

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Kadenczki Orsolya

**A tápláltsági állapot összefüggése gyermekkori
neoplasztikus és gyulladásos bélbetegségekkel**

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A tápláltsági állapot összefüggése gyermekkori
neoplasztikus és gyulladásos bélbetegségekkel**

Dr. Kadenczki Orsolya

Témavezető: Prof. Dr. Kiss Csongor



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

TARTALOMJEGYZÉK

I.	BEVEZETÉS	7
II.	IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
II.1.	Gyermeckori malnutríció hazánkban	9
II.2.	Gyermeckori neoplasztikus betegségek.....	9
II.2.1.	A jó tápláltsági állapot jelentősége gyermeckori neoplasztikus betegségekben...	10
II.2.2.	Tumor cachexia.....	12
II.3.	Gyulladásos bélbetegségek.....	13
II.3.1.	Tápláltsági állapot változása gyermeckori gyulladásos bélbetegségekben.....	15
II.4.	Szisztémás gyulladás és a tápláltsági állapot kapcsolata.....	16
II.5.	Tápláltsági állapot felmérése gyermekkorban.....	20
II.5.1.	Antropometriai módszerek, testösszetétel analízis.....	20
II.5.2.	Biokémiai módszerek	26
II.5.3.	Fizikális vizsgálat.....	26
II.5.4.	Étkezés mennyiségi és minőségi felmérése.....	27
III.	CÉLKITŰZÉSEK	28
III.1.	Leukémiás és daganatbeteg gyermekek tápláltsági állapotának felmérése; a tápláltsági állapot és a kórlefolyás összefüggéseinek elemzése	28
III.2.	Crohn beteg és colitis ulcerosás gyermekek tápláltsági állapotának felmérése; a tápláltsági állapot és a kórlefolyás összefüggéseinek elemzése.....	28
IV.	ANYAGOK és MÓDSZEREK.....	29
IV.1.	Betegek.....	29
IV.1.1.	Betegek neoplasztikus megbetegedéssel	29
IV.1.2.	Betegek gyulladásos bélbetegséggel	29
IV.2.	Módszerek	31
IV.2.1.	Tápláltsági állapot megítélése.....	31
IV.2.2.	Végpontok neoplasztikus betegségben szenvedő betegeknél.....	32

IV.2.3. Betegség aktivitásának megítélése gyulladásos bélbetegségben	32
IV.3. Statisztika	32
VI.3.1. Alkalmazott statisztikai módszerek neoplasztikus betegséggel élő betegek retrospektív, longitudinális vizsgálatában	32
IV.3.2. Alkalmazott statisztikai módszerek gyulladásos bélbeteg gyermekek keresztmetszeti vizsgálatában	33
V. EREDMÉNYEK	34
V.1. Leukémiás és daganatos betegek	34
V.1.1. Beteg karakterisztika és követés leukémiás és daganatbetegekben.....	34
V.1.2. A betegek tápláltsági állapota a kiinduláskor és a nyomon követés során.....	35
V.1.3. Túlélés és a tápláltsági állapot közötti kapcsolat.....	40
V.2. Crohn beteg és colitis ulcerosás betegek eredményei.....	44
V.2.1. Beteg karakterisztika.....	44
V.2.2. A betegek tápláltsági állapotának jellemzése	45
V.2.3. A tápláltsági állapot eltérései és a betegségaktivitás közötti összefüggés	48
VI. MEGBESZÉLÉS	54
VI.1. Daganatos betegek tápláltsági állapotfelmérése	54
VI.2. Tápláltsági állapot és gyermekkori gyulladásos bélbetegségek	58
VII. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	62
VIII.ÖSSZEFOGLALÁS	63
IX. SUMMARY	65
X. IRODALOMJEGYZÉK ÉS PUBLIKÁCIÓS LISTA.....	67
X.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke.....	67
X.2. Publikációs lista.....	80
XI. TÁRGYSZAVAK, KEYWORDS.....	82
XII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	83
XIII.FÜGGELÉK	84

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADP	adenozin-difoszfát
AI	activity index
ALL	akut limfoblasztos leukémia
AML	akut mieloblasztos leukémia
BIA	bioelektromos impedancia analízis
BMI	testtömeg index
BW	életkorhoz tartozó elvárt testtömeg
CI	konfidencia intervallum
CD	Crohn betegség
CDC	Center of Disease Control
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CF	Cystic Fibrosis
CRP	C-reaktív protein
CT	computed tomography
DEXA	dual energy xray absorbtometry
ESPEN	European Society of Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN	European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
F%	fogyás %
GDP	gross domestic product
HFA	életkorhoz tartozó elvárt testmagasság
HR	Hazard ratio (kockázati arány)
HUPIR	Hungarian Pediatric IBD Registry
IL-6	interleukin-6
IL-17	interleukin-17
IBD	gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease)
IBD-U	inflammatory bowel disease-unclassified
IBW	ideális testtömeg
MUAC	mid arm circumference
MRI	magnetic resonance imaging
N	betegszám

NHL	Non-Hodgkin limfóma
OR	Odds ratio
PCDAI	Pediatric Crohn Disease Activity Index
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
SIOP	International Society of Pediatric Oncology
SD	standard deviáció
SDS	Standard Deviation Score
TNF-α	tumor nekrosis faktor-alfa
TRM	treatment related mortality
TSF	triceps bőrredő vastagság
UC	colitis ulcerosa
UCP	uncoupling protein
WFA	életkorhoz tartozó elvárt testtömeg
WFH	testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg
WHO	World Health Organization
WL%	weight loss %

I. BEVEZETÉS

A tápláltsági állapot felmérése és értékelése a betegellátás szerves része, hiszen a kóros tápláltsági állapot jelentősen befolyásolhatja a betegség kimenetelét, illetőleg önmagában is kezelést igénylő kórállapotot képvisel. Gyermekkorban különös figyelmet kell fordítani a tápláltsági állapotra és követésére a növekedés és fejlődés miatt, amit a genetikai háttér mellett nagyban befolyásol az egyén táplálkozása, életmódja és fizikai aktivitása is. A felmérés elsődleges célja a tápanyag és kalória hiányának vagy túlzott bevitelének minél korábbi felismerése. Egyelőre nem létezik olyan módszer, mely önmagában képes lenne a gyermek állapotát összefogóan, egzakt módon megbecsülni, ezért különböző módszerek kombinált alkalmazása javasolt [1].

A tápláltsági állapot felmérése nem korlátozódik egyetlen időpontra, azt a gyermek növekedése, esetleg interkurrens betegségei során rendszeresen ellenőrizni szükséges. A tápláltságot jellemző paramétereket általában populációra vonatkoztatott, longitudinális adatokhoz viszonyítjuk, így lehetővé válik a veszélyeztetett gyermekek kiemelése, megfelelő terápiás stratégia alkalmazása és a klinikai válasz nyomon követése [2,3].

Újszülöttkortól a serdülőkor végéig nagyon nagy változás következik be a gyermek növekedésében és testösszetételében. A kóros változások felismeréséhez a gyermek tápláltsági állapotának értékelése elengedhetetlen része a betegvizsgálatnak, így lehetséges akut és krónikus senyvesztő betegségek miatt bekövetkező hanyatlás észlelése. Nemcsak az alul-, hanem a túltáplált, obese gyermekek szűrése is indokolt, különösen a gyermekkori elhízás világszerte megfigyelhető jelenléte és prevalenciájának növekedése miatt [1].

A malnutríció fogalma (rossz tápláltság) a World Health Organization (WHO) szerint az egyén energia- és/vagy tápanyagbevitelének hiányosságát, eltúlzottságát vagy egyensúlyának hiányát jelenti, mely mérhető káros hatást gyakorol a test összetételére, funkciójára és klinikai kimenetelére. A malnutríció kifejezés az állapot két nagy csoportját fedi. Az egyik az „alutápláltság”, mely magában foglalja a sorvadást (alacsony testmagasság az életkorhoz képest), az éhezést (alacsony súly a magassághoz képest), és az alacsony súlyt (alacsony súly az életkorhoz képest), valamint a mikrotápanyagok hiányát vagy elégtelenségét (vitaminok és ásványi anyagok hiánya). Az alacsony testtömegű gyermek lehet sorvadttá, éhezhet vagy egyidejűleg mindkét állapot is jelen lehet [4]. A malnutríció spektrum másik lehetősége a túlsúly és az elhízás, melyekhez étrenddel összefüggő nem fertőző betegségek (mint például a szívbetegség, a sztrók, a cukorbetegség és a rák) is társulhatnak [5].

A fejlett országok malnutrícióban szenvedő gyermekbetegeinek többségére a kevert típusú alultápláltság (fehérje- és energiahiány) jellemző [6]. Paradoxonnak tűnik, de megállapítható, hogy az alul- és túltápláltság egyes elemei keveredhetnek, és egy adott személy egészségét egyszerre károsíthatják. Ez az állapot akár még testtömeg alapján túlsúlyos vagy obese gyermekeket is súlythat, és különösen kifejezetté válhat egyéb társuló betegség, illetőleg annak kezelése következtében rosszul/alultáplálttá váló gyermekekben [7,8].

Az alultápláltság egyik legfontosabb következménye a kedvezőtlen betegségkimenetel, legyen szó a beteg haláláról vagy az elvárttal szemben rosszabb terápiás válaszról, de elengedhetetlen megemlíteni a beteg rossz életminőségét is [9].

II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

II.1. Gyermekkori malnutrició hazánkban

Ma Magyarországon a 0 és 6 év közötti gyermekek tápláltsági állapotát a gyermekegészségügyi alapellátás szakemberei rendszeresen ellenőrzik jogszabályi előírásoknak és szakmai irányelveknek megfelelően [10]. Kádár és munkatársainak 2019-es felmérése szerint hazánkban a testtömeg percentil alapján (<3) alultápláltnak tekintett gyermekek aránya 1 éves korban 8,14%, 3 éves korban 6,87%, 5 éves korban 5,68% volt [11]. Egy 2021-ben megjelent WHO-felmérés szerint a 6-9 éves magyar fiúk 3,8%-a és a lányok 2,3%-a sovány [12]. Az idősebb korosztályba tartozó magyar gyermekekről sem hazai, sem külföldi szakirodalomból származó adatokkal nem rendelkezünk, azonban a Global Nutrition Report jelentései alapján 2019-ben az alultáplált fiúk aránya Európában 1,6%-nak, a lányoké 1,2%-nak adódott az 5-19 éves korosztályon belül testtömeg index (BMI) standard deviáció alapján megítélve [13].

