

ILYÉS ISTVÁN DR.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekgyógyászati Intézet, Endokrinológiai Szakrendelés, Debrecen

A GESZTÁCIÓS IDEJÜKHÖZ VISZONYÍTVA KIS SÚLLYAL ÉS/VAGY HOSSZAL SZÜLETETT GYERMEKEK INZULINREZISZTENCIÁJA

A GESZTÁCIÓS KORHOZ VISZONYÍTVA KIS SÚLLYAL ÉS/VAGY HOSSZAL TÖRTÉNŐ SZÜLETÉS (SMALL FOR GESTATIONAL AGE – SGA) A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK ÉS A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS RIZIKÓTÉNYEZŐJE. AZ SGA GYERMEKEK ESETÉBEN A MEGSZÜLETÉSTŐL KEZDŐDŐEN, A GYERMEKKORON ÁT, ÉS A FELNŐTTKORBAN IS SZÁMOS ANYAGCSERE- ÉS ENDOKRIN ELTÉRÉS MUTATHATÓ KI, AMELYEK ALAPJÁT AZ SGA-T KIVÁLTÓ TÉNYEZŐK HATÁSÁRA KIALAKULÓ PROGRAMOZOTT INZULINREZISZTENCIA KÉPEZI. AZ ANYAGCSERE- ÉS ENDOKRIN ELTÉRÉSEK PROGRAMOZÓDÁSA NEM CSUPÁN A MAGZATI ÉLETBEN, HANEM POSZTNATÁLISAN IS BEKÖVETKEZHET. A PROGRAMOZOTT INZULINREZISZTENCIÁT BIZONYOS HATÁSOK FOKOZNI KÉPESEK. ILYEN INDUKÁLT INZULINREZISZTENCIÁT KIVÁLTÓ HATÁS LEHET AZ INADEKVÁT TÁPLÁLÁS/TÁPLÁLKOZÁS, AZ EGÉSZSÉGTELEN ÉLETMÓD, A SERDÜLÉS IDŐSZAKA ÉS MÉG A NÖVEKEDÉSI HORMON (RHGH) KEZELÉS IS. AZ SGA-BAN ÉSZLELT INZULINREZISZTENCIA BEFOLYÁSOLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI AZ SGA PRIMER PREVENCIÓJA, A KÁROSÍTÓ HATÁSOK ELKERÜLÉSE, A KÖVETKEZMÉNYEK KORAI FELISMERÉSE ÉS A KIMUTATOTT KÓROS ÁLLAPOTOK ADEKVÁT KEZELÉSE.

Kulcsszavak: gesztációs korukhoz viszonyítva kis súllyal és/vagy hosszal született újszülöttek, inzulinrezisztencia, behozó növekedés, metabolikus és endokrin következmények

INSULIN RESISTANCE OF CHILDREN BORN AS SMALL FOR GESTATIONAL AGE. BEING SMALL FOR GESTATIONAL AGE (SGA) IS A RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS. IN THOSE WHO ARE BORN SGA SEVERAL METABOLIC AND ENDOCRINE ABNORMALITIES MAY BE FOUND FROM BEARING TO CHILDHOOD AND IN ADULTHOOD, TOO. THESE DISTURBANCES ARE CONSEQUENCES OF PROGRAMMING INSULIN RESISTANCE DUE TO INTRAUTERIN RETARDATION WHICH CAN BE FORMED DURING THE FETAL LIFE BUT IT MAY BE A POSTNATAL EVENT, TOO. THE PROGRAMMED INSULIN RESISTANCE CAN BE AUGMENTED BY FACTORS CAUSING SO CALLED INDUCED INSULIN RESISTANCE. THESE FACTORS ARE INAPPROPRIATE FEEDING/NUTRITION, UNHEALTHY LIFE STYLE, PUBERTY AND EVEN GROWTH HORMONE (RHGH) THERAPY, TOO. FOR THIS REASON, PRIMARY PREVENTION OF SGA BY AVOIDING THE HARMFUL FACTORS, EARLY DETECTION OF METABOLIC CONSEQUENCES AND APPROPRIATE TREATMENT ARE VERY IMPORTANT TASK OF THE HEALTH CARE SYSTEM.

