 33,5±5,4 | 32,8±5,2 |
| BMI-SDS | 4,4±0,9 | 4,6±0,7 | 4,5±0,8 |
| Lány/fiú arány | 29/27 | 28/29 | 57/56 |

Eredmények

A szénhidrát-anyagcsere vizsgálatának eredményeit a két vizsgált csoportban az 21. táblázat mutatja be. Az éhomi és a 120 perces inzulin átlagértékei mindkét csoportban emelkedettnek bizonyultak. Az éhomi és a 120 perces vércukorértékek átlagai viszont mindkét csoportban a normál zónába estek. A 120. perces inzulinértékek és az összinzulin értékek az AN-szal társult elhízásban szignifikánsan magasabbak voltak, mint az egyszerű elhízásban ($p < 0,01$, mindkét összehasonlítás esetében).

Az inzulinrezisztencia/érzékenységi indexek is a 21. táblázaton láthatók. Az átlagos HOMA-IR érték mindkét csoportban emelkedettnek bizonyult. A HOMA-IR és a QUICKI értékek nem különböztek az AN jelenléte vagy hiánya esetén, az ISI azonban szignifikánsan kisebb volt az AN-szal társult elhízásban, mint az egyszerű obesitasban ($p < 0,05$). A HOMA-IR, a QUICKI és az ISI értékek között szignifikáns összefüggés volt kimutatható (a táblázat nem tartalmazza).

21. táblázat

A szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere vizsgálati eredményei

| Paraméterek | Egyszerű elhízás (n=56) | Elhízás és AN (n=57) | Együtt (n=113) |
|------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------|
| 0' VC (mmol/l) | 4,6±0,9 | 4,3±0,8 | 4,5±0,8 |
| 120' VC (mmol/l) | 6,8±1,8 | 6,7±1,5 | 6,8±1,7 |
| ΣVC (mmol/l) | 32,2±7,5 | 32,2±6,2 | 32,2±6,9 |
| 0' INS (mU/l) | 32,2±12,1 | 36,9±22,7 | 34,6±18,3 |
| 120' INS (mU/l) | 132,4±81,6 | 181,0±102,0 ⁺⁺ | 156,9±95,2 |
| ΣINS (mU/l) | 635,8±353,6 | 821,9±314,7 ⁺⁺ | 729,6±345,9 |
| HOMA-IR | 6,7±3,6 | 7,0±4,1 | 6,9±3,6 |
| QUICKI | 0,29±0,2 | 0,29±0,2 | 0,29±0,2 |
| ISI | 2,0±0,1 | 1,8±1,1 ⁺ | 1,9±1,0 |
| T-C (mmol/l) | 4,6±0,9 | 4,5±1,0 | 4,5±0,9 |
| LDL-C (mmol/l) | 2,9±0,7 | 2,8±0,8 | 2,8±0,8 |
| TG (mmol/l) | 1,2±0,7 | 1,5±0,7 ⁺ | 1,4±0,7 |
| HDL-C (mmol/l) | 1,14±0,26 | 1,01±0,21 ⁺⁺ | 1,07±0,25 |

n= esetszám⁺ p < 0,05, ⁺⁺ p < 0,01

A szénhidrát-anyagcsere vizsgált paramétereinek kóros értékeinek gyakoriságát a 22. táblázat mutatja be. A 0 perces inzulinkoncentráció a vizsgált 113 gyermek közül 82 esetében (73%) bizonyult emelkedettnek. A 120 perces inzulinkoncentráció esetében az emelkedett értékek gyakorisága még magasabb volt: 101 gyermek esetében (89,6%) volt észlelhető. Az emelkedett 0 perces és 120 perces inzulinkoncentrációk gyakoriságában az AN jelenléte vagy hiánya szerint különbség nem volt kimutatható. A 0 perces vércukorérték 4 gyermek esetében bizonyult emelkedettnek a WHO kritériuma és 6 gyermek esetében az ADA kritériuma szerint. Így az IFG gyakorisága a teljes vizsgált csoportban 3,5%-nak illetve 5,2%-nak adódott. Az IFG-s gyermekek közül 2 tartozott az egyszerű elhízottak, 4 pedig az AN-szal is

rendelkezők csoportjába, a gyakoriság különbsége azonban nem bizonyult szignifikánsnak. A 120 perces vércukorérték 18 esetben bizonyult emelkedettnek, s közülük egy esetben 2TDM fennállására derült fény. Így az IGT gyakorisága 15,9%-nak, a 2TDM gyakorisága pedig 0,9%-nak adódott. Az IGT gyakoriságában az AN jelenléte szerint különbség nem volt kimutatható.

Emelkedett HOMA-IR érték a vizsgált gyermekek közül 97 esetében volt kimutatható, ami 84,3%-nak felelt meg. Az AN-szal rendelkezők csoportjában az emelkedett HOMA-IR érték valamivel gyakoribb volt, mint az egyszerű elhízásban (45/56 vs 50/57), a különbség azonban statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak.

Az emelkedett HOMA-IR értékek gyakoriságát az AN-szal rendelkezők csoportjában az elváltozás súlyossága szerint is vizsgáltuk. Azon 25 gyermek mindegyike esetében, akik esetében az AN 4. fokozatú volt, a HOMA-IR érték emelkedettnek bizonyult, ezzel szemben azon 33 gyermek közül, akik 1.-3. fokozatú AN-szal rendelkeztek, csak 26 esetében észleltünk emelkedett HOMA-IR értéket. A 25/25 és a 26/33 arányok közötti különbség pedig szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,05$). A két alcsoport BMI értékei nem különböztek ($33,6 \pm 5,2$ vs $33,4 \pm 5,5$ kg/m^2). A kóros QUICKI és ISI értékek gyakoriságát megbízható gyermekkori normálértékek hiányában nem tudtuk megállapítani.

A lipoprotein-anyagcsere vizsgálatának eredményei a 21. táblázaton láthatók. A T-C, LDL-C, TG és HDL-C átlagértékek mindkét vizsgált csoportban a normális zónába estek. Az egyszerű elhízásban és az AN-szal társult elhízásban a T-C és LDL-C eredményei között szignifikáns különbség nem volt kimutatható, a TG szintek azonban szignifikánsan nagyobbak, a HDL-C szintek pedig kisebbek voltak az AN társulása esetén ($p < 0,05$ illetve $p < 0,01$).

A lipoprotein-anyagcsere paramétereinek kóros értékeinek gyakoriságát a 22. táblázaton mutatjuk be. Emelkedett T-C érték a vizsgált gyermekek közül 26 esetében (23,0%), emelkedett LDL-C érték 24 esetében (21,2%), emelkedett TG szint pedig 29 esetében (25,7%) volt kimutatható. Csökkent HDL-C koncentráció pedig 43 gyermek (38,1%) esetében volt észlelhető. Az emelkedett T-C szinttel rendelkezők gyakorisága az AN-szal társult elhízás csoportjában magasabbnak bizonyult, mint az egyszerű elhízásban (19/57 vs 10/56, $p < 0,05$). A csökkent HDL-C koncentrációval rendelkezők gyakorisága is az AN-szal társult elhízásban volt magasabb, szemben az egyszerű elhízással (28/57 vs 15/56, $p < 0,05$).

22. táblázat**A szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere paramétereinek kóros értékeinek gyakorisága**

| Paraméterek | Egyszerű elhízás (n=56) | Elhízás és AN (n=57) | Együtt (n=113) |
|------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------|
| 0' VC (mmol/l) | 1/56 | 3/57 | 4/113 |
| 120' VC (mmol/l) | 8/56 | 10/57 | 18/113 |
| 0' INS (mU/l) | 40/56 | 42/57 | 82/113 |
| 120' INS (mU/l) | 48/56 | 53/57 | 101/113 |
| HOMA-IR | 45/56 | 50/57 | 95/113 |
| T-C (mmol/l) | 9/56 | 17/57 | 26/113 |
| LDL-C (mmol/l) | 9/56 | 15/57 | 24/113 |
| TG (mmol/l) | 10/56 | 19/57 ⁺ | 29/113 |
| HDL-C (mmol/l) | 15/56 | 28/57 ⁺ | 43/113 |

n= esetszám, ⁺ p < 0,05

23. táblázat**Szignifikáns összefüggés az inzulinrezisztencia (HOMA-IR) és a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere paramétereinek között (korreláció analízis)**

| Paraméterek | Korrelációs koefficiens (r) | p-érték |
|--------------------|-----------------------------|---------|
| HOMA-IR – 120' INS | 0,2034 | 0,0292 |
| HOMA-IR - ΣINS | 0,1935 | 0,0383 |
| HOMA-IR – 120'BG | 0,6803 | 0,0000 |
| HOMA-IR - ΣBG | 0,6654 | 0,0000 |
| HOMA-IR – T-C | 0,2228 | 0,0167 |
| HOMA-IR – TG | 0,6604 | 0,0000 |
| HOMA-IR – HDL-C | - 0,1881 | 0,0441 |

Vizsgáltuk a HOMA-IR értékek valamint a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere paramétereinek között kimutatható összefüggéseket is. A szignifikáns összefüggéseket a 23. táblázaton mutatjuk be.