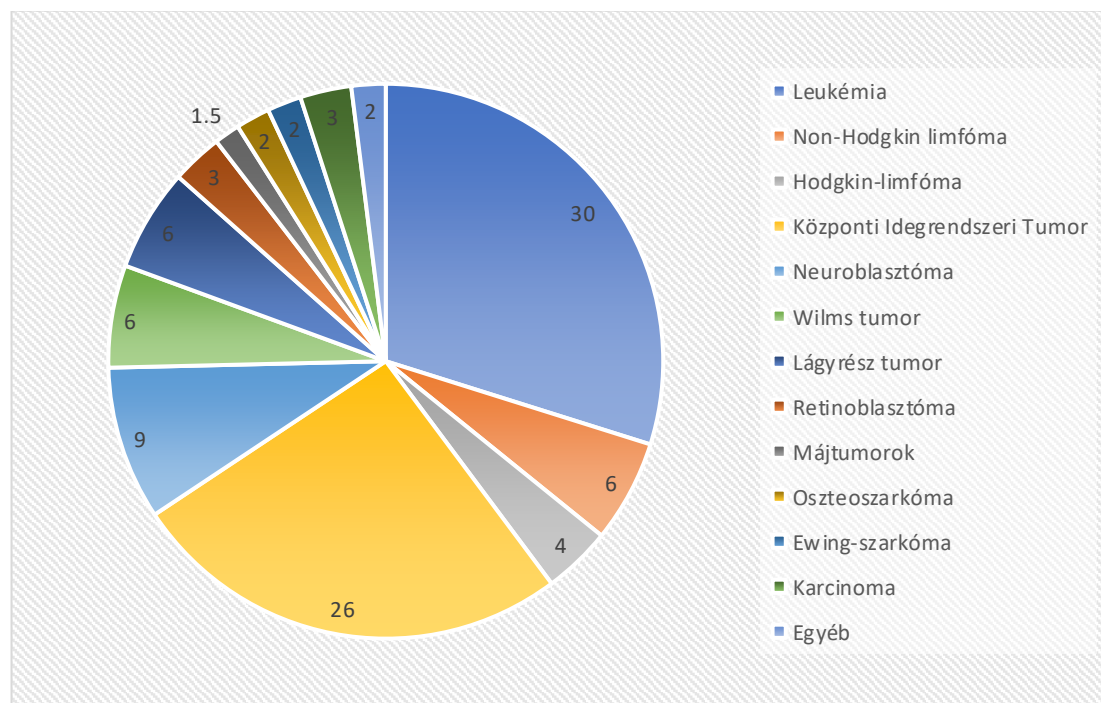
Magyarországon egy megyére korlátozódó felmérés szerint 2018-ban a 3-18 éves gyerekek és serdülők 6,6%-a volt elhízott BMI alapján. Az obezitás prevalenciája 3-10 éves korban egyenletesen növekedett mindkét nemben, majd fokozatosan csökkent 18 éves korra [14]. Egy 2016-os nemzetközi felmérés részeként megállapították, hogy a túlsúly 6,1-12,6%-ban érinti a 6-8 éves korosztályt az ország különböző régióiban és előfordulása gyakoribb a városi, mint a vidéki környezetben [15].

II.2. Gyermekkori neoplasztikus betegségek

Becslések szerint évente 400.000 0-19 éves gyermek és serdülő betegszik meg neoplasztikus („rákos”) megbetegedésben világszerte [16]. A daganatos megbetegedések a gyermekek és serdülők vezető halálozási okai a baleseteket követően. A túlélés valószínűségét nagyban meghatározza az, hogy a gyermek mely országban él: magas jövedelmű országokban a daganatos gyermekek több mint 80%-a meggyógyul, az alacsony jövedelmű országokban ez az arány a 30%-ot nem éri el [17]. A gyermekkori daganatos megbetegedések leggyakoribb típusai közé tartoznak a leukémiák, a limfómák, az intrakraniális daganatok, valamint a szolid tumorok közül a neuroblasztóma és a Wilms-tumor. A gyermekkori neoplasztikus betegségek kialakulása jelen tudásunk szerint nem előzhető meg és szűrővizsgálatok sem alkalmasak hatékony, korai felismerésükre. Ugyanakkor a túlélés esélye növelhető a korai diagnózissal, a

megfelelő terápiás protokollok alkalmazásával és a szupportációs kezelés teljes körű használatával, melynek része a táplálásterápia is [18,19,20,21].

Magyarországon évente mintegy 700-800 gyermek részesül daganatellenes kezelésben [22]. Az Országos Gyermektumor Regiszter adatai szerint 2015-2019 között 1115 0-14 éves gyermeknél diagnosztizáltak rosszindulatú hematológiai vagy szolid tumoros betegséget. Diagnózis szerinti megoszlásuk az 1. ábrán látható [személyes közlés, Jakab Z].



1. ábra: Daganatos megbetegedések diagnózis szerinti megoszlása 2015-2019 között a 0-14 éves korcsoportban az Országos Gyermektumor Regiszter adatai alapján (az adatok %-os megoszlást jelölnek)

A malignus hematológiai és szolid tumoros megbetegedések gyógyíthatósága az utóbbi évtizedekben jelentősen javult, akut limfoblasztos leukémiában 83,1%, szolid tumorokban 72,5% az ötéves tünetmentes túlélés [22].

II.2.1. A jó tápláltsági állapot jelentősége gyermekkori neoplasztikus betegségekben

A daganatbeteg gyermekek táplálkozásának, táplálásának jelentősége vitathatatlan. A malnutrícióhoz, azon belül mind az alultápláltsághoz és az obezitáshoz a relapszus és a mortalitás, illetve fertőző betegségek kialakulásának nagyobb rizikója társul [23,24,25,26].

A jelentős mértékű testtömegvesztés etiológiája multifaktoriális. Hozzájárul a fokozott energia-, mikro- és makrotápanyag igény, a tápanyag fokozott elvesztése a bélen keresztül és a csökkent bevitel étvágytalanság, gyógyszer mellékhatás miatt. Az elégtelen növekedés, gyarapodás és a fokozatosan előtérbe kerülő szervi elégtelenségek (beleértve az immunrendszer elégtelen funkcióját is) fokozzák a fertőzések kialakulásának kockázatát és a kezeléshez társuló morbiditást és mortalitást. Az étrend összetételében, az elfogyasztott étel mennyiségében bekövetkező módosulások, a csökkent fizikai aktivitás, az endokrin és anyagcsere funkciókban végbemenő eltérések az energiafelhasználás kedvezőtlen irányú változását eredményezhetik.

Az obezitás világszerte emelkedő prevalenciájával párhuzamosan problematikája megjelent a gyermekkori neoplasztikus betegséggel küzdő betegek között is mind a diagnózis idején, mind a kezelés alatt és a kezelést követően is. Az elhízás és a gyermekkori daganatos betegségek morbiditása és mortalitása között összefüggést kereső tanulmányok többsége akut limfoblasztos leukémia (ALL) és akut mieloblasztos leukémia (AML) miatt kezelt gyermekekre fókuszál. Az eredmények ellentmondásosak, általánosságban azonban kijelenthető, hogy a diagnózis idején túlsúlyos gyermekek teljes és eseménymentes túlélési mutatói elmaradnak a megfelelő tápláltsági állapotú társaikhoz képest. A fokozott mortalitást elsődlegesen a relapszus fokozott kockázatához és a gyógyszerek metabolizmusában bekövetkezett változásokhoz kötik [27,28].

A gyermek növekedése és fejlődése során folyamatosan változnak az élettani folyamatok, így a gyógyszerek farmakokinetikája és farmakodinámiája is. Ennek következtében a gyógyszerek toxicitási profilja, előre nem látható hatékonysága potenciálisan kifejezetten káros következményekkel járhat a daganatbeteg gyermek kezelése során. A gyógyszer dózisének kalkulációja a felnőtt gyakorlat alapján testfelszín számításon vagy testtömeg alapján történik. A testfelszín számítás sok gyógyszer esetében a szükségesnél szignifikánsan nagyobb mennyiségű gyógyszer alkalmazását eredményezi, fokozva a toxicitás veszélyét. Ennek oka, hogy a testfelszín és a testtömeg aránya szignifikánsan magasabb csecsemőknél, és drasztikusan csökken a gyermek növekedésével [29]. Ezen túlmenően egyes kemoterápiás készítmény farmakokinetikáját és farmakodinámiáját módosíthatja a beteg tápláltsági állapota. Alultápláltságban eltérhet a gyógyszerek eliminációja a vizezterekből, például a metotrexát klírenc csökkent alultáplált betegekben, mely fokozott toxicitással társul [30,31]. Obezitás esetén a magasabb testtömeg, az eltolódott zsírmassza és zsírtömeg arány, a gyógyszer eloszlási térfogatának esetleges eltolódása, zsírolékony gyógyszerek szükségesnél nagyobb dózisban alkalmazott mennyisége vezethet toxicitáshoz [32]. Mindezek összességében felvetik a kérdést, hogy a gyógyszerdózis kalkulációjának alapját a beteg

aktuális vagy ideálisnak tartott testtömege, vagy esetleg az aktuálisan mért zsírmassza vagy zsírtömege határozza meg?

A tápláltsági állapot a kezelés (alkalmazott gyógyszerdózis) és a kezeléssel kapcsolatos mellékhatások mellett befolyásolja a szupportív ellátást, a gyógyulást és a túlélést is. A legtöbb gyermek tápláltsági állapotára maga a betegség is hatással van. Sajnos még ma sem ismernek fel sok alultáplált daganatos gyermeket időben, és ezért nem is részesítik megfelelő táplálésterápiában őket [28]. A tápláltsági állapot jelentősége a gyermekkori daganatos betegeknél a betegség progressziójára és a túlélésre gyakorolt lehetséges hatásával kapcsolatos [33]. A diagnózis idején és a kezelés alatt tapasztalt tápláltsági állapot befolyásolhatja a morbiditást (fokozott hajlam fertőzések kialakulására, kezeléssel szemben mutatott tolerancia) és a mortalitást, ezenkívül hatással van a gyermek életminőségére is, beleértve a kórházban eltöltött napok számát is, valamint hajlamosíthat más krónikus betegségek kialakulására is [21,28,34].

A daganat típusától függően a kezelés ideje alatt a betegek 30-80%-ánál fogyás következik be, szolid tumorokban kifejezettebben, mint hematológiai rosszindulatú betegségekben [35,36]. A súlycsökkenés a betegség fontos prognosztikai tényezője; minél nagyobb mértékű a fogyás, annál rövidebb a túlélési idő. A táplálékfelvétel csökkenése és a testtömeg 10%-át meghaladó súlycsökkenés egyes gyermek- és felnőttkori daganatos megbetegedésekben prognosztikai paraméternek számít. A testtömeg több, mint 20%-át meghaladó, jelentős mértékű fogyás nem fordítható vissza táplálék-kiegészítőkkel [37].

II.2.2. Tumor cachexia

A cachexia a végstádiumban lévő betegek visszafordíthatatlan sorvadását jelenti, a görög „kakos” („rossz dolgok”) és a „hexus” („állapot”) szavakból származik. Krónikus gyulladásos állapotokhoz és rákos megbetegedéshez társul. A tumor cachexiát jelentős testsúlycsökkenés, étvágytalanság, gyengeség és vérszegénység, illetve szisztémás gyulladás, negatív fehérje- és energiaegyensúly, valamint a zsírmassza akaratlan elvesztése jellemzi zsírszövet veszteséggel vagy anélkül [35]. Klinikailag a tumor cachexiát a felnőttek jelentős súlycsökkenése, a gyermekeknél pedig a gyarapodási és növekedési képtelenség is jellemzi [38]. A cachexia állapotában a szervezet tápanyaghiányt érzékelve más energiaforrásokhoz, a vázizomzathoz és a zsírszövethez nyúl. A tápláltsági állapot a daganatsejtek által kiváltott anyagcsere változásokra adott közvetlen válasz következtében

sérül, romlik [37]. Tumor cachexiában a betegek súlyvesztése a zsírszövet és a vázizomtömeg egyenlő mértékű elvesztéséből fakad, míg éhezésben vagy anorexia nervosa esetén a fogyás főként a zsírból és csak kis mértékben az izomból származik. Proteolízist indukáló tényezők hatására a vázizomzat sorvad (szarkopénia), a szervezet energiafelhasználása fokozódik. Míg a vázizomzat elvesztése a tumor cachexia legnyilvánvalóbb tünete, mellette a szívizom is kimerül, bár más zsigeri szervek izomzata általában megmarad [39]. Daganatos betegben fokozott lehet az alapanyagcsere és a termogenezis, míg a fizikai aktivitás általában csökken. A teljes energiavesztesség 70%-áért a nyugalmi energiafelhasználás felelős, mely az akut fázis válaszból és a termogenezisből adódik. Előbbi fokozza a testtömeg veszteség sebességét [40]. A termogenezis a barna zsírszövetben következik be, az itt jelenlévő „uncoupling” proteinek (UCP) csökkentik a sejtlégzés és az adenzin-difoszfát (ADP) foszforiláció közötti kapcsolódási szintet. Az UPC3 jelenléte fokozott daganatos betegségekben, ez fokozott energiafelhasználást és fokozott szöveti katabolizmust eredményez [41].