Keywords: newborns small for gestational age, insulin resistance, catch up growth, metabolic and endocrine consequences

A gesztációs időhöz viszonyítva kis súllyal és/vagy hosszal történő születés (small for gestational age – SGA) a kardiovaszkuláris betegségek és a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) rizikótényezői közé tartozó állapot. Epidemiológiai és klinikai ta-

nulmányok bizonyítják, hogy az SGA gyermekek esetében a megszületéstől kezdődően, a gyermekkor egyes életszakaszaiban, majd a felnőttkorban is számos endokrin és anyagcsere-elte-
mutatható ki. Ezek az eltérések nem csupán a metabolikus szindrómát je-

lentő komplex anyagcserezavarban nyilvánulnak meg, érintik a növekedési hormon-inzulinszerű növekedési faktor-1 (GH-IGF-1), a hipofízis-mellékvesekéreg, a hipofízis-gonád-tengelyek működését is. A metabolikus szindróma és az említett endokrin elté-

rések kialakulásában az SGA gyermekek inzulinrezisztenciája játszik meghatározó szerepet (1).

AZ SGA ANYAGCSERE- ÉS ENDOKRIN KÖVETKEZMÉNYEINEK KIALAKULÁSA

Az SGA számos okra vezethető vissza. Az anyai, magzati, placentális és demográfiai okok érvényre jutásában környezeti, genetikus és epigenetikus tényezőket különböztetnek meg. Ezek a tényezők végső eredményként a magzati fejlődés zavarát okozzák, aminek kialakulásában többféle mechanizmus is szerepet játszik (2). Mindenek előtt diszruptív és adaptív hatások különböztethetők meg. A diszruptív hatás a magzati fejlődés bizonyos folyamatainak közvetlen károsítását idézi elő, aminek a következményei a hatást követően azonnal jelentkeznek. Az adaptív zavar viszont azt jelenti, hogy a károsító hatásra megváltozó anyagcsere-folyamatok a magzat számára bizonyos alkalmazkodást biztosítanak. A változás már rövid idő alatt bekövetkezhet, s mintegy átsegíti a magzatot a kritikus időszakon. A károsító hatás azonban az anyagcsere-folyamatok olyan változását is előidézhetheti, ami a hatás megszűnését követően is fennmarad, és késői anyagcsere-eltérések forrásává válik. Ez a felfogás *Barker és munkatársai* úgynevezett fetal origin vagy programming hipotézisének alapul (3) (l. később).

AZ INZULINREZISZTENCIA ÉS A METABOLIKUS SZINDRÓMA ÖSSZEFÜGGÉSE SGA-BAN

A SZÜLETÉSI SÚLY ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓTÉNYEZŐK ÖSSZEFÜGGÉSEINEK FELISMERÉSE

A kardiovaszkuláris rizikótényezők és betegségek összefüggését a születési súllyal először epidemiológiai tanulmányok vetették fel. Azon felnőttek körében, akik kis születési súllyal születtek, az iszkémiás szívbetegségben meghaltak arányát, továbbá a hipertenzió, a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) és a hypercholesterinaemia gyakoriságát magasabbnak találták, mint a normális testsúllyal született felnőttek csoportjában. Emellett a szüle-

tési súly és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok társulását jelentő metabolikus szindróma prevalenciája között is negatív irányú összefüggés volt bizonyítható (4). A későbbiekben a születési súly és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok (emelkedett vérnyomás, csökkent glükóztolerancia, dyslipidaemia) összefüggését a gyermekkorban is igazolták.

A SZÜLETÉSI SÚLY ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓTÉNYEZŐK ÖSSZEFÜGGÉSEINEK MAGYARÁZATA

A kardiovaszkuláris halálozás, egyes kardiovaszkuláris rizikófaktorok és a kis születési súly összefüggésének magyarázatát célzó ún. fetal origin vagy programming hipotézis megalkotása *Barker és munkatársai* nevéhez fűződik (3). A hipotézis lényege, hogy az intrauterin élet korai, szenzitív szakaszában ható stimulus vagy inzultus az anyagcsereben és az életműködésekben olyan adaptív változásokhoz vezet, amelyek hosszú távon is fennmaradnak és alapját képezik a késői következmények kialakulásának. A metabolikus szindróma kialakulása, amiben az inzulinrezisztencia szerepe döntő, SGA-ban a programming vagy fetal origins hipotézissel magyarázható (4).

AZ INZULINREZISZTENCIA ÉS A BEHOZÓ NÖVEKEDÉS (CATCH UP GROWTH) ÖSSZEFÜGGÉSE

Az SGA-val született újszülöttek növekedésének követése szerint ezen gyermekek többsége a növekedési elmaradását fokozatosan behozza. Féléves korukra már az érintett csecsemők több mint 80%-a eléri az életkorának megfelelő 3-as hosszpercentilis értéket. Az SGA gyermekeknek azonban mintegy 10%-a nem képes a megfelelő behozó növekedésre. E gyermekek testmagassága a gyermekkor folyamán mindig a normális zóna alsó határa alatt marad, és a felnőttkori végmagasságuk is kisebb lesz a normálisnál. Esetükben a GH-IGF-1-tengely működésének különböző zavarai mutathatók ki, s a növekedési ütemük fokozására és ezáltal a normális felnőttkori testmagasság elérésére re kombináns technikával előállított hu-

mán növekedési hormon (rhGH)-kezelést alkalmaznak.