Szignifikáns pozitív összefüggést tapasztaltunk a HOMA-IR értékek és a 120 perces inzulin értékek ($p < 0,05$), valamint a HOMA-IR értékek és az összinzulin értékek ($p < 0,05$) között. A HOMA-IR értékek és a 120 perces vércukorértékek ($p < 0,0001$) továbbá HOMA-IR értékek és az összvércukor értékek között ($p < 0,0001$) szintén szignifikáns pozitív összefüggés volt kimutatható. A HOMA-IR értékek a lipoprotein-anyagcsere paramétereinek közül a TC és TG koncentrációkkal szignifikáns pozitív ($p < 0,05$ illetve $p < 0,0001$), a HDL-C szintekkel pedig szignifikáns negatív ($p < 0,05$) összefüggést mutattak.

A 24. táblázat az inzulinválasz és az inzulinrezisztencia paramétereinek összefüggését mutatja be a vércukorválasz és az atherogen dyslipidaemia paramétereivel, a 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 paraméterével, a HDL-C azonban csak a Σ INS-nal és az 1/ISI-vel mutatott szignifikáns negatív összefüggést ($p < 0,05$ és $p < 0,0001$).

24. táblázat

Összefüggések az inzulinválasz és az inzulinrezisztencia indexek valamint a glükózválasz és az atherogen dyslipidemia paramétereinek között (többszörös lineáris regresszió analízis)

| Glükóz és dyslipidaemia paraméterek | 120' INS | ΣINS | HOMA-IR | 1/QUICKI | 1/ISI |
|--|-----------------|-------------------------------|----------------|-----------------|---------------|
| 120' VC | | | | | |
| b-koefficiens | 6,5771 | 5,7639 | 0,7945 | 5,7639 | 0,3680 |
| p-érték | 0,0000 | 0,0161 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 |
| ΣVC | | | | | |
| b-koefficiens | 2,7298 | 2,8435 | 0,3200 | 1,0475 | 0,1661 |
| p-érték | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 |
| TG | | | | | |
| b-koefficiens | 2,1089 | 3,5487 | 0,2250 | 0,0976 | 0,1183 |
| p-érték | 0,0060 | 0,0061 | 0,0234 | 0,0235 | 0,0014 |
| HDL-C | | | | | |
| b-koefficiens | -0,0097 | -0,0081 | -0,2599 | - 0,1214 | - 0,2747 |
| p-érték | 0,0794 | 0,0127 | 0,2230 | 0,2234 | 0,0156 |

Az eredmények szerint a gyermekkori elhízás mindkét vizsgált formájában gyakran észlelhető az inzulinrezisztencia, a bazális és reaktív hyperinsulinaemia, számottevő a csökkent glükóz tolerancia és az atherogen dyslipidaemia aránya. Az AN társulása esetén a reaktív hyperinsulinaemia és az atherogen dyslipidaemia paramétereinek változása kifejezettebb, a dyslipidaemia gyakoribb és kifejezettebb AN esetén maga az inzulinrezisztencia is az.

5. Az eredmények megbeszélése

5.1. A szénhidrát-anyagcsere eltérései gyermek- és serdülőkori elhízásban

Az elhízás gyakoribbá válásával párhuzamosan az utóbbi időszakban a gyermek- és serdülőkori 2TDM gyakoriságának fokozódása is észlelhető (16,19,80). A betegség ezen életperiódusban elsősorban az elhízott gyermekek esetében manifesztálódik, emiatt az elhízást a 2TDM kialakulása elsődleges rizikótényezőjének tartják gyermekkorban is (19,98). A 2TDM manifesztálódását megelőzően már kimutathatók lehetnek a glükoreguláció zavarai: az IGT és az IFG. A glükoreguláció zavarainak kimutatása gyermekkori elhízásban nagy gyakorlati jelentőséggel bír, mert az időben bevezetett életmód változtatással a 2TDM kialakulása megelőzhető.

Mindezek indítottak bennünket arra, hogy a szakrendelésünkön vizsgált serdülőkorú elhízott gyermekek szénhidrát-anyagcseréjét tanulmányozzuk. Erre a szakrendelés keretei között is kivitelezhető módszert, az éhomi vércukor- és inzulinkoncentrációk meghatározását és a HOMA-IR meghatározását választottuk. A módszer alkalmazásával egyrészt meghatározható az IFG előfordulása, másrészt az éhomi vércukor- és inzulinkoncentrációk alapján következtethetünk az inzulinrezisztencia és az inzulinelválasztás mértékére (85). Az inzulinkoncentrációt az inzulinrezisztencia és az inzulinelválasztás együtt befolyásolja, s az alkalmazott metódus lehetőséget ad mindkettő megítélésére. A HOMA-IR az inzulinrezisztencia mértékére utal, a HOMA-BCF pedig az inzulinelválasztás tükrözője.

Vizsgálatunk során az elhízott serdülők éhomi vércukor-értékét minden vizsgált esetünkben normálisnak találtuk. Az éhomi vércukormeghatározás alapján megítélhető glükoreguláció zavar, az IFG, egy esetben sem volt kimutatható. A normális vércukorértékekkel szemben vizsgálatunk során az elhízott serdülők inzulinkoncentrációja az esetek 80%-ában emelkedettnek bizonyult. Ennek hátterét vizsgálva bebizonyosodott, hogy az esetek ugyancsak 80%-ában a HOMA-IR értékek alapján inzulinrezisztencia fennállása igazolható, az inzulinelválasztás 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 hiperszekréciója, a hyperinsulinaemia kompenzálja (30).

Az alkalmazott módszer azonban – értelemszerűen - az IGT előfordulásáról nem tájékoztat. A HOMA-IR értékelése ezért akkor célszerű, ha elsősorban az inzulinrezisztenciáról és a kompenzáló hyperinsulinaemiáról kívánunk képet kapni, az OGTT viszont a

következményekről: az IGT-ről és IFG-ről tájékoztat (100). A két vizsgálat együttes elvégzése pedig komplex megközelítést biztosít.

További 4.1.2. vizsgálatunkban, melyben a glükoreguláció zavarainak és a 2TDM-nek az előfordulását vizsgáltuk, 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 is észlelhető volt, a reaktív hyperinsulinaemia (120'INS) aránya pedig 88%-nak bizonyult.

Az inzulinrezisztencia, a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia magas arányával szemben a glükoreguláció zavarainak gyakorisága lényegesen kisebb volt. Az IFG aránya, az éhomi vércukorszinteket a WHO kritériumai alapján minősítve, mindössze 1,2%-nak adódott, IGT pedig 13,6%-ban volt észlelhető. Ez az arány hasonló, egy korábbi vizsgálatunk eredményéhez, amikor is 177 elhízott gyermek között 2 IFG esetet észleltünk (25). Az IFG előfordulása az elhízott gyermekek körében irodalmi adatok szerint 2,5% körüli (36). Egy hazai tanulmány ezzel összhangzóan 2,7%-os gyakoriságot említ (37).

Ezzel szemben az IGT gyakoriságát gyermek és serdülőkori elhízásban több szerző 20%-t meghaladó arányban adja meg (26,27,28), bár egy európai vizsgálatban a gyakoriság csak 6,7%-nak adódott (51). Magunk a fent hivatkozott vizsgálatban az IGT fennállását a vizsgáltak 18%-ában mutattuk ki (25). 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 (24,25). Európai tanulmányok is hasonló arányról számoltak be (97,98,99), míg elhízott amerikai serdülőkben 4%-os gyakoriságot írtak le (28).

Megvizsgáltuk, hogy a glükoreguláció egyes zavarai milyen gyakran mutatható ki az inzulinrezisztencia valamint a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia. Az IFG észlelésekor, akár a WHO, akár pedig az ADA értékelési kritériumát vettük figyelembe, a HOMA-IR érték és a reaktív inzulin szint minden vizsgált esetben emelkedettnek bizonyult, és 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

reaktív inzulinszint 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. Míg az IFG esetében az inzulin elválasztás korai fázisa csökken, s a májban fokozott a glycogenolízis, addig az IGT állapotában az inzulinrezisztencia dominál és jellemző a vázizomzat inzulinrezisztenciája (100,101).