A gyermek agyának mielinizációja és a daganatos betegség kezelésével egyidőben jelenlévő növekedés, fejlődés miatt a cachexia minél korábbi felismerése és megelőzése, hatékony kezelése táplálásterápiával, étvágy fokozókkal elengedhetetlen a későbbi lehetséges irreverzibilis szomatikus és mentális fejlődés sérülésének elkerülése céljából is [42].

II.3. Gyulladásos bélbetegségek

A gyulladásos bélbetegség (IBD) a gyomor-bél traktus krónikus gyulladásos betegsége, mely klinikailag Crohn-betegséget (CD), fekélyes vastagbélgyulladást (UC) és ún. „nem klasszifikált” IBD-t (IBD unclassified - IBD-U) foglal magába. Az IBD-ben a bél gyulladását klinikailag hasi fájdalom, hasmenés, véres széklet, súlycsökkenés, patomechanizmusát tekintve citokineket, proteolitikus enzimeket és szabad gyököket termelő neutrofilek és makrofágok bélfalba történő beáramlása jellemzi [43].

Az IBD egész életen át tartó, nem gyógyítható, akár fiatal gyermekkorban is kialakuló, férfiakat és nőket egyaránt érintő betegség, leggyakrabban 20-30 éves kor között diagnosztizálják. Incidenciája és prevalenciája jelentősen megnőtt a 20. század második felében, a 21. század eleje óta az IBD-t az egyik legelterjedtebb gyomor-bélrendszeri betegségnek tekintik. Előfordulási gyakorisága felgyorsult a fejlődő országokban, így hazánkban is [44,45]. Az IBD legmagasabb prevalenciája Észak-Európában (CU 505/100.000 fő, CD 322/100.000 fő) és Észak-Amerikában (CU 286,3/100.000 fő, CD 315,5/100.000 fő)

figyelhető meg, 1990 óta a nyugati országokban stabilnak bizonyult vagy csökkenni kezdett, de az újonnan iparosodott Ázsia, Afrika és Dél-Amerika országaiban az előfordulási arány nőtt [44]. A gyermekkori IBD incidenciája az Egyesült Amerikai Államokban 10/100.000 fő, hazánkban 7.8/100.000 fő, melyen belül a CD incidenciája kétszerese az UC-nak (4.8/100.000 vs. 2.3/100.000) [46,47].

A CD általában az ileum terminális szakaszát, a coecumot, a perianális régiót és a vastagbelet, de a szájüregtől kezdve a bélrendszer bármely szakaszát érintheti. Ezzel ellentétben az UC kizárólag a vastagbél betegsége, leggyakrabban a rektum és a vastagbél bal oldala érintett (left-sided colitis), de gyermekekre jellemzőbb az extenzív pancolitis, amikor a vastagbél teljes terjedelmében involvált [48].

Bár az IBD viszonylag ritka betegségnek tekinthető, többnyire korai életkorban diagnosztizálják, mortalitása nem magasabb, mint a teljes népesség mortalitása. Krónikus lefolyása miatt azonban egész életen át tartó kezelést igényel, a kórházi kezelések és a növekvő műtéti arányok miatt egyre nagyobb anyagi terhet jelent az egészségügyi rendszerek számára. Felnőttek esetén magasabb a betegszabadságok száma, csökkent foglalkoztatással, korai nyugdíjazással társulhat, ez pedig a gazdaság számára jelent közvetett költségkiesést. A betegek életminősége még jól kontrollált betegség esetén is rosszabb, mint egészséges társaiké [49].

Mind a CD, mind az UC lefolyására tünetmentes időszakok (remisszió) és fellángolások (relapszus) váltakozása jellemző. A betegség aktivitásának és súlyosságának egyszerű és gyors megítélése szükséges ahhoz, hogy a kezelőorvos megtervezhesse a betegvizitek időpontját, dönthessen az elvégzendő vizsgálatokról és meghatározhassa a beteg számára legideálisabb kezelési stratégiát, majd értékelhesse a kezelés hatékonyságát [50]. A Pediatric Crohn Disease Activity Indexet (PCDAI) 1990-ben fejlesztették ki multicentrikus klinikai vizsgálatok számára a betegség aktivitásának longitudinális követéséhez. Az aktivitási index 11 elemből épül fel (tünetek, fizikális vizsgálat, növekedés, szérum gyulladásos markerek), a magasabb pontszámok súlyosabb betegségaktivitást jeleznek [51]. A Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) gyakorlati bevezetésének elsődleges célja a gyermekkori beteg állapotának követése céljából gyakran ismételt vastagbéltükrözések elkerülése volt. Az elsődleges vizsgálatok alapján a PUCAI és a colonoscopia során látott macroscopos képsorozos korrelációt mutatott. A magasabb pontszámok ebben az esetben is a betegség súlyosságát, fokozott aktivitását jelzik, a kérdések a széklet állagára, számára, vértartalmára vonatkoznak elsősorban [52].

II.3.1. Tápláltsági állapot változása gyermekkori gyulladásos bélbetegségekben

Az IBD a betegek 25%-ban gyermek- vagy serdülőkorban nyilvánul meg. A betegség gyermekkori sajátossága a növekedési zavar kialakulása a krónikus bélgyulladás szövődményeként. A betegek kezelésében nem csupán a tünetmentesség elérése és a bélnyálkahártya gyulladásának megszüntetése a cél, kihívást jelent a növekedés optimalizálása és a társuló pubertáskori fejlődés normalizálása is. A megfelelő növekedés elérése a sikeres terápia jelzője is egyben [53].

IBD-ben az alultápláltság kialakulásához a következő tényezők vezetnek: elégtelen táplálékfelvétel (főként étvágytalanság és restriktív diéta miatt), tápanyagok elégtelen felszívódása, tápanyagvesztés a hasmenés miatt, és a krónikus gyulladásos betegségekre jellemző megnövekedett energiaigény. Az alultápláltság és a növekedési retardáció egyúttal egyik legjellegzetesebb extraintesztinális manifesztáció gyermekkori, különösen CD-ben [54]. Az alultáplált gyermekek aránya észak-amerikai újonnan diagnosztizált CD betegek között 22-24%-nak, UC-ben 7-9%-nak adódott BMI alapján megítélve [55]. Egy horvát felmérésben a CD betegek 10,2 %-a és az UC betegek 10%-a volt BMI Z-score alapján alultáplált a diagnózis idején, míg Franciaországban ez 32%-nak adódott CD betegek között [56,57].

Az elmúlt néhány évben azonban a túlsúly és az elhízás vált az egyik legsúlyosabb közegészségügyi problémává gyermek és serdülőkorban egyaránt. Évtizedeken keresztül elsősorban az Egyesült Amerikai Államokra és a nyugat-európai országokra volt jellemző, de a közelmúltban érzékelhetővé vált Közép-Európában is. Mivel az elhízás összefügg számos társbetegséggel, mint a 2-es típusú cukorbetegség, szív- és érrendszeri betegség, nem alkoholos zsírmájbetegség, rák, immunrendszeri betegségek, mint az asztma és a fertőzések, különösen aggasztó, ha más krónikus betegségeket is kísér ez a kóros állapot [58]. A legújabb eredmények szerint az IBD-ben szenvedő felnőtt betegek tápláltsági állapota is változik és több túlsúlyos és elhízott beteg figyelhető meg közöttük. Ez késleltetheti az IBD diagnózisának felállítását, sőt, a túlsúlyos, IBD-ben szenvedő felnőtteknél magasabb a morbiditás, nagyobb a betegség aktivitása, korábban válik szükségessé műtéti beavatkozás, gyakoribbak a perianális szövődmények, mint a megfelelően vagy alultáplált társaiknál [59,60]. Felnőtt elhízott CD betegeknél és túlsúlyos UC betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő az IBD fellángolása, mint a normál testtömegű betegeknél [61].

Gyermekkori, a felnőtt csoportok eredményeivel ellentétben az elhízás gyakoribb UC esetén. Újonnan diagnosztizált IBD-ben szenvedő észak-amerikai gyerekek között az obezitás

9-10%-ban volt jelen CD és 20-34%-ban UC esetében [46]. Egy közép-európai retrospektív vizsgálatban a CD betegek 1,9%-a és az UC-s betegek 8,4%-a volt elhízott a diagnóziskor [62]. Egy izraeli tanulmány megállapította, hogy a BMI percentil spektrum alsó (25 alatt) és magasabb (75 felett) tartományában lévő IBD-ben szenvedő gyermekeknél magasabb volt a betegségaktivitás, gyakrabban fordult elő a betegség súlyosbodása, és gyakrabban volt szükség biológiai terápiára is [63].

II.4. Szisztémás gyulladás és a tápláltsági állapot kapcsolata

A fejlett országokban az alultápláltság elsősorban betegségekhez, krónikus állapotokhoz, traumához, égéshez vagy műtéti beavatkozásokhoz társul. A betegségek miatt kialakuló alultápláltság okai között tápanyagvesztés, fokozott energia felhasználás, csökkent tápanyagbevitel és megváltozott tápanyag utilizáció szerepel, de természetesen külső tényezők is hozzájárulhatnak és súlyosbíthatják az állapotot. Ezek közé tartozik a szegénység, kórházban jelenlévő iatrogén okok (rossz ízű, nem időben, nem megfelelő hőmérsékleten tálalt étel, vizsgálatok miatt elmaradt étkezés), ételallergiák és intoleranciák, indokolatlan restriktív diéták [64].

A gyulladás az immunrendszer adaptív reakciója, melyet a homeosztatikus egyensúlyhiány vált ki a funkció helyreállítására. Az oxidatív stressz által kiváltott redox-egyensúlyzavar és a proinflammatorikus mediátorok tartós termelődése a gyulladásos betegségek, köztük a daganatos és gyulladásos bélbetegségek során észlelhető szarkopénia patofiziológiai alapja [65].

A szarkopénia a vázizomzat tömegének, minőségének és erejének degeneratív elvesztése, az egészséges öregedés normál jelensége [66]. Az Európai Klinikai Táplálkozási és Anyagcsere Társaság (ESPEN) „Cachexia-Anorexia krónikus sorvadásos betegségekben” névvel alakult csoportja a szarkopéniát tágabb értelemben definiálta. A szarkopénia a vázizomtömeg és izomerő bármilyen vesztesége, mely az életkor előrehaladásával és /vagy másodlagosan jelentkezik krónikus betegségekhez társulva, akár gyermekkorban is [67]. A szarkopéniás elhízásra az izomvesztés és az egyidejű zsírszövet kóros felhalmozódása jellemző, melyhez a fizikai inaktivitás és nagy energiabevitel, másrészt krónikus komorbiditás, szisztémás gyulladás járul [68].

Az 1. táblázat összefoglalóan szemlélteti a cachexia és a szarkopénia közötti különbséget. Míg daganatos betegekre a hiperkatabolikus állapothoz társuló cachexia jellemző,

addig a gyulladásos bélbeteg gyermekekre elsősorban az anabolikus rezisztenciához társuló szarkopénia. Mindkettőre igaz azonban a szisztémás gyulladás, fokozott citokin kiáramlás és annak a tápláltsági állapotra való kedvezőtlen hatása [66].