Ugyanakkor ismertté vált az is, hogy a korai és gyorsan bekövetkező catch up growth előnytelenül befolyásolja az SGA késői következményeinek alakulását. A korai és gyors behozó növekedés eseteiben ugyanis a centrális típusú elhízás fokozatos kialakulása következik be és inzulinrezisztencia mutatható ki (5). Ez a változás egy tanulmány adatai szerint a felnőttkorban fokozott kardiovaszkuláris veszélyeztettségben juthat érvényre (6). Ezek alapján SGA-ban a gyors és kifejezett behozó növekedés a centrális elhízás és a metabolikus szindróma és a koszorúér-betegség rizikótényezőjének tekinthető.

Az inzulinrezisztencia és az elhízás kapcsolására vonatkozó fontos felismerés, hogy a behozó növekedés során a zsírszövet akkumulációja nagyobb mértékű mint az izomzat gyarapodása. Ez a jelenség – a gyermek- és felnőttkorban egyaránt – a testsúlyvesztéssel járó betegségekből vagy fehérje-, energiahiányos táplálásból történő kilábalás során is kimutatható (7). A zsírlerakódás a behozó növekedés során a celluláris energia hatékony felhasználását biztosító élettani folyamat: a zsírlerakódást a termogenezis szuppressziója biztosítja, ami energiaspóroló mechanizmus (7). A behozó növekedéssel együttjáró zsírrakkumuláció ezután inzulinrezisztenciát indukál, ami azután a metabolikus következmények kialakulását segíti elő. Mindez azt is jelenti, hogy a *Barker* által javasolt fetal origin hipotézis posztnatális jelenség is lehet (1). A felismerés az SGA gyermekek újszülött- és csecsemőkori adekvát táplálásának fontosságára hívja fel a figyelmet.

AZ INZULINREZISZTENCIA EGYÉB KÖVETKEZMÉNYEI SGA-BAN

A GONADMŰKÖDÉS ÉS A PUBERTÁS VÁLTOZÁSAI

Az SGA gyermekekben, a leányok és a fiúk esetében egyaránt, a pubertás és a gonadműködés számos zavarát írták le.

Az SGA leányok esetében a korai pubarche gyakori előfordulását észlelték. A serdülés hamarabb kezdődik, majd pedig viszonylag gyorsan zajlik

le. Ennek a következményeként a növekedés is hamarabb fejeződik be, és a végmagasság alacsonyabb lesz. Az SGA leányok korai pubarchéval járó eseteiben hyperandrogenaemia észlelhető, és az esetek egy részében a petefészkek policisztás átalakulása következik be. A policisztás ovárium szindróma (POS) SGA esetén gyakoribb mint a normális súllyal és hosszal születettekben (8). Az SGA leányokban a petefészkek fejlődésének zavarát is kimutatták, ami a folliculusok kisebb számában, ovulációs zavarokban nyilvánulhat meg. Ezek csökkent fertilitással járnak, és az ovárium működés korai csökkenése veszélyét jelentik. Az eltérések kialakulásában az inzulinrezisztencia szerepét tartják meghatározónak. Megemlítendő itt, hogy a serdülés időszakát egyébként is az inzulinérzékenység csökkenése jellemzi, s gyakorlati jelentőséggel bír, hogy az inzulinrezisztenciát csökkentő kezeléssel a pubertás ezen zavarai kedvezően befolyásolhatók.

A fiúk serdülését SGA-ban vizsgálva azt találták, hogy a pubertás időben jelentkezik, a serdülőkori növekedési gyorsulás mértéke viszont kisebb (8). Ismert emellett, hogy a mellékvese androgéntermelése nagyobb, a hypospadiasis és a criptorchismus gyakoribb s a spermatogenezis csökkent (1).