Vizsgáltuk továbbá a 0'VC kategóriákba és a 120'VC kategóriákba tartozók számának összefüggését is. Az elemzésből, mindenekelőtt az derült ki, hogy a 0'VC és a 120'VC kategóriákba tartozók megoszlása között, akár a WHO, akár az ADA 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 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 zavarának 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. Az ADA a túlsúlyos és elhízott gyermekek esetében (akiknek a BMI értéke a nemnek és az életkornak megfelelő 85 percentilis értékét meghaladja), kockázati tényezők fennállásakor (az első és másodfokú rokonok 2TDM-a, etnikai hovatartozás, a pubertás állapota, az inzulinrezisztencia jelei vagy inzulinrezisztenciával járó állapotok) a szénhidrát-anyagcsere eltéréseinek célzott szűrését tartja indokoltnak (80). Első lépésként az éhomi vércukorszint mérést javasolja, s az OGTT végzését csak akkor tartja szükségesnek, ha IFG mutatható ki. Eredményeink szerint a fenti kritériumok fennállása esetén a glükoreguláció zavarainak kimutatására és a 2TDM szűrésére az éhomi vércukorszint mérése helyett célszerűbb az OGTT egy lépésben történő elvégzése.

Az IFG alkalmazhatóságát bírálva már korábban felmerült, hogy a normális éhomi vércukor 6,0 mmol/l határértéke nem eléggé érzékeny. Az ADA egy 2003. évi szakmai állásfoglalásában (89) az 5,6 mmol/l határértéket javasolta, s ezt az éhomi vércukorértéket szerepelteti az IDF a metabolikus szindróma új diagnosztikus kritériumrendszerében is (42). Emiatt vizsgáltuk az IFG gyakoriságát az 5,6 mmol/l határérték alkalmazásával is. Ezen értékelési kritérium alapján az IFG gyakorisága már 4,4%-nak adódott. A már említett hazai

tanulmány is az ADA/IDF kritériumait alkalmazva 3,6%-os IFG gyakoriságról számol be (37). Ezek az arányok ugyan meghaladják a WHO értékelési kritériuma alapján adódott IFG prevalenciákat, lényegesen alatta maradnak azonban az IGT gyakoriságának.

Mindezek alapján megállapítható, hogy gyermekkori elhízásban a glükoreguláció zavarának kimutatására az OGTT vizsgálat elvégzése indokolt. Az IGT kimutathatósága esetén az elhízottak túlnyomó többségében inzulinrezisztencia fennállására és emelkedett reaktív inzulinszintre számíthatunk. Az elhízott gyermekek éhomi vércukor szintjének értékelésekor az IFG megállapítására - összehangban az IDF metabolikus szindrómára vonatkozó kritériumrendszerével - az 5,6 mmol/l határérték alkalmasabbnak tűnik, azonban ennek alátámasztására még további vizsgálatok szükségesek.

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

A dyslipidaemiák szerepe az atherosclerosis folyamatában és az ischemiás szívbetegség kialakulásában közismert. A szérum T-C, LDL-C szintjének emelkedését és a HDL-C szintjének csökkenését veszélyeztető tényezőknek tartják, s önálló rizikófaktornak tekintik a hypertriglyceridaemiát is (102). Elhízásban a lipoprotein-anyagcsere zavarát éppen a fenti eltérések jellemzik (45). Ismert továbbá, hogy az atherosclerosis folyamata már a gyermekkorban elkezdődhet (48). Mindezek miatt a lipoprotein-anyagcsere vizsgálata gyermekkori elhízásban érdeklődésre tarthat számot.

A lipoprotein-anyagcsere paraméterei kóros értékeinek gyakorisága a bemutatott vizsgálatokban változatosan alakult. Az első 4.2.1. vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy amíg a vizsgált elhízott gyermekekben a T-C és az LDL-C szint emelkedése csak néhány esetben fordult elő, a hypertriglyceridaemiának és a HDL-C szint csökkenésének a gyakorisága egyaránt 20% körüli volt. A másik 4.2.2. vizsgálatunkban a T-C és az LDL-C paraméterei kóros értékeinek gyakorisága nagyobbak (egyenként 5/37 arányúnak) bizonyult, az ún. atherogen dyslipidaemia összetevőjeként számon tartott hypertriglyceridaemia az esetek közel 1/6-ában, a HDL-C szint csökkenése pedig a vizsgáltak közel egy negyedében fordult elő. A 4.3.2 pontban ismertetett vizsgálatban emelkedett T-C a vizsgált gyermekek 23%-ában, emelkedett LDL-C 21%-ában, emelkedett TG szint 26%-ában volt kimutatható, csökkent HDL-C koncentráció pedig 38%-ában volt észlelhető. A változó gyakorisági arányok a vizsgált csoportok különbözőségéből adódhatnak. Kiemelhető azonban, hogy az

eltéréseknek az ún. atherogen dyslipidaemiának megfelelő konstellációja (103) a vizsgálatokban a gyermekek jelentős hányadában fordult elő. Egy korábbi vizsgálatunkban is elhízott gyermekekben az atherogen dyslipidaemia jelentős arányát (18%) észleltük (104).

Az atherogen dyslipidaemia kialakulása bonyolult folyamatok kölcsönhatásának eredménye. Elhízásban a hyperinsulinaemia fokozza a májban a szabadzsírsav-felvételt, ami a TG-ben gazdag partikulumok (VLDL, IDL) fokozott termelését idézi elő. Ezek lebomlásának eredménye a TG szaporulat, ami fokozza a CETP aktivitását. A CETP egyrészt koleszterint juttat a TG-ben gazdag lipid részecskékre, másrészt ezekről TG-t szállít a HDL-re. A TG-ben gazdag HDL metabolizmusa ezután felgyorsul, ami a HDL-C szint csökkenését eredményezi (54).

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. Mindamellett a TG valamint a HDL-C szintek és az inzulinkoncentrációk, valamint a HOMA-IR értékek között szignifikáns összefüggés az első két vizsgálatunkban nem volt kimutatható. Ezzel szemben a nagyobb esetszámú harmadik vizsgálatban a HOMA-IR értékek a lipoprotein-anyagcsere paraméterei közül az T-C és a TG koncentrációkkal szignifikáns pozitív, a HDL-C szintekkel pedig szignifikáns negatív összefüggést mutattak. Emellett a TG szignifikáns pozitív összefüggését mutatott az inzulinválasz és az inzulinrezisztencia minden paraméterével, a HDL-C pedig ezek közül a Σ INS-nal és az 1/ISI-vel mutatott szignifikáns negatív összefüggést. Korábban, egy ugyancsak inzulinrezisztenciával és hyperinsulinaemiával jellemzett elhízott gyermekcsoportban az inzulin és TG szintek között szignifikáns pozitív összefüggést találtunk (105). Megemlítendő még, hogy a bemutatott vizsgálatokban a TG és a HDL-C eredmények között, hasonlóan korábbi vizsgálatainkhoz, szignifikáns negatív összefüggés volt észlelhető (25,105).

A 4.2. pontban bemutatott vizsgálatok során apoA-I és apo100-B meghatározás is történt. Az apoB-100 a májban termelődik, elsősorban a chylomicronokban, a VLDL-ben és az LDL-ben található. Fontos szerepe van a receptorokhoz való kötődés szabályozásában. Az apo-B100 3500. aminosava az LDL-receptor kötőhelye, mutációi megváltoztatják az LDL-kötődést (106). Vizsgálatainkban az apoB-100 koncentrációk átlagértéke normálisnak adódott, az emelkedett értékek aránya az emelkedett LDL-C értékek gyakoriságával összhangban volt. Az

apoB-100 szint valamint az ÉVC, az INS, a HOMA, a T-C és az LDL-C értékek között szignifikáns pozitív korreláció volt észlelhető. Az apoA-I a HDL fő alkotórésze. Fontos szerepet játszik az LCAT aktivitásának szabályozásában. Szérum szintjét elsősorban a lebomlás üteme határozza meg, s szintje befolyással van a HDL-C koncentráció alakulására. Vizsgálatunkban az apoA-I koncentrációk átlagértéke a normális tartományban volt. A csökkent apoA-I szintek aránya összhangban volt a csökkent HDL-C értékek gyakoriságával. Az apoA-I szint és a HDL-C koncentrációk között szignifikáns pozitív korreláció volt észlelhető.

A Lp(a) szintjét is vizsgáltuk az elhízott gyermekekben. E lipoprotein frakció emelkedett koncentrációját az atherosclerosis önálló rizikótényezőjének tekintik (107). A molekula LDL-szerű részből és apoprotein(a)-ból áll. Az apo(a)-nak jelenleg több mint 30 fenotípusa ismert, melyek molekulásúlyukban is különböznek. A Lp(a) szérum szintjét az apo(a) fenotípusok megoszlása nagyban befolyásolja. Az európai lakosság 7-10%-ában a Lp(a) koncentráció meghaladja a 300 mg/l fölötti értéket, amit az atherosclerosis rizikó alsó határértékének tekintenek (107). A vizsgálatainkban az átlagos Lp(a) koncentráció ezen határérték alá esett, azonban mindkét vizsgált csoportban közel 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 (107).