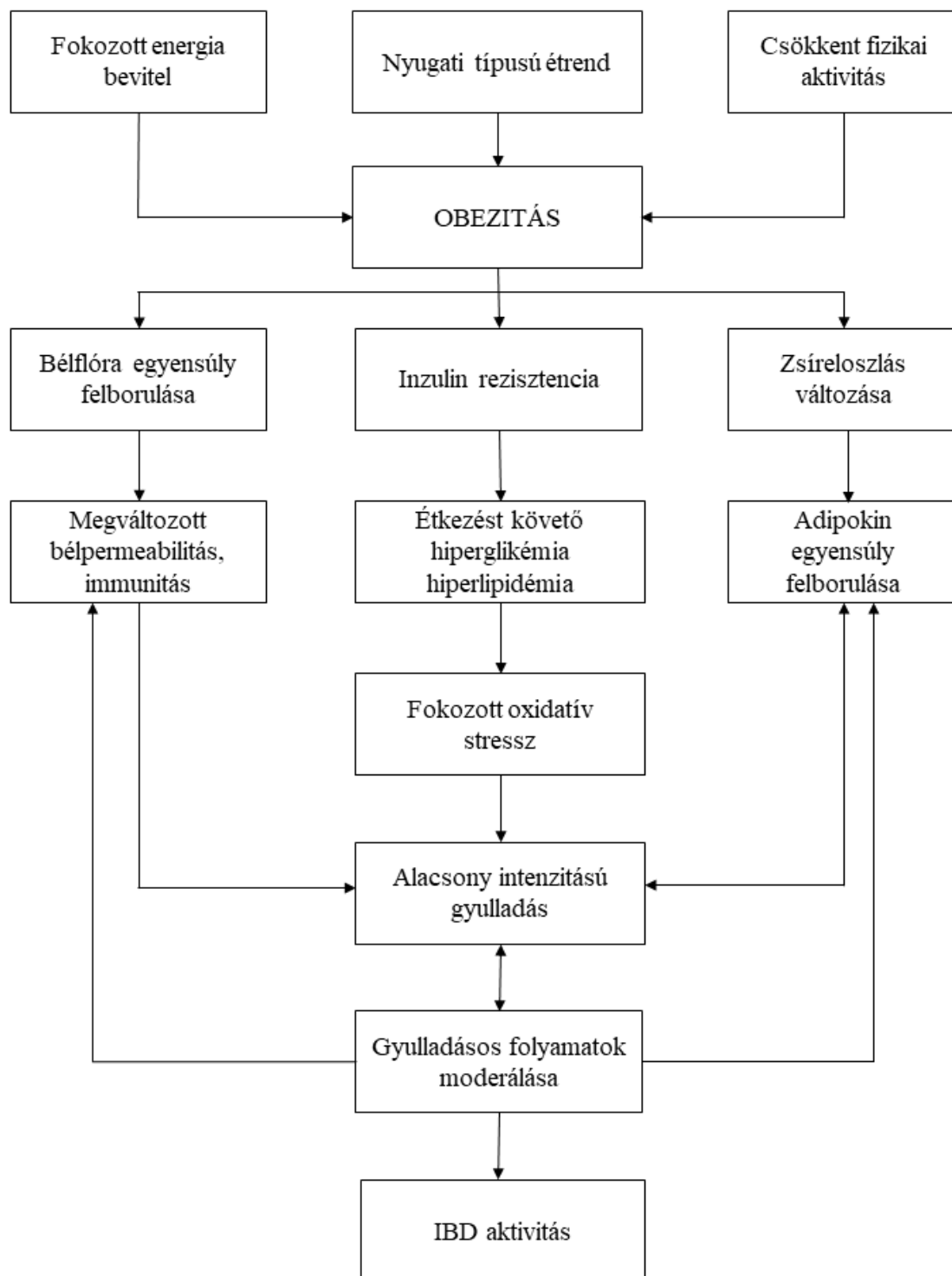
Jellemző	Cachexia	Szarkopénia
Fogyás	Igen	Nem
Izomtömeg	Csökkent	Csökkent
Zsírtömeg	Csökkent	Fokozott
Anorexia	++	+
Nyugalmi energia felhasználás	Fokozott	Csökkent
Szisztémás gyulladás	+++	+
Alapbetegség	Igen	Igen/nem (időskorban)
Izomfehérje degradáció	+	+++
Csökkent izomfehérje szintézis	Igen/nem	Igen
Fokozott izomsejt apoptózis	Igen	Igen
Csökkent izom regeneráció	Igen	Igen
Mitokondriális diszfunkció az izomsejtekben	Igen	Igen
Inzulinrezisztencia	Igen	Igen

1. táblázat: A cachexia és a szarkopénia jellegzetességei

Ma már jól ismert tény, hogy az obezitáshoz számos autoimmun betegség, mint reumatoid arthritisz, pszoriázis fokozott rizikója társul, melyek hasonló genetikai és immunológiai háttérrel rendelkeznek, mint az IBD [69,70]. A zsírszövetre pro- és anti-inflammatorikus citokinek termelése jellemző, melyeket összefoglaló néven adipokineknek nevezünk. Az adiponektint kizárólag adipociták termelik és több gyulladásos útvonallal is összetett kölcsönhatással rendelkezik. Ezen túl bizonyos fokú szerkezeti homológiát mutat a tumor nekrozis faktor-alfával (TNF- α), mely citokin az IBD patogenezisében jelentős szerepet játszik. Az adiponektin hatása antiinflammatorikus. Ezzel szemben a leptin és a rezisztin fokozza gyulladást elősegítő citokinek, például interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) és TNF- α szintézisét és a szinergikusan gyulladást keltő citokinek elősegítik a leptin expresszióját a gyulladt szövetekben. A mezenteriális zsírszövet gyulladáscsökkentő adipokinek és több gyulladást elősegítő citokin forrása, melyek közül a TNF- α és IL-6 jelentős szerepet játszik az IBD kialakulásában. Azokban a betegekben, akikben a viscerális zsírszövet felszaporodása mutatható ki, megnő a keringő IL-6 szintje is és jellemzően magasabb a CRP szint is. A Crohn-betegségre jellemző, bélfalra felkúszó mezenteriálisan elhelyezkedő „creeping fat” inkább transzmurális gyulladásra hajlamosít, kimutatható benne a TNF- α gén expressziója, interleukin-17-et (IL-17) és CRP-t is szintetizál. Crohn-betegekre inkább az intraabdominális, mint a

szubkután zsírszövet felhalmozódás jellemző, akár a túlsúly vagy obezitás testtömeg növekedésben való megnyilvánulása nélkül, azaz szarkopéniás obezitás formájában [71,72,73,74,75]. A túlsúly mérséklődésének az IBD aktivitására gyakorolt kedvező hatásáról egyelőre nem számoltak be, csupán annyi tapasztalattal rendelkezünk, hogy extrém obez betegnél végrehajtott bariátriai műtétet követően 10-ből 9-nél csökkent a műtéti beavatkozások gyakorisága és javultak a betegek tünetei [78].

Az IBD és az obezitás közötti összefüggés vizsgálata a 21. század elején a figyelem középpontjába került, hiszen mindkettő kialakulásában szerepet játszik a kiegyensúlyozatlan, túlzott finomított szénhidrát, magas zsírtartalmú nyugati étrend követése is [77,78]. Mindkét betegség megjelenésére jellemző a nyugatról keletre történő terjedésiránya. Mind az IBD, mind az obezitás prevalenciája fogyasztói társadalmakban kezdett növekedni. Érdekes módon, amint a kisebb egy főre eső GDP-vel rendelkező, jellemzően a Föld keleti és déli részein elhelyezkedő országokban meghonosodtak és elterjedtek a „fejlett” nyugati, fogyasztói társadalmakra jellemző táplálkozási mintázatok, úgy az obezitás, mint az IBD gyakorisága növekedésnek indult ezekben az országokban is [79,80]. Mindezzel egyidőben tudásunk bővült a bélflóra egészségmegőrzésben játszott szerepéről, a bélflóra diverzitás megbomlásának patogenetikai szerepéről mind obezitásban, mind IBD-ben [81,82]. A bélflóra összetételét számos tényező határozza meg, köztük az egyén étrendje. A nyugati típusú étrend a diverzitást rontja, a magas zöldség és gyümölcsfogyasztás pedig javítja [83]. Andrew Szilágyi összefoglaló tanulmányában szemlélteti a túlzott tápanyagfogyasztás és csökkent fizikai aktivitás következtében kialakuló környezeti és metabolikus változások szerepét gyulladásos folyamatok kialakulásában. A bélflóra összetételének felborulása fokozott bél permeabilitáshoz, ezáltal állandóan jelenlévő, enyhe mértékű gyulladásához vezet. Ugyanezt a hatást eredményezi a viscerális zsírszövet felszaporodása, csökkent adiponektin felszabadulással. A túlzott kalóriabevitel anyagcsere változásokon keresztül oxidatív stresszt kiváltva szintén hozzájárul az enyhe gyulladás folyamatos jelenlétéhez. A fenti tényezők együttes hatása eredményezheti proinflammatorikus citokinek felszabadulását és különböző betegségek, köztük az IBD kialakulását arra fogékony egyéneknél [82]. Az obezitás, a bélflóra egyensúlyának felborulása, az alacsony intenzitású gyulladás és a gyulladásos bélbetegségek közötti összefüggéseket az 2. ábra szemlélteti.



2. ábra: Az obezitás, a bélflóra egyensúlyának felborulása, az alacsony intenzitású gyulladás és a gyulladásos bélbetegségek közötti kapcsolat. Rövidítések: IBD: inflammatory bowel disease

II.5. Tápláltsági állapot felmérése gyermekkorban

A tápláltsági állapot felmérése antropometriai méréseken, biokémiai vizsgálatokon, fizikális vizsgálaton és étkezési napló kiértékelésén (elfogyasztott tápanyag- és kalória meghatározás) alapszik. Önmagában egyik sem nyújt átfogó képet a gyermek állapotáról, azonban sokszor nincs lehetőség mindegyik egyidejű alkalmazására. A klinikusnak tisztában kell lennie a növekedés során bekövetkező változásokkal és fel kell tudnia ismerni a kóros irányú változást. A gyors malnutríció szűrés, mely testtömeg, testmagasság mérést, rövid táplálkozási és orvosi anamnézist és esetleg laboratóriumi vizsgálatokat tartalmaz, alkalmas azon betegek azonosítására, akiknek részletesebb felmérésre van szükségük. Utóbbi magába foglal széleskörű antropometriai analízist, testösszetétel meghatározást, pontos étrendelemzést, tápanyagigény becslést [1]. A Nemzetközi Gyermekkonkológiai Társaság (SIOP) Táplálási Munkacsoportja standard módszereket javasol a daganatos gyermek tápláltsági állapotának megítélésére, figyelembe véve annak könnyű kivitelezhetőségét és költséghatékonyságát [84]. A gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermek tápláltsági állapotának felmérése ugyanazokat a tényezőket foglalja magába, mint a daganatbeteg gyermekeké [85].

II.5.1. Antropometriai módszerek, testösszetétel analízis

Az alap antropometriai mérések testhossz/testmagasság és testtömeg mérést jelentenek, de krónikus betegség esetén javasolt felkar körfogat (MUAC) és triceps bőrredő vastagság mérést (TSF) is végezni. Testösszetétel analízis is javasolt a zsírmentes (azon belül az izomtömeg) és zsírtömeg arányának és mennyiségének megítélésére, amennyiben a lehetőség adott rá. A pontos és valós eredményeket produkáló antropometriai és testösszetételt megítélő mérések megfelelő felszerelést és gyakorlatot igényelnek, melyek sok esetben hiányoznak a magyar egészségügyben [1].

A testtömegmérés az életkor függvényében a tápláltsági állapot felmérés alapja, de figyelembe kell venni a gyermek nemét és testhosszát/testmagasságát, önmagában nem informatív. A vizsgálat során nem javasolt ruha, pelenka viselése. Csecsemőknél 0.01kg idősebb gyermekeknél 0.1 kg pontossággal javasolt a mérést végezni. A magasság mérése a tápláltsági állapot hosszútávú monitorizálása miatt jelentős. Mind csecsemők, mind gyermekek esetében a méréshez két személy jelenléte szükséges. Egyikőjük a gyermeket pozícionálja, ügyel a helyes testtartásra és a fej helyes horizontális síkban (Frankfort) tartására. A mérés 0.1

cm pontossággal történik, miközben a gyermek nem visel cipőt, tarkója, háta, fenéke érintkezik a magasságmérővel (stadiométer) [1].