INZULINREZISZTENCIA ÉS A HIPOFÍZIS–MELLÉKVESE-TENGELY MŰKÖDÉSE SGA-BAN

Állatkísérletes tanulmányokból ismert, hogy stresszhatásoknak kitett terhes patkányok utódai hipofízis-mellékvesekéreg tengelye működése fokozott, s

még a későbbi életkorban is emelkedett glükokortikoid koncentráció, csökkent glükóztolerancia és hipertenzió észlelhető. Humán vizsgálatokban SGA újszülöttek szérumban kortizolszintjét és az első trimeszter során észlelt növekedését fordítottan arányosnak találták: minél magasabb volt a szérumban kortizol szintje, annál kisebb volt a növekedés üteme (1). A kortizol csökkentéssel az IGF-1 bioaktivitását, ugyanakkor a glükokortikoid bioaktivitását SGA-ban magas, emelkedett HOMA-index értékekkel és csökkent adiponektin szinttel jár együtt (9). Ezek szerint SGA-ban az inzulinrezisztencia és glükokortikoid bioaktivitás növekedése összefügg.

INZULINREZISZTENCIA SGA GYERMEKEK NÖVEKEDÉSI HORMON KEZELÉSE SORÁN

A megfelelő behozó növekedést nem mutató SGA gyermekek rhGH-kezelése az eddigi tapasztalatok alapján elfogadott eredményes és biztonságos terápiás eljárás (10). Ismeretes azonban, hogy a kezelés során az inzulin-szint emelkedik, és inzulinrezisztencia alakulhat ki (42). Az eltérések a kezelés befejezését követően hat hónappal már nem észlelhetők, és hosszú távú kezelést követően több évvel sem lehet a glükóz-anyagcsere eltérését kimutatni. Bár az eltérések reverzibilisek, a glükóz-anyagcsere ellenőrzését a GH-kezelés során indokoltnak tartják. Az rhGH-kezelés során az inzulinrezisztencia kialakulásának alapja az, hogy a kezelés az IGF-1-képződés fokozása mellett a szabad zsírsavak (FFA) mobilizációját okozza, a fokozott FFA mobi-

lizáció pedig – az FFA és a glükóz közötti szubsztrát kompetíció (a glükóz-zsírsav ciklus) révén – inzulinrezisztenciához és hyperinsulinaemiához vezet. A hatás dóziszfüggő, és SGA-ban könnyebben következhet be. Ezért a kezelés során fontos cél az IGF-1-szint emelésének elérése az FFA mobilizáció számottevő növelése nélkül. Ez az rhGH készítmény dózisének helyes megválasztásával, a növekedési válasz pontos felmérésével és az IGF-1-szint monitorozásával érhető el. Fontos továbbá az inzulinérzékenység ellenőrzése a kezelés alatt (1, 10).

KÖVETKEZTETÉSEK

A fentiek alapján megállapítható, hogy az inzulinrezisztencia az SGA-val születettek bizonyos hányadában a megszületéstől kezdődően és a felnőttkorral bezáródóan kimutatható. Az esetükben észlelhető anyagcsere- és endokrin eltérések kialakulásának alapját ez a programozott inzulinrezisztencia képezi. Az anyagcsere-eltérések programozódása azonban nemcsak a magzati életben következik be, hanem posztnatálisan, a gyors behozó növekedés szakaszában is. A programozott inzulinrezisztenciát bizonyos hatások fokozni képesek. Ilyen indukált inzulinrezisztenciát fokozó hatások: a táplálás/táplálkozás, az egészségtelen életmód, a serdülés és az rhGH-kezelés is. Az inzulinrezisztencia befolyásolásának lehetőségei SGA-ban: az SGA primer prevenciója a károsító hatások elkerülésével, a következmények korai felismerése és a kóros állapotok adekvát kezelése.

IRODALOM

1. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, et al. Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocrine Review* 2007; 28: 219–251.
2. Gluckman PD. The Consequences of Being Born Small – An Adaptive Perspective. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl. 3): 5–14.
3. Barker DJ. Outcome of low birth weight. *Horm Res* 1994; 42: 223–230.
4. Barker DJ, Hales CN, Fall CHD, et al. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and

- hyperlipidaemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62–67.
5. Ong KK. Size at Birth, Postnatal Growth and Risk of Obesity. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl. 3): 34–40.
6. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, et al. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 318: 427–431.
7. Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP. Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: focus on maladaptive thermogenesis during catch-up fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (Suppl. 2): S46–S57.
8. Ibanez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth

- restraint. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl. 3): 112–115.
9. Tenhola S, Raivio T, Jaaskelainen J, et al. Serum glucocorticoid bioactivity and adiponectin concentration are related to insulin resistance index in children born small for gestational age (SGA). *Horm Res* 2006; 65 (Suppl. 4): 13.
10. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, et al. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2003; 111 (6Pt 1): 1253–1261.