Megállapítható, hogy elhízott gyermekekben a lipoprotein-anyagcsere eltéréseként az emelkedett TG és csökkent HDL-C szintekben megnyilvánuló atherogen dyslipidaemia jelentős aránya mutatható ki. Az apoB-100 és az apoA-I eredmények a lipoprotein-eltérésekkel összhangzóak, az Lp(a) emelkedés számottevő aránya pedig további vizsgálatot igényel.

Az atherogen dyslipidaemia kialakulásával károsodást szenvednek a HDL funkciói. A HDL-nek meghatározóan fontos szerepe van a reverz koleszterin-transzportban (54), fontos funkciója, hogy a HDL-hez kötött enzimek csökkentik az oxidált LDL képződését és felhalmozódását (56), a HDL emellett csökkenti az adhéziós faktorok oxidált LDL hatására bekövetkező fokozott képződését (57).

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 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. Eredményeink összhangban vannak azokkal a vizsgálatokkal, amelyek szerint gyermekkori elhízásban az adhézións molekulák szérumszintjének emelkedése következik be, ami az atherosclerosis legkorábbi stádiumaként endotheliális aktivációt jelez (108,109). Elhízott gyermekek nagyobb létszámú csoportjában mások az inzulinrezisztencia és az ICAM-1 koncentrációk között is szignifikáns összefüggést mutattak ki (110). 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 (111). Figyelemre érdemes még, hogy vizsgálatunkban a CETP aktivitások és a VCAM-1 koncentrációk között szignifikáns pozitív összefüggés volt észlelhető, ami közös befolyásoló tényező(k)re utalhat.

Végezetül megemlíjtük vizsgálatunk limitáló tényezőit: a relatíve alacsony esetszámot és azt a körülményt, hogy az eredményeinknek egészséges gyermekek eredményeivel való összehasonlítására nem volt lehetőségünk.

Megállapítható tehát, hogy 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-anyagcsere eltéréseinek kialakulásában

Mára általánosan elfogadott, hogy az elhízásban észlelhető másodlagos anyagcsere eltérések kialakulásában az inzulinrezisztencia és a kompenzáló hyperinsulinaemia meghatározó szerepet játszik (112). Az inzulinrezisztencia az inzulinérzékeny szövetek csökkent válaszreakciója az inzulinra, vagyis az inzulinhatás csökkenését jelenti (113). Az inzulinrezisztencia szerepének felértékelődése azután következett be, miután Reaven a kardiovaszkuláris rizikótényezők egységbe foglalásával a metabolikus szindróma fogalmát megalkotta, s közös patogenetikai tényezőként az inzulinrezisztenciát és a hyperinsulinaemiát jelölte meg (114). Az elhízás ekkor még nem képezte a szindróma alkotó részét. Ahogyan azonban a zsírszövet működésére vonatkozó vizsgálatok fokozatosan feltárták, hogy a zsírszövet endokrin szerv, és a test zsírtartalmának felszaporodása inzulinrezisztencia kialakulásához vezet (115), az elhízás is a szindróma alkotó része lett. Miután pedig kiderült, hogy a centrális zsírszövet felszaporodása esetén az inzulinrezisztencia kialakulásának esélye nagyobb, a centrális elhízás vált a metabolikus szindróma alapvető tényezőjévé (46). Az utóbbi időszakban a gyermekkori elhízásban végzett vizsgálatok eredményei szerint az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia lehet a kapocs az elhízás valamint a szénhidrát-anyagcserezavar, a dyslipidaemia és a hypertonia között, s ily módon alapvető tényezője a metabolikus szindróma kialakulásának (116,117). Ez indított bennünket arra, hogy a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek vizsgálata során az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia szerepét tanulmányozzuk.

Munkánk során az inzulinrezisztencia becslésére a HOMA-IR vizsgálatot végeztük el, s az inzulinrezisztencia mértékét a HOMA-IR index kiszámításával jellemeztük (85). Emellett az egyik vizsgálatunkban QUICKI és a Matsuda féle inzulinérzékenységi indexet (ISI) is meghatároztuk (87). Bár az euglycaemiás-hyperinsulinaemiás clamp-technikát tartják az inzulinrezisztencia/érzékenység vizsgálata arany standardjának (118), számos validációs tanulmány szoros korrelációt mutatott ki a HOMA-IR vizsgálatok és az euglycaemiás-hyperinsulinaemiás clamp-technika alkalmazásával nyert eredmények között (119,120). Emiatt a gyermekkori elhízásban a HOMA módszert széleskörűen alkalmazzák az

inzulinrezisztencia megítélésére. Munkánkban a HOMA-IR, a QUICKI és az ISI eredményei között erős szignifikáns összefüggést találtunk.

Az elhízott gyermekek hyperinsulinaemiájának megítélésére nemcsak a HOMA-IR kalkulálásához szükséges éhomi inzulin szintet vettük figyelembe, hanem az OGTT végzése során a 120'INS meghatározást is elvégeztük, illetve 4.3.2. vizsgálatban a Σ INS meghatározására is sor került. Utóbbi két paraméter a reaktív hyperinsulinaemia megítélését teszi lehetővé. Egyik vizsgálatunkban az 0'INS és 0'VC értékekből kalkuláltuk a béta-sejtek inzulinszekrécióna utaló HOMA-BCF értékeket is (85).

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. Az a tény, hogy a glükoreguláció zavarai ritkábban észlelhetők, mint az inzulinrezisztencia, a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia, amellet szól, hogy az elhízott gyermekek többsége még az inzulinrezisztencia hyperinsulinaemiával történő kompenzációjának stádiumában van (19), a kórfejlődés ezen szakaszában az inzulinrezisztenciát csökkentő adekvát intervencióval a diabetes kialakulása még megelőzhető. A glükoreguláció zavarainak fennállása esetéb a gyermekek már a 2TDM veszélyét jelentő stádiumában vannak (118).

Az inzulinrezisztencia a szérum inzulin- és glükózsint reaktív emelkedésével jár együtt az OGTT során: szignifikáns pozitív korreláció volt észlelhető a HOMA-IR és a 120'INS illetve Σ INS között, továbbá a HOMA-IR és a 120'VC illetve Σ VC között. Emellet szignifikáns összefüggéseket mutattunk ki a reaktív insulinaemia (120'INS, Σ INS) és a reaktív VC (120'VC, Σ VC) paraméterek között a többszörös lineáris regressziós analízis során. Ismeretes, hogy az inzulinérzékenység és a glükóz adására bekövetkező inzulinelválasztás között fennálló összefüggést negatív feedback regulálja, s ezt a hyperbolikus összefüggést glükóz diszpozíciós index (DI) megjelöléssel illetik (118). A DI csökkenése, a „glükóz tolerancia hyperbolikus törvénye” alapján, az IGT bekövetkeztéhez, alkalmanként a 2TDM kialakulásához vezet.

Ki kell itt térnünk az inzulinérzékenység átmeneti csökkenésének és a hyperinsulinaemia fokozódásának kérdésére a pubertásban (121,122). Az inzulinérzékenységnek a pubertás fellépését követő csökkenése a pubertás közepén a legkifejezettebb, majd a pubertás végére

helyre áll (122,123). Ezt a lehetőséget támaszthatja alá, hogy a 4.1.1. vizsgálatunkban a pubertás T4 stádiumában lévő elhízott gyermekek HOMA-IR értékei szignifikánsan meghaladták a többiekét. 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 (124). A 4.1.2. pontban leírt vizsgálatunkban a 12-18 évesek körében az emelkedett $0'$ INS és HOMA-IR aránya meghaladta a 6-12 évesekét; ezeket a BMI eltérése és a pubertás hatása együttesen okolható. A pubertásban észlelhető inzulinrezisztencia kialakulásában nem a nemi hormonok emelkedett szintje, hanem a növekedési hormon elválasztásának a fokozódása játsza a döntő szerepet (80,125).