A tápláltsági állapotban bekövetkező rövid- és hosszútávú változások követéséhez rendszeres mérések elvégzése szükséges, majd az eredményeket növekedési görbéken javasolt ábrázolni. Életkor (pl. koraszülött), betegség (pl. Down-szindróma) és populáció specifikus referencia görbék állnak rendelkezésünkre. Utóbbi esetében ismertek WHO, CDC (Center of Disease Control-USA) referencia görbék és a nyugati országok többsége rendelkezik a saját népességi adatainak felmérése alapján készült görbével [1].

A testtömeg magassághoz viszonyított kifejezése lehetőséget ad arra, hogy az egyén tápláltsági állapotát életkortól és életkorhoz társított standardoktól függetlenül értékeljük. A testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg aktuális tápláltsági állapotot, míg az életkorhoz tartozó magasság elmúlt tápláltsági kórtörténetet jelez [86]. Ennek megfelelően a magassághoz viszonyított testtömeg (WFH) segítségével azonosítható és klasszifikálható a gyermek tápláltsági állapota és alkalmas a protein-energiagia hányos alultápláltság szűrésére. A fehérje-energia alultápláltság mértékének megítélése lehetséges a vizsgált gyermek testsúlyának a vele azonos nemű és testmagasságú, egészséges gyermek testsúly középértékének való viszonyításával, százalékban kifejezve (középérték-százalék= (mért érték*100)/csoport középérték) [1,87]. A testtömeg index (BMI) egy másik paraméter, mely figyelembe veszi a beteg testmagasságát, BMI percentil görbék birtokában gyakrabban alkalmazott antropometriai index. Tekintettel arra, hogy a gyermekek folyamatosan nőnek, a felnőttektől eltérően nincsenek fix BMI végpontok, mely alapján az alultápláltság vagy elhízás diagnózisa felállítható lenne, ezen túl szükséges figyelembe venni a magasság változásán túl a hormonális változásokat és azoknak a testösszetételre kifejtett hatását. Az adatok interpretációjához nemhez illesztett BMI percentil görbék használata szükséges [1]. A BMI-t a test zsírtömeg indikátorának tartjuk, széles körben alkalmazott módszer az obezitás szűrésére és jól ismert mutatója a kövérség és annak egészséggel kapcsolatos rizikó előrejelzésének. A magas gyermekkori BMI-hez felnőttkori elhízás és különböző, nem fertőző betegségek kialakulásának fokozott kockázata társul. A BMI mérésnek azonban vannak limitációi, nem képes különbséget tenni a zsírmassza és zsírtömeg között, a BMI csak testtömeg és nem zsírtömeg többletet jelez. Emiatt az obezitás diagnosztikus eszközeként nem alkalmazható, de alkalmas a testsúly problémákkal küzdő egyének szűrésére, 95-ös percentil érték felett szakemberhez történő irányítására. Ezekben az esetekben az adipozitás pontos megítélése javasolt a klinikai szituációtól függően [1,88]. A malnutríció spektrum másik végén az alacsony BMI kevés

zsírmentes és zsírtömeget jelent. Ezen túl kritikusán kell értékelni ödéma, nagy tumormassza esetén vagy nagy izomtömeggel rendelkező sportolókban [1].

Az ideális testtömeg (IBW) százalékot a tápláltsági állapot indikátoraként használjuk. Megítélhető az alultápláltság és a túltápláltság mértéke is. Az ideális testtömeg meghatározására többféle módszer terjedt el, melyek meglepően eltérő eredményt mutatnak ugyanazon beteg esetében (McLaren-, Moore-, Devine-, American Dietetic Association (ADA)-, (BMI)-módszer, Traub és egyszerűsített Traub-féle egyenlet, testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg). Konszenzus sem született még arról, melyik a legjobb módszer, ennek megfelelően annak %-ban történő kifejezése is eltérő eredményeket adhat [89]. Az ideális testtömeg (IBW) meghatározása onkológiai betegek esetében a megfelelő gyógyszer dózis kalkulálása miatt azonban elengedhetetlen [29].

A fogyás százalék a tápláltsági állapot és a táplálkozási rizikó fontos indikátora. Az 1 hónap alatt bekövetkező, 5%-nál nagyobb mértékű fogyás gyermekkorban a táplálkozási rizikónak kitett gyermek jellemzője [1].

Onkológiai betegek esetén ezekből az adatokból az életkorhoz tartozó elvárt testtömeg (WFA), életkorhoz tartozó elvárt testmagasság (HFA), magassághoz tartozó elvárt testtömeg (WFH) és testtömeg index (BMI) standard deviációjának (Z-score) meghatározását javasolják életkortól függetlenül 0-18 éves kor között. A Z-score alapján az alultáplált gyermek sorvadtnak, alacsony testtömegűnek vagy akutan rosszul tápláltnak (éhező), másik oldalról túlsúlyosnak, obeznek vagy morbid obeznek ítéltető [90].

Az Európai Gyermekgasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozási Társaság legutóbbi útmutatása a testtömeg, testmagasság és BMI Z-score használatát javasolja az IBD-ben szenvedő gyermekbetegek tápláltsági állapotának értékelésére, hasonlóan a daganatos betegekhez, életkortól függetlenül 0-18 éves kor között, a WFH alkalmazása nem szerepel az útmutatóban [91].

A fenti mutatók mellett nem alkalmazott származtatott antropometriai paraméter az ideális testtömeg százalék sem daganatos, sem gyulladásos bélbeteg gyermekeknél. Az IBW% és a BMI percentil értékek együttes használata, értékelése alapvetően nem elterjedt sem egészséges, sem beteg gyermekek tápláltsági állapotának felmérése és követése során. Ennek oka a fentiekben is említett tény, hogy számos, a 20. század második felében végzett tanulmány azt találta, hogy az alultápláltnak minősített gyermekek száma és az alultápláltság mértéke jelentősen eltér, ha különböző súly-magasság indexeket alkalmaztak [89,92,93]. Másik ok lehet az, hogy az IBW% kiszámítása több lépést igényel, emiatt időigényes, kézzel történő pontos kiszámítása nehéz. Harmadszor, egyetlen szervezet vagy nemzeti statisztikai adatbázis sem

követi nyomon az IBW%-ot az idő múlásával, ami megnehezíti a longitudinális megfigyelést [80]. A Cystic Fibrosis Foundation (CFF) Nutrition Consensus Report-ja mindkettő paraméter alkalmazását javasolja cisztás fibrózisban szenvedő gyermekek esetében, bár az Egyesült Királyságban található CF-központoknak is csak 20%-ában alkalmazzák rutinszerűen az IBW% meghatározást az egyes klinikai kontrollvizsgálatok alkalmával [95,96]. A CFF Pediatric Nutrition Consensus Report-ja az alultápláltság azonosítására a <90% alatti IBW%-ot és a 15-ös percentil alatti BMI értéket javasolja [95]. Utóbbi küszöbértékét Waterlow tanulmánya alapján választották ki és Zhang és munkatársai is igazolták, hogy a 15. percentilis BMI jobban megfelelt az IBW 90%-ának, mint a 10. percentilis BMI a legtöbb életkorban [95,96]. Fontos megjegyezni, hogy a magyar referenciagörbék nem tartalmazznak 15-ös percentil értékeket, így a cisztás fibrózisban szenvedő, és akár más betegség miatt kezelt magyar gyermek esetében is érdemes lenne IBW% kalkulációt végezni a rossz tápláltsági állapot minél korábbi észlelése céljából. A WHO, a SIOP és az ESPGHAN ajánlásaiban ezzel szemben nem BMI percentil, hanem Z-score értékek szerepelnek, ahol a -2 Z-score alatt tekinthető a gyermek alultápláltnak. [84,91]. Percentil kategorizálás szerint a gyermek alultápláltnak tekinthető, ha BMI percentil értéke 3 % alatti, ami a -1.9 Z-score értéknek felel meg és obeznek, ha percentil értéke 97%, Z-score 1.9 feletti [2,98].

A fogyás morbiditást és mortalitást befolyásoló kedvezőtlen hatása az 1930-as évek óta ismert, elsőként peptikus fekélyben szenvedő betegeknél azonosították kifejezetten káros következményét. Azóta számos tanulmány megerősítette, hogy a 10%-nál nagyobb mértékű fogyás összefüggésbe hozható a megnövekedett morbiditási és mortalitási kockázattal függetlenül az alapbetegség folyamatától vagy az alkalmazott kezeléstől [99]. Ennek ellenére a fogyás mértékének megítélése nem a napi rutin része és nem szerepel egyik nemzetközi gyermek onkológiai vagy gasztroenterológiai társaság ajánlásában sem a beteg tápláltsági állapotának felmérésében és követésében.

A gyermekek tápláltsági állapotának megítélésére szolgáló percentilis görbék vagy táblázatok a vizsgált tulajdonság (testtömeg, testmagasság, BMI, felkar körfogat, fejkörfogat, triceps bőrredő vastagság, stb) szempontjából reprezentatív populáció nagyszámú egyedének egyéni mérési adatai alapján készülnek. A fiúk és lányok tápláltságának megítélése külön értékelő táblázatok alapján történik [10]. A WHO által meghatározott alul- és túltápláltságot jelző referencia („cut-off”) értékek, a szakmai társaságok egymástól eltérő ajánlásai, a különböző életkorokban a tápláltsági állapot megítélésére ajánlott egymástól eltérő antropometriai mutatók (pl. WFH vs. BMI) azonban megnehezítik különböző nemzetek, betegcsoportok tápláltsági állapot felmérési eredményeinek összehasonlítását. Számos

vizsgálatban BMI Z-score >2 tekintik a gyermeket elhízottnak, míg másokban 75., 85. vagy 95. percentilis érték felett. Az összehasonlítást nehezíti, hogy hazai növekedési görbék nem tartalamaznak 85. és 95., illetve 5. és 15. percentilt, így mind a hazai állapotfelmérés és rizikóbecslés összehasonlítása nemzetközi adatokkal csak közelítéssel végezhető [63,100].

Az emberi test összetétele alapján atomi (szén, kalcium, kálium, hidrogén), molekuláris (víz, fehérje, zsír), sejt- (extracelluláris folyadék, sejttömeg) és szöveti (zsír-, váz-, izomszövet) szinten számszerűsíthető, arányuk egymáshoz viszonyítható. Az analízis testösszetételt meghatározó módszerekkel történik. Atomi, molekuláris és sejtszintű mérést végez a neutron aktivációs analízis, az izotóp hígítási módszer és a kálium-egésztest számláló. A kritérium módszerek a test egy tulajdonságát mérik, például sűrűségét (hidrodenzitometria, kettős fotonabszorpció, azaz DEXA) vagy leírják a váz-, izom- és zsírszövetek mennyiségét és eloszlását röntgen- vagy mágneses képalkotó technikákkal (CT, MRI). Az indirekt módszerek, mint az antropometria és a bioelektromos impedancia analízis (BIA), a testösszetétel becslésére képesek a direkt vagy kritérium módszerek eredményei alapján. Az indirekt közvetett módszerek eredményeit a közvetlen vagy kritérium alapján mért testösszetevők és szövetek közötti biológiai kapcsolatoktól, valamint azok normális közötti eloszlásától függenek. Ennek eredményeként az indirekt módszerek nagyobb prediktív hibával rendelkeznek, mint a direkt módszerek, és befolyásolja azokat a mintaspecifitás (pl. rasszbéli különbség) és a vizsgált egyén/egyenek testösszetételt befolyásoló betegségei [101].

Számos akut és krónikus betegségben szenvedő gyermeknél, a tápláltsági állapot felmérés testösszetétel (testzsír- és fehérjeraktárak) meghatározást is igényel a testsúly és a magasság mérése mellett [1]. Csupán a testtömeg és a testmagasság és a származtatott paraméterek meghatározása nem minden daganatos gyermek esetében alkalmas a tápláltsági állapot megítélésére, mert a nagy tumormassza, kóros hidratációs állapot, organomegália befolyásolja a testtömeget [103]. A SIOP a testtömeg és testmagasság mérés mellett a felkarkörfogat vastagság és triceps zsírréda vastagság mérését is javasolja a daganatos gyermek tápláltsági állapotának megítéléséhez [90]. A triceps bőrredő vastagság mérése kaliperrel, a nem domináns karon történik, a gyermek a karját ülő vagy álló helyzetben relaxálva tartja. A mérést 3 egymást követő alkalommal kell elvégezni, az értéket 4 másodperc múlva kell leolvasni. A felkar körfogatból és a triceps bőrredő vastagságából egyenlet segítségével kalkulálható a felkar izom- és zsírtömege [102]. 2007-2009 között gyermek onkológiai centrumunkban végzett vizsgálatunk tapasztalataiból azt a következtetést vontuk le, hogy a triceps bőrredő vastagság rendszeres mérése nem alkalmas a tápláltsági állapot követésére. Ennek elsődleges oka a vizsgálat nehéz tolerálhatósága volt: a gyermek az adott pillanatban

nem biztos, hogy képes felülni, megtartani magát stabilan és minden gyermek kifejezetten fájdalmasnak találta a vizsgálatot. Lehetőség van részletesebb testösszetétel analízisre is a zsírmentes és teljes zsírszövet mennyiségének arányának, illetve az izomtömeg meghatározására. A testösszetétel meghatározására szolgáló módszerek közül a kifinomult technikákat, mint a teljes test kálium, a levegő kizorításos pletizmográfia és izotóphígítási módszerek, kutatási célokra használják, nem alkalmazhatók a mindennapi rutin során [104]. A klinikai gyakorlatban gold standard, bár sem a SIOP, sem az ESPGHAN által nem ajánlott módszer a DEXA. Sajnos nem elérhető minden centrumban (így a mienkben sem), speciális softwaret és gyakorlatot igényel alkalmazása, gyakran nem ismételhető és költséges. Pontosabb, mint a BIA, mely az utóbbi években igen elterjedtté vált mind az orvosi, mind a laikus felhasználói gyakorlatban. A BIA hátránya között említhető, hogy az eredményeket meghatározza a műszer típusa (foot-to-foot, foot-to-hand), a beteg hidratáltsági állapota (ödéma, infúziós kezelés, a vizsgálat elvégzése reggel étkezés előtt, vizelés után javasolt szobahőmérsékleten), illetve a legtöbb vizsgálatban pontatlanabbnak találják bármely gold standard módszerrel összevetve. A BIA által kalkulált eredmények eszköz- és populáció specifikusak, ennek megfelelően az eszköz típusa és származási helye meghatározza a software-ben alkalmazott referencia adatbázist. Fentiekentül a módszer nem alkalmas amputált végtagú vagy súlyos kontraktúrában szenvedő betegek vizsgálatára [103,105,106,107]. Saját tapasztalataink BIA-val azt jelzik, hogy bár egyszerű vizsgálatról van szó, a beteg nem minden alkalommal képes a műszert előírás szerint használni rossz általános állapota, izomgyengesége miatt, illetve a rendelkezésünkre álló műszer 3 évnél fiatalabb gyermekek vizsgálatára nem alkalmas. A teljes test MRI vagy CT képes felmérni a vázizomzat, a bőr alatti zsírtömeg, a zsigeri zsírtömeg és az izomközi zsírtömeg arányát, ez tekinthető a legjobb módszernek a zsigeri zsír és izomtömeg azonosítására és mennyiségi meghatározására, de rendszeres használata nem életszerű [108,109]. A módszerek alkalmazását nehezíti a speciális software és a gyakorlattal rendelkező személyzet hiánya.

A proinflammatorikus citokinek fokozott felszabadulása miatt felboruló anyagcsere, a rendszeres kortikoszteroid használat, az elégtelen fizikai aktivitás, a restriktív diéták miatt az IBD-s betegek testösszetétele eltérhet az egészséges egyének testösszetételétől. Gyermekek IBD-s betegek testösszetétel analízise általában alacsonyabb zsírmentes testtömeget mutat egészséges társaikéhoz képest és ez a betegség előrehaladtával, a kezelés alkalmazás ellenére sem javul, míg a zsírtömeg nem csökken. A vizsgálatok során nem figyeltek meg összefüggést a testösszetétel, a klinikai aktivitás, a betegség lokalizációja vagy a diagnózis késése között, a BMI normalizálódása 2 éves követés után nem járt együtt a zsírmentes testtömeg jelentős

növekedésével CD gyermekeknél. Fentiek miatt IBD-s betegeknél a testösszetétel értékelésének egyszerű, így mellett is kivitelezhető technikáinak, például a BIA-nak a bevezetését szükségesnek tartják a rutin klinikai gyakorlatban, annak ellenére, hogy a viscerálisan, a mezenteriálisan, izomrostok között és szubkután elhelyezkedő zsír megítélésre nem gold standard módszer [110,111].

II.5.2. Biokémiai módszerek

A laboratóriumi vizsgálat hasznos, de nem esszenciális része a tápláltsági állapot felmérésének. A mintavétel történhet vérből, vizeletből, székletből, hajból, körömből. Az alapbetegség és a beteg klinikai állapota határozza meg, milyen biokémiai vizsgálat elvégzése indokolt [1].

Onkológiai betegek esetén a biokémiai vizsgálatok további információt nyújthatnak a beteg fehérje tartalékairól (szérum albumin, prealbumin, transzferrin, kreatinin), a szervek működéséről (szérum karbamid, kreatinin, májenzimek), csontozat egészségéről (szérum kalcium, magnézium és D-vitamin), vérszegénységről (vasvizsgálatok és vitaminszintek), gyulladásos jelekről (CRP) és táplálkozási hiányállapotokról (specifikus ásványianyag- és vitaminszint). Az albumin szint meghatározás általánosan használt a tápláltsági állapot felmérése során, de a szervezet hidratáltsági állapota, gyulladás, májműködés befolyásolja szintjét, ezen túl hosszú felezési ideje miatt (20 nap) a fehérjeraktárakban bekövetkező gyors változások követésére nem alkalmas módszer [112]. Gyulladásos bélbetegség esetén biokémiai vizsgálatok elvégzése elsősorban mikrotápanyag (vitaminok, ásványi anyagok, vashiányos vérszegénység) hiány kimutatása miatt javasolt [111].

II.5.3. Fizikális vizsgálat

A malnutríció jeleinek minél korábbi észlelése miatt a daganatellenes kezelés ideje alatt a gyermek fizikális vizsgálatára rendszeresen szükség van. Ennek során észlelhetővé válnak az elégtelen energia és/vagy tápanyaghiány jelei. Szerepe a tápláltsági állapot megítélésében a rendelkezésünkre álló antropometriai, biokémiai és testösszetétel analízisek mellett a mai napig nem halványult el. Tapasztalt vizsgáló „kezében” önmagában is érzékeny módszer az alultápláltság észlelésére, a fenti említett módszerek ennek súlyosságát, mértékét képesek pontosítani. Az alultápláltság látható fizikális jelei a bőr alatti zsírszövet elvesztése, izomsorvadás, bőr- és haj elváltozásai, ödéma, vitamin- és ásványianyag-hiányra utaló

eltérések. A különböző kezelési stratégiák veszélyeztethetik a táplálkozási képességet. Megjelenhet rágási és nyelési képtelenség, hányinger, hányás, étvágytalanság, hasmenés, székrekedés, puffadás, emésztési zavar, nyálkahártya gyulladás, ízérzési zavar és xerosztómia. A kórházi kezelés, különösen, ha elhúzódó, lelkileg is nagyon megterhelő lehet a gyermek és családja számára, ami a tápláltsági állapot további romlásához vezethet [112]. IBD esetén a fizikális vizsgálat szintén az alultápláltsággal kapcsolatos eltérések észlelésére fókuszálva történik a betegségspecifikus jelek (anális fissura, tályog, intraabdominális terime és nyomásérzékenység, szájüregi afta, bőrelváltozások) vizsgálata mellett [85]. Kisebb tapasztalattal rendelkező egészségügyi személyzet esetében önmagában a fizikális vizsgálat nem elegendő a tápláltsági állapot megítélésére, ezekben az esetekben van kiemelkedő szerepe az egyszerű antropometriai méréseknek. Ezt támasztják alá azok a hospitalizált betegek malnutríció rizikószűrésére javasolt eszközök (score-rendszerek), melyek a fizikális vizsgálat mellett testtömeg és testmagasság mérések adatait is tartalmazzák [113,114].

II.5.4. Étkezés mennyiségi és minőségi felmérése

Az étkezéssel kapcsolatos információ ismerete lényeges összetevője a táplálkozási felmérésnek. Az étrendi napló vezetése tájékoztatást nyújt az elfogyasztott étel mennyiségéről és minőségéről, a család étkezési szokásairól. Betekintést nyújt az étrend összetételébe: étkezések száma, rágcsák, italok, allergiák, intoleranciák, étel averziók, vitamin- és ásványianyag-kiegészítők fogyasztása, szokatlan táplálkozási viselkedés. Képet ad a gyermek és családja azon pszichoszociális tényezőiről, melyek hatással vannak az élelmiszerek kiválasztására és bevitelére [1].

A daganatos gyermekeknek megfelelő fehérje- és energiatartalmú étrendre van szükségük a kezelés ideje alatt. Az elégtelen tápanyagbevitel a beteg állapotának romlásához, az immunrendszer további gyengüléséhez és szervek diszfunkciójához vezethet, rontja a morbiditást és mortalitást, ezért mindenképpen szupportív beavatkozást igényel. A kezelés elkezdését követően szükséges tájékozódni a gyermek étkezési szokásairól, étel allergiákról, étel averziókról, a család szocio-ökonómiai helyzetéről. A beteg energia- és tápanyagbevitelét étkezési napló értékelésén alapszik [103,112]. Az IBD-ben szenvedő gyermek energia- és tápanyagigénye jelentősen nem különbözik az egészséges társaiétól, az étkezéssel kapcsolatos felmérés során önkényes restriktív, tápanyaghiányhoz vezető diétákról, gyakrabban a serdülők körében divatos helytelen gyorséttermi étkezési szokásairól kell tájékozódni [85,115].

III. CÉLKITŰZÉSEK

A tudományos munka elsődleges célja krónikus betegségben szenvedő gyermekek tápláltsági állapotának felmérése volt olyan módszerekkel, melyek napi rendszerességgel elérhetőek a magyar egészségügyi rendszerben, melyek nem megterhelőek a súlyosan beteg, akár igen rossz általános állapotban lévő beteg számára sem, melyek könnyen reprodukálhatóak. Így kutatásunk elsődleges eszközeként a testtömeg és testmagasságmérés és az ezekből az adatokból származtatható antropolometriai mutatók szolgáltak.

III.1. Leukémiás és daganatbeteg gyermekek tápláltsági állapotának felmérése; a tápláltsági állapot és a kórlefolyás összefüggéseinek elemzése

1. Retrospektív, longitudinális módszerrel meghatározni az alultápláltság prevalenciáját és súlyosságát rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő gyermekek körében Északkelet-Magyarországon aktív daganatellenes kezelés ideje alatt, mivel hazánkban eddig hasonló felmérés nem történt.
2. Olyan antropolometriai paramétereket alkalmazni a BMI meghatározás mellett, mint az ideális testtömeg % és a fogyás %, annak érdekében, hogy olyan egyszerű, könnyen kalkulálható mutatót találjunk, mely megbízhatóbban érzékeli a malnutríció kialakulását akár normál tápláltságú gyermekeknél is.
3. Vizsgálni a betegek tápláltsági állapota és a túlélés közötti korrelációt.