Az elhízás és a dyslipidaemia összefüggése a gyermekkorban is széleskörűen dokumentált, s az összefüggésben az inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia meghatározó szerepét vetik fel (49,52,116,126). Az ismertetett vizsgálatainkba bevont elhízott gyermekekben a lipoprotein-anyagcsere eltérései közül a hypertriglyceridaemiával 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 hepatikus 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 igazolja az inzulinrezisztencia meghatározó szerepét az atherogen dyslipidaemia kialakulásában, összhangban az irodalmi adatokkal (116). Az atherogen dyslipidaemia kialakulásában a reaktív hyperinsulinaemia szerepét is szükséges kiemelni. Vizsgálatunkban szignifikáns pozitív összefüggés volt észlelhető a TG és a $120'$ INS illetve a Σ -INS között és szignifikáns negatív összefüggés volt kimutatható a HDL-C és a Σ -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 normális és a kóros HDL-C szinttel rendelkező elhízott gyermekek alcsoportjaiban a HDL működéssel

összefüggő faktorok eredményeit összehasonlítva viszont a csökkent HDL-C szinttel rendelkező gyermekek esetében az ICAM-1 koncentráció szignifikánsan nagyobb volt, mint a normális HDL-C szintekkel rendelkezők alcsoportjában, s hasonló tendencia volt észlelhető a VCAM-1 eredmények esetében is. Gyermekekori elhízásban az inzulinrezisztencia és az ICAM-1 koncentrációk között szignifikáns összefüggésről számoltak be (110). Bár a HDL-hez kötött enzimek aktivitásában a két alcsoport között szignifikáns különbség nem volt kimutatható, kiemelhető, hogy a PON1 aktivitás és az ICAM-1 koncentrációk között szignifikáns negatív korreláció volt észlelhető. A CETP aktivitás esetében emelkedő tendencia mutatkozott a csökkent HDL-C szinttel rendelkező elhízott gyermekekben. Mások metabolikus szindrómás gyermekekben emelkedett CETP koncentrációt észleltek, ami összefüggést mutatott a HDL-C szint csökkenésével (111). Vizsgálatunkban a CETP aktivitások és a VCAM-1 koncentrációk között szignifikáns pozitív összefüggés volt észlelhető. Mindezek alapján megállapítható, hogy ugyan az inzulinrezisztencia direkt összefüggése a HDL működésével kapcsolatos atherogen faktorok aktivitásával/szérumszintjével nem volt kimutatható, az atherogen dyslipidaemia befolyásoló hatása azonban számos ponton igazolható volt.

5.4. Az acanthosis nigricans klinikai jelentősége gyermek- és serdülőkori elhízásban

A gyermek- és serdülőkori 2TDM incidenciájának növekedése fontos gyakorlati feladatát tette a betegség kialakulása szempontjából veszélyeztetett csoportok identifikálását. A 2TDM-ban szenvedő gyermekek túlnyomó többsége elhízott (22), s elhízásban az inzulinrezisztencia hyperinsulinaemiával történő elégtelen kompenzációja vezet a 2TDM kialakulásához. Mindezek miatt a gyermekekori elhízást a 2TDM rizikó tényezőjének, az elhízás adekvát korai kezelését a 2TDM prevenciója fontos eszközként tekintik. Az utóbbi időszakban bebizonyosodott, hogy az AN nem csak a súlyos inzulinrezisztenciával és hyperinsulinaemiával jellemzett ún. inzulinrezisztencia szindrómákban fordul elő, viszonylag gyakran társul gyermekekori elhízással is (76,77). Egyes etnikai csoportokban különösen gyakran észlelhető (77), s a 2TDM-ban szenvedő elhízott gyermekek jelentős hányadában AN mutatható ki (22). Irodalmi adatok szerint az elhízás és az AN együttes előfordulása esetén az inzulinrezisztencia kifejezett (125,126). Mindezek miatt az AN a 2TDM rizikó tényezőjének és az inzulinrezisztencia fizikális markerének tekinthető (76,77).

Munkánk során gyermekkori egyszerű és AN-szal társult elhízásban vizsgáltuk az inzulinrezisztencia előfordulását. Megítélésére a HOMA-IR index kiszámítását alkalmaztuk. A hyperinsulinaemia fennállásának megítélésére a bazális inzulinszint mellett az OGTT során mért inzulinkoncentrációkat is figyelembe vettük.

A vizsgált gyermekek 84,3%-ában a HOMA-IR inzulinrezisztencia fennállását jelezte, a bazális inzulinszint a vizsgáltak 73%-ában, a 2 órás inzulinszint pedig 90%-ában bizonyult emelkedettnek. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a vizsgált gyermekek többségében az inzulinrezisztenciát kompenzáló hyperinsulinaemia kíséri. Az éhomi vércukorérték emelkedése azonban a vizsgáltak 5,2%-ában már IFG fennállását bizonyította. Az OGTT során pedig vizsgáltak 15,6%-ában IGT fennállása igazolódott. Eredményeink korábbi, gyermekkori egyszerű obesitásban (25) és AN-szal társult elhízásban (105) végzett vizsgálataink eredményeivel lényegében egyezők.

Az inzulinrezisztencia, a hyperinsulinaemia és a lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek összefüggése a gyermekkori elhízásban is bizonyított (48,49), emiatt vizsgáltuk egyszerű és AN-szal társult elhízásban a lipoprotein-anyagcsere paramétereinek alakulását is. Emelkedett T-C szintet az esetek 23,4%-ában, emelkedett LDL-C szintet pedig 21,7%-ában tudtunk kimutatni. Az emelkedett TG szinttel rendelkezők aránya 25,2%-nak adódott, és a vizsgáltak 40%-ában csökkent HDL-C szint volt kimutatható. Az inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia és a lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek az összefüggését mutatja, hogy a HOMA-IR értékek és a T-C, 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 kitértünk, hogy a 120. perces inzulinértékek és az összinzulin értékek 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. Minthogy az AN-szal társult csoportba sorolt esetek dermatosisa változó súlyosságú volt, megvizsgáltuk az emelkedett HOMA-IR értékek gyakoriságát az enyhébb (1-3) és a kifejezett (4) fokozatú AN-szal rendelkezők alcsoportjaiban. A 4. fokozatú AN-szal rendelkező 25 gyermek mindegyike

esetében, az AN 1.-3. fokozatát mutató 33 gyermek közül viszont csak 26 esetében észleltünk emelkedett HOMA-IR értéket, s a két csoport arányai között különbség szignifikánsnak bizonyult, noha BMI értékük nem különbözött. A 4.3.1 pontban bemutatott vizsgálatunkban az inzulinrezisztenciára utaló kóros HOMA-IR értékek aránya az AN-szal társult és egyszerű elhízásban nem különbözött, a hyperinsulinaemia azonban az AN jelenléte esetén gyakoribbnak bizonyult. Eredményeink összességében amellel szólnak, hogy gyermekkori elhízásban a kifejezett AN jelenléte esetén inkább számíthatunk az inzulinrezisztencia fennállására.

A lipoprotein-anyagcsere paramétereiben kimutatható különbségeket vizsgálva említhető, hogy az AN jelenléte esetén a TG koncentrációk szignifikánsan nagyobbak, a HDL-C koncentrációk kisebbek voltak, mint az egyszerű elhízás eseteiben. A kóros értékek gyakoriságának számbavétele pedig azt mutatta, hogy az AN-szal rendelkezők csoportjában az emelkedett TG és a csökkent HDL-C szint szignifikánsan gyakrabban észlelhető, mint az egyszerű elhízásban. Az emelkedett T-C és LDL-C szinttel rendelkezők aránya is magasabb volt az AN jelenléte esetén, mint annak hiányakor, azonban a különbségek nem bizonyultak statisztikailag jelentősnek. A 4.2.1 pontban bemutatott vizsgálatunkban is a kóros értékek gyakorisága a TG és a HDL-C esetében gyakoribbnak bizonyult az AN-szal együtt járó elhízásban, mint az egyszerű elhízásban. A lipoprotein-anyagcsere eltérései gyakoriságára vonatkozó, 4.3.2 pontban ismertetett, adataink a korábbi, gyermekkori egyszerű obesitásban (25) és AN-szal társult elhízásban (105) végzett vizsgálatunk eredményeivel lényegében egyeznek. Az eredmények szerint az AN észlelése esetén gyermekkori elhízásban az atherogen dyslipidaemia nagyobb valószínűségével számolhatunk.

Megállapítható, hogy a gyermekkori elhízás egyszerű és AN-szal társult formáiban egyaránt gyakran észlelhető az emelkedett HOMA-IR értékek által jelzett inzulinrezisztencia, a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia és számottevő a csökkent glükóz tolerancia gyakorisága is. Ezek az anyagcsere eltérések a 2TDM későbbi kialakulása rizikótényezőinek tekinthetők.

A gyermekkori elhízás mindkét vizsgált formájában számottevő gyakorisággal mutatható ki az emelkedett T-C, LDL-C, TG és a csökkent HDL-C értékek, melyek kialakulásában az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia meghatározó szerepet játszik. A lipoprotein-anyagcsere eltérései az atherosclerosis későbbi kifejlődése szempontjából képviselnek kockázati tényezőt.

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 glükoregulációs zavarok: az IFG és az IGT és a 2TDM gyermekkori elhízásban észlelt gyakoriságára vonatkozó eredményeink más európai tanulmányok eredményeivel összhangban vannak.
- A glükoregulációs zavarok 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 anyagcserekövetkezmények kialakulásában.
- A gyermekkori elhízásban kialakuló kifejezett AN az inzulinrezisztencia fizikális markerének tekinthető.

7. Összefoglalás

Előzmények. Az elhízás a leggyakoribb táplálkozási betegség, ami számos országban jelentős népegészségügyi probléma. Az anyagcserét érintő következményei a 2TDM és a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához és korai halálozáshoz vezethetnek. A gyermek- és serdülőkori elhízás gyakorisága az utóbbi évtizedekben világszerte növekszik. Az elhízás összefüggése a glükóz- és a lipoprotein-anyagcsere zavaaraival bizonyított, s kialakulásukban az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia szerepét vetik fel. Az acanthosis nigricans (AN), egy inzulinrezisztenciával járó dermatosis, a gyermekkori elhízásban is észlelhető lehet, s felmerült, hogy az inzulinrezisztencia fizikális markereként értékelhető.

Célkitűzések. Az értekezésben bemutatott vizsgálatok során célul tűztük ki a glükóz- és a lipoprotein-anyagcsere eltérései gyakoriságának tanulmányozását elhízott gyermekekben. Vizsgálni kívántuk az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia szerepét ezen eltérések kialakulásában, és célunk volt az AN fontosságának tisztázása a gyermekkori elhízás anyagcsere-következményeinek kialakulásában.

Vizsgált személyek és módszerek. A vizsgálatokba az elhízás-szakrendelésünkre beutalt elhízott gyermekeket vontunk be. BMI értékük meghaladta a nemüknek és életkoruknak megfelelő 97-es BMI percentilis értéket és a BMI SDS értékük 2-nél nagyobb volt. OGTT végeztünk, ennek során meghatároztuk az inzulinszinteket, inzulinrezisztencia/szenzitivitás indexeket számoltunk és vizsgáltuk a lipoprotein-anyagcsere paramétereit és a HDL-C-vel összefüggő atherogen faktorokat.

Eredmények. Vizsgálatainkban az IFG, az IGT és a 2TDM gyakorisága összhangban volt a gyermekkori elhízásban végzett egyéb európai tanulmányok adataival. A HOMA-IR értékkel jellemzett inzulinrezisztencia, a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia a vizsgált gyermekek túlnyomó hányadában kimutatható volt. Az a tény, hogy a glükoreguláció zavarai ritkábban fordultak elő, mint az inzulinrezisztencia, a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia, amellel szól, hogy az elhízott gyermekek többsége esetében a hyperinsulinaemia sikeresen kompenzálja az inzulinrezisztenciát. Az IFG gyakorisága alacsonyabbnak bizonyult, mint az IGT-é, emiatt elhízott gyermekekben szükséges az OGTT elvégzése a glükoreguláció zavara kimutatására. Az elhízott serdülőkből az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia magának az elhízásnak a következtében alakul ki, kifejlődésükhöz azonban a pubertás is hozzájárul.

A vizsgált gyermekek esetében az emelkedett TG és csökkent HDL-C szintekkel jellemzett atherogen dislipidaemia számottevő gyakorisággal volt észlelhető. A paraoxonáz, az LCAT és a CETP aktivitások, továbbá az ICAM-1 és VCAM-1 koncentrációk nem különböztek a normális és a csökkent HDL-C szinttel rendelkező gyermekekben. Az atherogen faktorok vizsgálati eredményei összességében amellet szólnak, hogy a dyslipidaemia komplex hatással lehet gyermekkori elhízásban is a HDL funkcióját jelző paraméterek alakulására.

Vizsgálatunk során pozitív korrelációt találtunk a HOMA-IR és a 120' INS, az Σ INS, a 120' VC és az Σ VC között. Hasonlóan szignifikáns korreláció volt kimutatható a HOMA-IR és a T-C, valamint a TG között és negatív a HOMA-IR és a HDL-C között. A reaktív insulinaemia és a reaktív vércukor paraméterek összefüggése is szignifikánsnak bizonyult, továbbá a reaktív insulinaemia összefüggést mutatott az atherogen dyslipidaemiával is, a többszörös lineáris regresszió alkalmazásával. Az eredmények bizonyítják az inzulin-rezisztencia meghatározó szerepét a kóros glükoreguláció és a dyslipidaemia kialakulásában.

Vizsgálatunkban a 120' INS és az Σ INS értékek szignifikánsan magasabbak voltak az AN-szal társult elhízásban, mint az egyszerű elhízásban. A két csoportban a HOMA-IR értékek szignifikánsan nem különböztek, ISI értékek azonban az AN jelenléte esetén kisebbek voltak. A kóros bazális és reaktív insulinaemia, az IFG és az IGT, valamint a HOMA-IR értékek gyakorisága szignifikánsan nem különbözött a két csoportban, noha a kóros eredmények aránya az AN jelenlétekor rendre nagyobb volt. Emellet a súlyos AN-szal rendelkező gyermekek mindegyike esetében kóros HOMA-IR érték volt észlelhető. Ezek az eredmények a reaktív insulinaemia fontos szerepét bizonyítják az AN kialakulásában, és amellet szólnak, hogy az AN súlyos formája esetében nagy az inzulinrezisztencia valószínűsége.

A lipoprotein-anyagcsere vizsgálata során a TG és a HDL-C koncentrációkban szignifikáns különbség volt észlelhető a két csoport között. Emellet az emelkedett TG és a csökkent HDL-C gyakorisága is nagyobb volt az AN-szal társult elhízásban. Ezek az eredmények amellet szólnak, hogy atherogen dyslipidaemia gyermekkori elhízásban az AN fennállása esetén kifejezettebb.

Következtetések. Az inzulinrezisztencia, a bazális és a reaktív hyperinsulinaemia gyakori eltérések a gyermekkori elhízásban, az IGT előfordulása is számottevő. Ezek a metabolikus eltérések a 2TDM kialakulásának rizikófaktoraik. A dyslipidaemia is gyakran észlelhető eltérés gyermekkori elhízásban, kialakulásában az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia játszik alapvető szerepet. A gyermekkori elhízásban észlelhető dyslipidaemia az atheroscleroticus

kardiovaszkuláris betegségek rizikófaktora, minthogy az atherosclerosis folyamata már a gyermekkorban elkezdődik. A súlyos AN a gyermekkori elhízásban az inzulinrezisztencia fizikális markerének tekinthető, és az AN-szal rendelkező elhízott gyermekek vizsgálata feltétlenül szükséges a glükoreguláció eltéréseinek és a dyslipidaemianak a kimutatására.

Kulcsszó: gyermekkori elhízás, inzulinrezisztencia, acanthosis nigricans

8. Summary

Background. Obesity is the most common nutritional disease, and it is a major public health problem in many countries. It causes ill health and early death, and its metabolic consequences lead to increased liability to development of T2DM and cardiovascular disease. The prevalence of childhood and adolescent obesity has been increasing in the last decade over the world. Its associations with alterations of glucose and lipoprotein metabolism have been documented, and insulin resistance and hyperinsulinism were implicated in these associations. AN can be found in childhood obesity, it can be associated with insulin resistance, and it has been arisen as a physical marker of insulin resistance.

Aims. Our studies demonstrated in the dissertation were aimed to determine the prevalence of alterations of glucose and lipoprotein metabolism in Caucasian-European obese children, to investigate the role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of these alterations, and to evaluate the impact of AN on development of these metabolic consequences of childhood obesity.

Patients and methods. Obese children referred to obesity clinic were included into the studies. Their BMIs were over the 97th BMI percentile and BMI SDS values were >2 , according to sex and age. Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed, insulin levels were measured, insulin resistance/sensitivity indexes were calculated, and lipoprotein parameters as well as atherogenic factors associated to HDL-C were also investigated.

Results. In our studies the frequencies of IFG, IGT and T2DM were in accordance with other European studies performed in childhood obesity. Insulin resistance, based on elevated HOMA-IR, basal and reactive hyperinsulinemia were found in vast majority of the investigated children. The fact that alteration of glucoregulation was substantially less than insulin resistance, basal and reactive hyperinsulinemia, suggests that hyperinsulinemia can successfully compensate for insulin resistance in the majority of obese children. Since IFG was less frequent than IGT, there is a need for performing OGTT to demonstrate abnormality of glucoregulation in obese children. In obese adolescents insulin resistance and hyperinsulinemia essentially due to the obesity itself, however puberty can also contribute to their development.

Obese children investigated in our studies were characterised a rather high frequency of atherogenic dyslipidemia, i.e. elevated TG and decreased HDL-C levels. Paraoxonase, LCAT

and CETP activities as well as ICAM1 and VCAM1 concentrations did not differ in the groups with normal or decreased HDL-C level. However, the results suggest that atherogenic dyslipidemia has a complex influence to the parameters of HDL function in childhood obesity.

Evaluating the role of insulin resistance and hyperinsulinemia, positive correlations were found between HOMA-IR and 120'INS, Σ INS, 120'BG as well as Σ BG. Similarly, positive significant correlations were found between HOMA-IR and T-C as well as TG, and a negative one between HOMA-IR and HDL-C. In addition, significant associations were demonstrated between reactive insulinemia and reactive blood glucose parameters, and it was also found that reactive insulinemia was associated with atherogenic dyslipidemia, using multiple linear regression analysis. These results prove a determining role of insulin resistance in developing abnormal glucoregulation and dyslipidemia.