III.2. Crohn beteg és colitis ulcerosás gyermekek tápláltsági állapotának felmérése; a tápláltsági állapot és a kórlefolyás összefüggéseinek elemzése

1. Keresztmetszeti vizsgálatban felmérni a malnutríció prevalenciáját az obezitásra fókuszálva a diagnózis felállításának idejében IBD-s gyermekek körében Magyarországon.
2. A BMI mellett egyéb antropolometriai paramétereket, mint a BW- és WFH Z-score-t és az IBW %-ot alkalmazni a tápláltsági állapot felmérésére.
3. Összehasonlítani a Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában szenvedő betegeket tápláltsági állapotuk alapján.
4. Összefüggést keresni a betegek tápláltsági állapota és a betegség aktivitása között a diagnózis idején.

IV. ANYAGOK és MÓDSZEREK

IV.1. Betegek

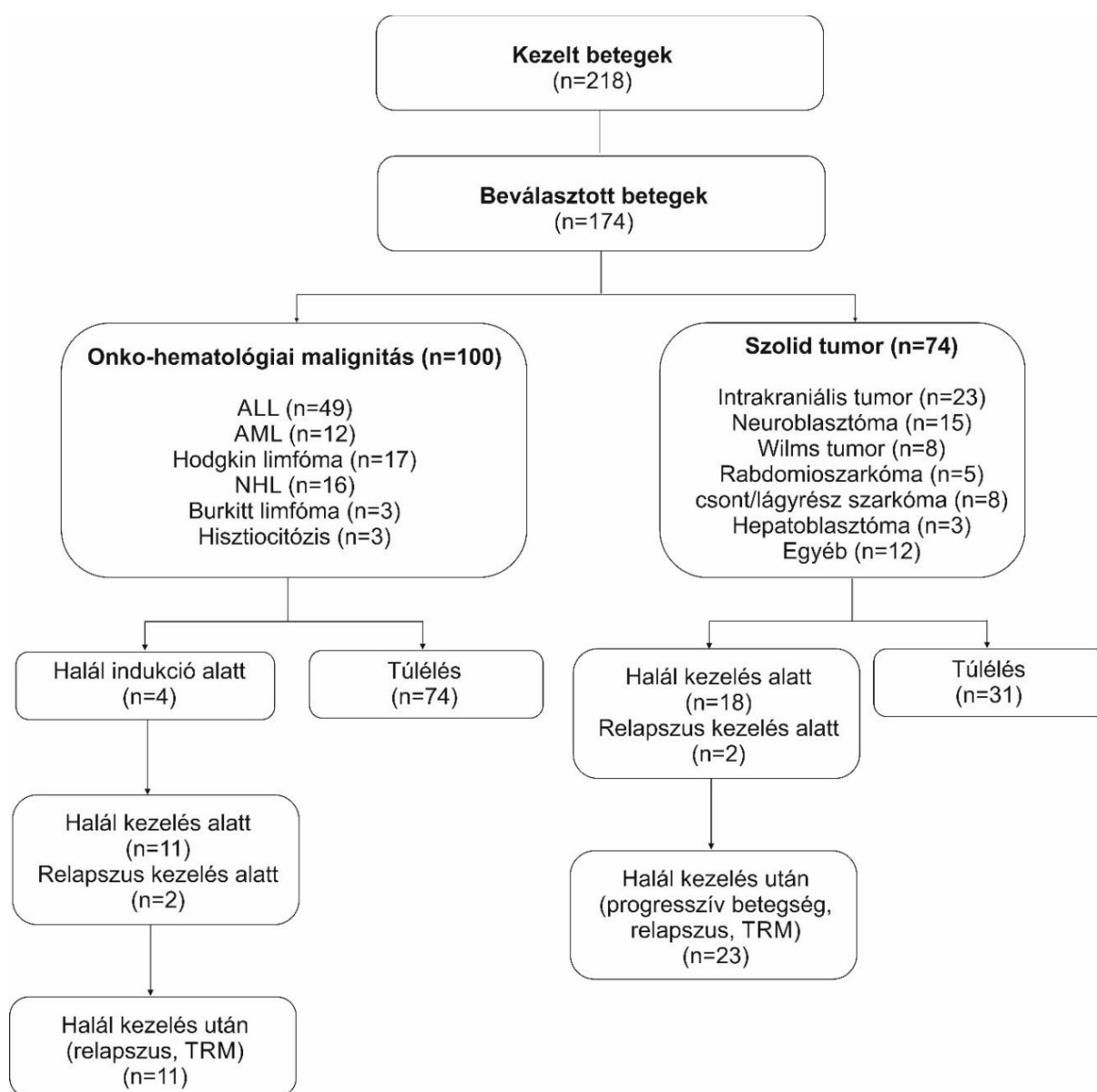
IV.1.1. Betegek neoplasztikus megbetegedéssel

A retrospektív, követéses vizsgálatban a Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Gyermekhematológiai-Onkológiai Tercier Betegellátó Központjában 1999-2009 között diagnosztizált és kezelt 1-18 év közötti gyermekek vettek részt. Ebben az időszakban 218 gyermek részesült aktív daganatellenes kezelésben a Magyar Gyermekonkológiai-Hematológiai Csoport hatályos irányelvei szerint. A daganatos gyermekek ellátása minden magyarországi gyermekonkológiai központban szigorúan egységes [116]. A betegeket öt évig követtük nyomon. A vizsgálatban nem vett részt 44 beteg, azok, akik a kezelést követően nem jártak gondozásra (lost-to-follow up), illetve akik kezelését másik gyermekonkológiai központban folytatták. Végül 174 beteget vontunk be a vizsgálatba. Az 3. ábra a fő betegcsoportok diagnózis szerinti összetételét és a túlélő betegek arányát mutatja be. A vizsgálatot a Magyar Orvostudományi Tanács Tudományos Kutatásaitikai Bizottsága jóváhagyta (DE KK RKEB/IKEB No. 5623-2020), a részt vevő betegek törvényes képviselői írásos beleegyezésüket adták.

IV.1.2. Betegek gyulladásos bélbetegséggel

A keresztmetszeti vizsgálatban a 2010-2016 között diagnosztizált és a Magyar Gyermek IBD Regiszterben (HUPIR) regisztrált 0 és 18 év közötti CD vagy UC gyermekek vettek részt [37]. Az IBD diagnózisának felállítása a Porto kritériumokon alapult [117]. A vizsgálatból kimaradtak a 18 évnél idősebb gyermekek, azok, akiknél nem állt rendelkezésre kellő adat az ileocolonoscopiáról, az ugyanebből a régióból vett szövettani mintákról, és akiknél nem történt meg a részletes diagnosztikus kivizsgálás (endoszkópia, szövettan, radiológia), illetve azok a betegek, akik nem egyeztek bele a vizsgálatba. A regiszter adatbázisában a beteg életkora, neme, magassága, testtömege, betegség aktivitási indexe szerepel, a gyermek személyes adatait (név, biztosítási szám) nem tartalmazza. A HUPIR létrehozásának célja kettős volt, egyrészt adatbázisként funkcionál, másrészt kutatási célokat szolgál [46].

Ebben az időszakban 1081 gyermeket regisztráltak a hazai gyermek-gasztroenterológusok, 699 CD és 328 UC beteget. Ötvennégy IBD-U beteget kizártunk a vizsgálatból, mivel az alacsony esetszám nem tette lehetővé ennek az alpopulációnak a megfelelő statisztikai értékelését. Végül 1027 gyermek adatát dolgoztuk fel. A vizsgálatot a Magyar Orvostudományi Kutatótanács Tudományos Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (10434/2012/EKU (175/PI/12)).



3. ábra: A betegség kimenetelének folyamatábrája és a fő betegcsoportok összetétele diagnózis szerint. Rövidítések: TRM: tumor related mortality

IV.2. Módszerek

IV.2.1. Tápláltsági állapot megítélése

A betegek testtömeg (kg-ban kifejezve) és testhossz vagy testmagasság (cm-ben kifejezve) adatait az orvosi dokumentáció, illetve a regiszter adatbázisa tartalmazta. A testtömeg, a testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg és a BMI (kg/m^2) szórásértékeit (SDS; Z-score) a hazai longitudinális gyermeknövekedési felmérés referenciaértékei alapján számítottuk ki [118]. Az IBW%-ot az aktuálisan mért $\text{BW} \cdot 100 / \text{WFH}$ 50 percentilis hányadosaként határoztuk meg.

Daganatos gyermekeknél az adatok felvétele a diagnózis idején, a kezelés alatt bekövetkezett legnagyobb mértékű fogyás és a kezelés végén történt. Gyulladásos bélbeteg gyermekeknél a diagnózis idején mért testtömeg és testmagasság értékekkel végeztünk kalkulációt.

A WHO kritériumai alapján a beteg alultápláltnak tekinthető, ha a BW vagy a WFH vagy a BMI Z-score $< -2,0$, obeseznek, ha a Z-score > 2 . [119]. Az IBW% 90% alatti értéke esetén a beteg alultápláltnak tekinthető, elhízott, ha az IBW% $> 120\%$. Az alultápláltság mértékét az IBW% alapján meghatározhatjuk: a beteg súlyosan alultáplált, ha az IBW% $< 70\%$, közepes mértékben alultáplált, ha 70-80% és enyhe mértékben alultáplált, ha 80-90% közötti [84,95].

Daganatbeteg gyermekeknél meghatároztuk a F% is, mely során a diagnózis idején mért testtömeget vettük kiindulási alapnak. Ez alapján a gyermek súlyosan alultáplált, ha a fogyás mértéke meghaladja a testtömeg 30%-át, közepesen alultáplált 20-30% között és enyhén, ha a testtömegvesztés 10-20% között van [120].

A magyar referenciagörbék fiúknál 184 cm, lányoknál 175 cm magasság felett nem tartalmaznak adatokat, így 44 kiemelkedően magas serdülőkorú gyulladásos bélbetegnél nem volt lehetséges a WFH és az IBW% meghatározása. Ezért a testmagasság által befolyásolt elemzéseket csak korlátozott számú ($N=983$) betegnél végeztük el. Ez az adatvesztés azonban nem befolyásolta a statisztikai elemzést, mivel a betegek nagy száma lehetővé tette a számítás elvégzését.

IV.2.2. Végpontok neoplasztikus betegségben szenvedő betegeknél

Rosszindulatú hematológiai és szolid tumoros betegségben szenvedő gyermekek esetében a tápláltsági állapot teljes (overall survival - OS) és eseménymentes (event free survival - EFS) túlélésre gyakorolt hatását vizsgáltuk. A végpont mindkét esetben az 5 éves túlélés volt.

IV.2.3. Betegség aktivitásának megítélése gyulladásos bélbetegségben

A betegség aktivitását validált klinikai aktivitási indexekkel határoztuk meg: a gyermekkori fekélyes vastagbélgyulladás aktivitási indexével (PUCAI) és a gyermekkori Crohn betegség aktivitási indexével (PCDAI). A PUCAI pontszám 0 és 85 között, a PCDAI pontszám tartománya pedig 0 és 100 között változik, ahol a magasabb értékek (10 feletti) súlyosabb betegséget jelentenek. A PUCAI a betegséget 10 pont alatt inaktívnak, 10–34 pont között enyhének, 35–65 pont között mérsékelten súlyosnak és 65 pontot meghaladóan súlyosnak minősíti. A PCDAI kategóriái a következők voltak: inaktív betegség <10 pont, enyhe 11-29 pont között, közepes 30-37 pont között és súlyos 37,5 pont felett.) [51,52]. Az adatbázisban 37 betegnek hiányzott az aktivitási index pontszáma, ez a statisztikailag elemzett betegek teljes számát 990-re csökkentette.