In our study 120' INS and Σ INS values were significantly higher in obesity with AN than in simple obesity. HOMA-IR did not differ in the two groups but ISI was lower in OAN compared to SO. The frequencies of abnormal basal and reactive hyperinsulinemia, IFG and IGT as well as increased HOMA-IR values did not significantly differ in the two subgroups, although ratios of abnormal results were higher in cases with AN. However, it was ascertained that all children with severe AN (grade 4) had an increased HOMA-IR. These results prove an important role of the reactive hyperinsulinemia in development of AN, and they suggest that in the cases with severe AN the probability of insulin resistance is high.

As regards to lipoprotein metabolism, significant differences were found in TG and HDL values between the subgroups of SO and OAN. In addition, the frequencies of increased TG and decreased HDL-C were higher in the subgroup of OAN compared to SO. These results suggest that atherogenic dyslipidemia can be more pronounced in childhood obesity if it is associated with AN.

Conclusion. Insulin resistance, basal and reactive hyperinsulinemia are frequent conditions in childhood obesity, frequency of IGT is also rather high. These metabolic factors can be considered as risk factors for development of T2DM. Dyslipidemia is also a frequent condition in childhood obesity. Insulin resistance and hyperinsulinemia play an essential role in its development. Dyslipidemia in childhood obesity is a risk factor of arteriosclerotic cardiovascular disease, since atherosclerosis starts at childhood. Severe AN in childhood

obesity can be considered as a physical marker of insulin resistance, and obese children with AN have to be investigated for alteration of glucoregulation and dyslipidemia.

Keywords: childhood obesity, insulin resistance, acanthosis nigricans

9. Irodalomjegyzék

1. Report of WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic, World Health Organisation, WHO, Geneva, 1998, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894(I-XII),1-253.
2. Prevalence of Overweight Among Children, Adolescents, and Adults - United States, 1988-1994. MMWR,1997;46(09):199-202
3. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. JAMA 2002; 288: 1728-1732.
4. Ogden CL, Carroll MD, Curtin L, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006; 295: 1549-1555.
5. Zimmermann MB, Gübelib C, Püntener C, Molinari L. Overweight and obesity in 6–12 year old children in Switzerland. Swiss Med Wkly 2004; 134: 523–528.
6. Chinn S, Rona JR: Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies in british children, 1974-1994. BMJ 2001; 322: 24-26.
7. Jackson-Leach R, Lobstein T. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1, The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. Int J Pediatr Obes. 2006; 1: 26-32.
8. Dóber I. Gyermekkorai kövérség. Gyermekorvos Továbbképzés 2002; 1: 40-45.
9. Antal M, Bíró L, Regöly-Mérei A, Nagy K, Arató Gy, Szabó Cs, Martos É, Péter Sz. Az epidemiológiai vizsgálatokban alkalmazható néhány mérőmódszer a serdülőkori elhízás megítélésére. Orvosi Hetilap 2008; 149: 51-57.
10. Mészáros Z, Mészáros J, Völgyi E, Sziva Á, Pampakas A, Prókai A, Szmodis M. Body Mass and Body Fat in Hungarian Schoolboys: Differences between 1980–2005. Physiol Anthropol 2008; 27: 241–245.

11. Molnár D. A gyermekkori elhízás jelentősége. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle* 2006; 11: 197-202.
12. Antipatis VJ, Gill TP. Obesity as a Global Problem. In Björntorp P editor *International Textbook of Obesity*. Chichester. J. Wiley and Sons Ltd; 2001: pp 3-22.
13. Livingstone MB Childhood obesity in Europe: a growing concern. *Public Health Nutr.* 2001; 4: 109-16.
14. Chiarelli F, Marcovecchio MR. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur. J Endocrinol* 2008; 159: 67-74
15. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Hong CP, Prineas RJ, Jacobs DR. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension* 2006; 48: 1599-1604.
16. Nesmith JD. Type 2DM in children and adolescent (Kommentár: Dr. Madácsy L.) *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle* 2001; 4: 152-157.
17. Dabelea D, Hanson RL, Benett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of type 2 diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998; 41: 904-910.
18. Libman IM, LaPorte RE, Becker D, Dorman JS, Drash AL, Kuller L. Was there an epidemic of diabetes in nonwhite adolescents in Allegheny County, Pennsylvania? *Diabetes Care* 1998; 21: 1278-1281.
19. Libman I, Arslanian S. Type 2 Diabetes in childhood: The American Perspective. *Horm Res.* 2003; 59: 69-76.
20. Drake, AJ, Smith A, Betts PR, Crowne EC, Shiled JP. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child* 2002; 86: 207-208.

21. Ehtisham S, Kirk J, McEvilly A, Shaw N, Jones S, Rose S, Matyka K, Lee T, Britton SB, Barrett T. Prevalence of type 2 diabetes in children in Birmingham. *BMJ* 2001; 322: 1428-1429.
22. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000; 105: 671-680.
23. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22: 345-354.
24. Erhardt É, Nyikos O, Csernus K és Molnár D. A szénhidrát-anyagcsere eltérések gyakorisága és ezek változása diéta hatására elhízott gyermekekben. *Gyermekgyógyászat* 2003; 54: 415-422.
25. Kosaras É, Felszeghy E, Ilyés I. A szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere eltérései gyermekkori elhízásban. *Gyermekgyógyászat* 2003; 54, 20-26.
26. Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, Ball GD, Shaiki GQ, Weigensberg MJ, Cruz ML. Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Hispanic Children. *J Clin Endocrin Metab.* 2004; 89: 207-12.
27. Barkai L, Paragh Gy. Metabolikus szindróma gyermek- és serdülőkorban. *Orv Hetil* 2006; 147: 243-250.
28. Shina R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Eng J Med* 2002; 346: 802-810.
29. Ilyés I. Az elhízás mai szemlélete, *Medicina*, Budapest 2001
30. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: 473-480.
31. Diezt WH: The obesity epidemic in young children. *BMJ* 2001, 322: 313-314.

32. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2006; 1: 11-25.
33. Halmos T. Inzulínrezisztencia – hyperinsulinaemia – 2-es típusú diabetes mellitus. *Táplálkozás-Allergia-Diéta* 2001; 6: 16-22.
34. Jermendy Gy. 2-es típusú cukorbetegség és metabolikus szindróma. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2003, 8: 96-102.
35. Ilyés I, Felszeghy E. A 2es típusú diabetes mellitus (2TDM) a gyermek- és serdülőkorban. *Gyermekgyógyász Továbbképzés* 2004, 3: 34-39.
36. Fagot-Campagna A, Saaddine JB, Flegal KM, Beckles GL. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes, impaired fasting glucose, and elevated HbA1c in U.S. adolescents: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2001, 24: 834-837.
37. Molnár Sz, Barkai L, Paragh Gy. Metabolikus szindróma előfordulása elhízott gyermekekben és serdülőkben. *Diabetologia Hungarica* 2007; 15: 31-37.
38. Halmos T. A diabetes szindróma új diagnosztikai és klasszifikációs rendszere. *Orv Hetil* 2002; 143: 2533-2541.
39. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Grüters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity - a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 199-206.
40. DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317: 371-375.
41. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired

- glucose tolerance. Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes* 2006; 55: 1430-1435.
42. Alberti KG, Zimmer P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
 43. Garrow J. Health risk of obesity. In: British Nutrition Foundation. *Obesity*. Oxford, Blackwell Science Ltd: 2000: pp4-16.
 44. Poirier P, Eskel RH. Obesitas és kardiovaszkuláris megbetegedés. *Curr. Atheroscler Rep (magyar kiadás)* 2003; 2: 551-558.
 45. Gerő L. A metabolikus szindrómában társuló lipideltérések patomechanizmusa, jellegzetességei és terápiája. *Családorv. Fórum* 2007; 5: 2-8.
 46. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. Evaluation and management of atherogenic dyslipidemia. *CMAJ* 2001; 165: 1331-33.
 47. Csábi Gy, Török K, Jeges S, Molnár D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr.* 2000; 159: 91-94.
 48. Olson RE. Atherogenesis in children: Implication for the prevention of atherosclerosis. *Adv in Paediatr.* 2000; 47: 55-78.
 49. Wabitsch M. Overweight and obesity in European children. Definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later outcomes. *Eur J Pediatr.* 2000; 159: 8-13.
 50. Freedman DS, Shear CL, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins in children over a 8-year period: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med.* 1985; 14: 203-216.
 51. Lobstein T, Jackson-Leach R. Estimated burden of pediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2. Numbers of children with indicators of obesity-related disease. *Int J Pediatr Obes.* 2006; 1: 33-41.

52. Steinberger, Moorehead C, Katch V, Rochini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr.* 1995; 126: 690-695.
53. Maclaren NK, Gujral S, Ten S, Motagheti R. Childhood obesity and insulin resistance. *Cell Biochem Biophysics* 2007; 48: 73-78.
54. Harangi M, Köbling T, Paragh Gy. Reverz koleszterintranszport. *Metabolizmus* 2005; 2: 56-60.
55. Tall AR. Plasma cholesteryl-ester transfer protein. *J Lipid Res.* 1993; 34: 1255-1274.
56. Mertens A, Hovoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J.* 2001; 15: 2073-2084.
57. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, Davoli A, Campagnola M, Contessi GB, Pastorino AM, Lo Casio V. 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.
58. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 473-480.
59. Spady DK. Reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 100: 576-578.
60. Soros JM, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40: 441-447.
61. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2004; 112: 424-430.
62. Pall D, Katona E, Fülesdi B, Zrinyi M, Zatik J, Bereczki D, Polgar P, Kakuk G. Blood Pressure distribution in a Hungarian adolescent population: comparison with normal values in the USA. *J Hypertens.* 2003; 21: 41-47.

63. Reinehr T, Andler W, Denzer C, Siegried W, Mayer H, Wabitsch M. Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005; 15: 181-187.
64. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension. *Clin Exp Hypertension*,1999; 21: 885-94.
65. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newmann WP, Tracey RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1650-1656.
66. Cook S, Wietzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WA. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 821-827.
67. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004; 27: 2438-2443.
68. Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163: 371-377.
69. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel W, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2362-2374.
70. Bokor S, Frelut ML, Vania A, Hadjiathanasiou CG, Anastasakou M, Malecka-Tendera M, Matusik P, Molnar D. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes.* 2008; 3: 3-8.
71. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887.

72. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin Resistance Markers in Children. *Horm Res.* 2009; 71: 65–74.
73. Gerő L. A PPAR-rendszer aktiválásának klinikai jelentősége: a PPAR-alfa és PPAR-gamma receptorok szerepe a metabolikus szindróma terápiájában. *Metabolizmus* 2005; 2: 66-73.
74. Bent KN, Shuter GF, Hurley JS, Frye D, Loflin P, Brubaker C. Acanthosis nigricans as a clinical proxy marker of increased risk of type II diabetes. *Public Health Nurs.* 1998; 15: 415-421.
75. Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosis Nigricans as a Risk Factor for Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Clin Pediatr* 1998; 37: 73-79.
76. Burke JP, Duggirala R, Hale DE, Blangero J, Stern MP. Genetic basis of acanthosis nigricans in Mexican Americans and its association with phenotypes related to type 2 diabetes. *Hum Genet.* 2000; 106: 467-72.
77. Rendon MI, Cruz PD Jr, Sontheimer RD, Bergstresser PR. Acanthosis nigricans: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 461-469.
78. Glaser NS. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am.* 1997; 44: 307-37.
79. Ilyés I, Felszeghy E, Oláh A. Az acanthosis nigricans és az inzulinrezisztencia összefüggése gyermekkori elhízásban. *Diabetologia Hungarica* 2002; 10: 197-200.
80. American Diabetes Association Type 2 diabetes in children and adolescent. *Diabetes care* 2000; 23: 381-389.
81. Joubert K, Darvay S, Ágfalvi R: Útmutató és táblázatok a gyermekkori tápláltság megítéléséhez (Pintér Attila szerk.). 3. sz. Módszertani levél, Országos Gyermek-egészségügyi Intézet. Budapest 2004; 1-36.

82. Marshall JA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls, *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
83. Marshall JA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys, *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
84. Burke JP, Hale DE, Huzeda HP, Stern MP. A qualitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care* 1999, 22: 1655-1659.
85. Matthews DR, Hosher JP, Rudenski SA, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment. Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
86. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 87: 2906-2908.
87. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470.
88. Report of WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: Diagnosis and classification, Geneva World Health Organisation, 1999
89. ADA Consensus Statement: The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
90. Heinze E, Holl RW. Tests of B cell function in childhood and adolescence (in Ranke MB (ed) *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents* 3rd edition, Krager, Basel, 2003: pp318-338.
91. Reihner T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight lost. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 419-422.

92. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18: 499-502.
93. National Cholesterol Education Program (NCEP). Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 522-584.
94. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369: 2059-2061.
95. Paragh G, Seres I, Balogh Z, Varga Z, Kárpáti I, Mátyus J, Ujhelyi L, Kakuk G. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron.* 1998; 80: 166-70.
96. Magyar Diabetes Társaság. A diabetes kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica XVII. Supplementum* 2009
97. Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mayer H, Kratzer W, Debatin KM, Heinze E. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 307-313.
98. Kiess W, Böttner A, Raile K. Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents: A Review from an European Perspective. *Horm Res.* 2003; 59: 77-84.
99. Wiegand S, Dannemann A, Krude H, Grüters A. Impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: a new field for pediatrics in Europe. *Int J Obes.* 2005; 29: 136-142.
100. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med.* 2002; 19: 708-723.

101. Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care* 2003; 26: 868-74.
102. Szollár L. Dyslipidaemia és metabolikus szindróma. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2003; 8: 92-95.
103. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR. Evaluation and management of atherogenic dyslipidemia. *CMAJ*. 2001; 165: 1331-1333.
104. Józsa L, Felszeghy E, Gönczy F, Ilyés I. Életmódtábor a gyermekkori elhízás komplex kezelésére. *Egészségtudomány* 2004; 48: 309-318.
105. 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.
106. Ábel T, Karádi I. *Lipoproteinek*, Budapest, Melánia, 1998
107. Balogh Z, Paragh Gy. A lipoprotein(a) szerepe az érbetegségek kialakulásában. *Családorvosi Fórum* 2003; 5: 6-10.
108. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Walczak M. 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.
109. Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato L, Iezzi ML, Marinucci MC, Cofini V, Croce G, Passacquale G, Necozone S, Ferri C. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 3145-52.
110. Valle Jeménez M, Estepa RM, Morales Camacho RM, Estrada RC, Luna FG, Guitarte FB. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and

- inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 497-502
111. Sandhofer A, Kaser S, Ritsch A, Laimer M, Engl J, Paulweber B, Patsch JR, Ebenbichler CF. Cholesteryl ester transfer protein in metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 812-818.
112. Halmos T, Jermendy Gy. Metabolikus x-szindróma az ezredfordulón. Elméleti vonatkozások és gyakorlati teendők. *Orv Hetil.* 2000; 141: 2701-2709.
113. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance, *J Clin Invest.* 2000; 106: 473-81.
114. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
115. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000; 21: 697-738.
116. Steinberg J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14: 555-559.
117. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–194.
118. Arslanian SA. Clamp Techniques in Pediatrics: What Have We Learned? *Horm Res.* 2005; 64: 16-24.
119. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004; 24: 314-319.
120. Yeckel CW, Weis R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, Tamborlane WV, Caprio S. Validation of Insulin Sensitivity Incidens from Oral Glucose Tolerance Test Parameters in Obese Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1096-1101.

121. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13: 1385-94.
122. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Homg CP, Pineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.* 1999; 48: 2039-2044.
123. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2444-2450.
124. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003; 26: 118-24.
125. Clark PA, Rogol AD. Growth hormones and sex steroid interactions at puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996; 25: 665-681.
126. Ten S, Maclaren N. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrin Metab.* 2004; 89: 2526–2539.

10. Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények

1. Juhász É, **Felszeghy E**, Ilyés I. A szénhidrát anyagcsere vizsgálata serdülőkorú elhízott gyerekekben. *Diabetologia 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. Hyperinzulinaemia /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**

11. Az értekezés témájával összefüggő saját közlemények

1. Ilyés I, **Felszeghy E**, Oláh A. Az acanthosis nigricans és az inzulínrezisztencia összefüggése gyermekkori elhízásban. *Diabetologia 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.

12. 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.

13. 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, 42nd 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, 44th 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, 5th 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, 45th 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, 46th 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.

14. 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 szakrendeléseiben dolgozó munkatársamnak.

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

Függelék jegyzéke

1. Juhász É, **Felszeghy E**, Ilyés I. A szénhidrát anyagcsere vizsgálata serdülőkorú elhízott gyerekekben. *Diabetologica Hungarica* 2004; 12: 281-286.
2. **Felszeghy E**, Juhász É, Káposzta R, Ilyés I. A glükoreguláció zavarai gyermekkori elhízásban, összefüggés az inzulinrezisztenciával és hyperinzulinaemiával. *Metabolizmus* 2008; 6: 234-238.
3. **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.
4. **Felszeghy E**, Fejes M, Ilyés I. Inzulinrezisztencia és atherogén dyslipidaemia gyermekkori elhízásban. *Metabolizmus* 2005; 3: 28-31.
5. Ilyés I, **Felszeghy E**, Váradi Z, Seres I, Paragh Gy. Hyperinsulinaemia /inzulinrezisztencia, atherogen 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.