IV.3. Statisztika

VI.3.1. Alkalmazott statisztikai módszerek neoplasztikus betegséggel élő betegek retrospektív, longitudinális vizsgálatában

A normalitást Shapiro–Wilk teszttel értékeltük. Pearson-korrelációt használtunk a két folytonos változó közötti kapcsolat erősségének számszerűsítésére. Többváltozós logisztikus regressziós modelleket készítettünk többváltozós elemzésekhez. Kiszámítottuk az ötéves teljes és eseménymentes túlélést. Az OS és az EFS kockázati arányának kiszámításához a többváltozós Cox arányos kockázati modellt használtuk. Megbecsültük a Kaplan–Meier túlélési görbéket és log-rank tesztekkel hasonlítottuk össze azokat. Az elemzéshez az Intercooled Stata 10-es verzióját (StataCorp LLC, TX, USA) használtuk, és a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

IV.3.2. Alkalmazott statisztikai módszerek gyulladásos bélbeteg gyermekek keresztmetszeti vizsgálatában

A CD és UC betegek közötti kategorikus változókat chi-négyzet vagy Fisher-féle egzakt teszttel értékeltük. Kolgomorov-Smirnov tesztet használtunk a folyamatos változók normalitás vizsgálatára. A kvantitatív változókat Kruskal-Wallis vagy Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze. Pearson korrelációt végeztünk a tápláltsági állapot és az aktivitási index közötti összefüggés felmérésére. Lineáris korrelációs elemzést végeztünk a tápláltsági állapot és a betegség aktivitása közötti kölcsönhatás feltárására. Emellett kvadratikus és kubikus görbe modellezést és polinomiális regressziós analízist végeztünk az antropometriai adatok és a betegségaktivitás közötti nemlineáris korreláció jellemzésére. A 0,05-nél kisebb p értékeket tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai elemzés az IBM SPSS Statistics 26.0.0.0 programmal készült.

V. EREDMÉNYEK

V.1. Leukémiás és daganatos betegek

V.1.1. Beteg karakterisztika és követés leukémiás és daganatbetegekben

A 174 beteg között 100 onko-hematológiai (57,5%) és 74 rosszindulatú szolid daganatos (42,5%) gyermek volt. A betegeket a betegség jellemzői és a daganatellenes kezelési protokollok különbözősége miatt osztottuk ebbe a két fő csoportba. A viszonylag alacsony esetszám nem tette lehetővé a különböző daganattípusok alcsoportos elemzését. A diagnózis felállításakor a medián életkor 7,34 év volt (tartomány: 1,09–17,06 év). Összesen 100 beteg (57,5%) volt fiú. Végül 137 beteget (78,7%) követtünk nyomon a terápia végéig, 2 malignus hematológiai betegnél következett be korai relapszus, 15 pedig meghalt. A szolid tumoros betegek között két korai relapszus fordult elő, hat beteg a kezelés alatt halt meg, tizenkettő progresszív betegségben szenvedett, nem került remisszióba. Összesen 33 beteget veszítettünk el a daganatellenes kezelés során, 36 beteget pedig az ötéves követés alatt. A 174 beteg csoportonkénti megoszlását és jellemzőit az 2. táblázat tartalmazza.

	Betegszám	Átlag életkor (év ± SD) (min-max)	Nem fiú/lány		Kimenetel él/relabált meghalt	
			N	%	N	
Összes	174	7.34 ± 5.10 (1.01-16.79)	100/74	57.47/42.53	105	69
Onko-hematológiai malignitás	100	8.04 ± 4.84 (1.16-16.79)	57/43	57.00/43	74	26
Szolid tumor	74	6.40 ± 5.32 (1.01-17.07)	43/31	58.11/41.89	31	43

2. táblázat: Betegek daganatos megbetegedés típusa szerinti megoszlása és jellemzői.

Rövidítések: SD: standard deviáció; N: betegszám

V.1.2. A betegek tápláltsági állapota a kiinduláskor és a nyomon követés során

A vizsgált populáció tápláltságára vonatkozó jellemzőit a 3. táblázat foglalja össze.

Beteg-csoport	Követési időpontok								
	Diagnózis idején			Nadir a kezelés ideje alatt			Kezelés végén		
	Átlag	SD	Min–Max	Átlag	SD	Min–Max	Átlag	SD	Min–Max
BW									
teljes	-0.18	1.29	-2.76–5.31	-0.87	1.26	-3.92–4.81	-0.18	1.33	-3.51–6.01
H	-0.068	1.20	-0.31–0.18	-0.71	1.27	-0.96–-0.46	0.16	1.29	-0.11–0.44
S	-0.33	1.32	-2.75–5.31	-1.10	1.21	-3.25–4.81	-0.70	1.22	-3.51–4.46
WFH									
teljes	-0.29	1.19	-3.00–3.48	-1.09	1.15	-4.44–2.99	0.25	1.35	-3.24–5.77
H	-0.20	1.10	-0.42–0.12	-0.99	1.11	-1.21–-0.77	0.40	1.34	0.11–0.69
S	-0.41	1.30	-3.00–3.46	-1.23	-3.63	-3.63–4.81	-0.53	1.18	-3.24–3.28
BMI									
teljes	-0.17	1.21	-2.66–4.84	-0.97	1.18	-2.66–4.84	0.085	1.30	-2.94–5.08
H	-0.07	1.15	-0.03–0.15	-0.86	1.13	-1.09–-0.63	0.41	1.26	0.14–0.68
S	-0.30	1.28	-2.66–4.84	-1.11	1.24	-3.33–4.27	-0.40	1.21	-2.94–4.20
IBW%									
teljes	99.15	15.60	62.96–161.53	88.87	14.1	56.6–153.84	103.12	17.50	69.41–166.46
H	100.46	14.79	97.52–103.39	90.19	12.96	87.6–92.78	108.00	17.42	104.26–111.73
S	97.39	16.69	62.96–161.53	87.16	15.46	83.5–90.82	95.88	15.05	91.92–99.84

3. táblázat: A testtömeg, a testmagassághoz viszonyított testtömeg, a testtömeg-index Z-score és az ideális testtömeg százalék átlagértékeinek változása a három követési időpontban. Rövidítések: BW: testtömeg; WFH: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index; IBW% ideális testtömeg%; H: hematológiai malignitás; S: szolid tumor; SD: szórás

A BW, WFH és BMI Z-score-ok nem különböztek szignifikánsan a Z=0-tól a diagnózis időpontjában az összes betegadatának átlagát vizsgálva, az átlagos IBW% 90% felett volt, azaz a betegek tápláltsági állapota megfelelő volt a diagnózis idején. Elsőként a BW, WFH és BMI Z-score-t hasonlítottuk össze a három különböző időpontban. A 4. táblázat a vizsgált

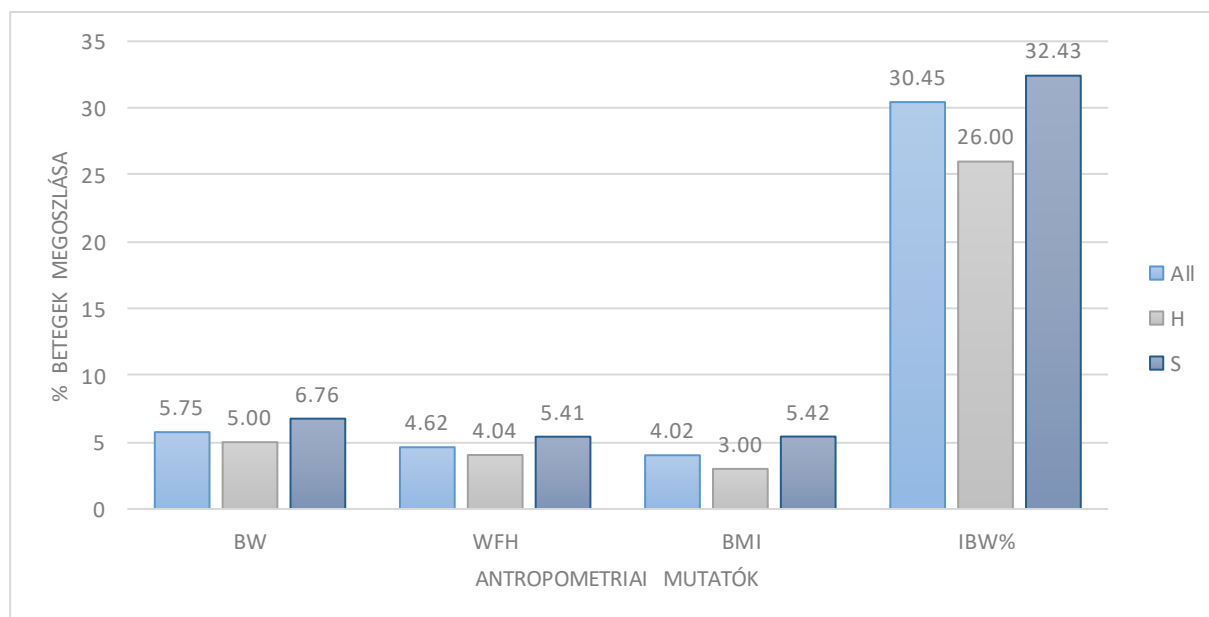
paraméterek átlagértékei közötti eltérések szignifikancia szintjét mutatja. Általánosságban elmondható, hogy a betegek testtömege csökkent a kezelés során, az átlagértékek szignifikánsan csökkentek, a betegek tápláltsági állapota rosszabb volt a vizsgálat második időpontjában a kiindulási értékhez (a diagnózis időpontjához) képest. A kezelés végére a testtömeg elsősorban a rosszindulatú hematológiai betegségben szenvedők csoportjában emelkedett, ami azt jelenti, hogy az értékek magasabbak vagy hasonlóak voltak a kiindulási értékekhez képest. Szolid tumoros betegség esetében a testtömeg gyarapodás aránya a betegek között alacsonyabb és kevésbé kifejezett mértékű volt.

Antropometriai Paraméter	Tumor Alcsoport	Kezelés alatt vs Diagnózis	Kezelés alatt vs Kezelés vége	Diagnózis vs Kezelés vége
		P	P	P
BW	Teljes	<0.001	<0.001	0.970
	H	<0.001	<0.001	0.215
	S	<0.001	0.006	0.200
WFH	Teljes	<0.001	<0.001	<0.001
	H	<0.001	<0.001	<0.001
	S	<0.001	<0.001	0.590
BMI	Teljes	<0.001	<0.001	0.070
	H	<0.001	0.007	0.007
	S	<0.001	0.001	0.650
IBW%	Teljes	<0.001	<0.001	0.033
	H	<0.001	<0.001	0.002
	S	<0.001	0.002	0.590

4. táblázat: Az antropometriai adatok átlagértékeinek összehasonlítása a három vizsgált időpontban. Rövidítések: BW: testtömeg; WFH: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index, IBW%: ideális testtömeg százalék; H: hematológiai malignitás; S: szolid tumor; p: szignifikancia szint

Következő lépésben az alultáplált betegek arányát határoztuk meg a különböző antropometriai mutatók referencia értékei (<2 Z-core, <90%, >10%) alapján a vizsgálat három időpontjában. Az alultápláltság incidenciája a fent alkalmazott antropometriai paraméterekkel történt számítás szerint igen változó. Az IBW% több alultáplált beteget jelzett, mint bármely más mutató bármely időpontban (5. táblázat). A diagnózis idején a betegek 5,0%-a, 4,6%-a és 4,0%-a volt alultáplált a BW, WFH és BMI Z-score alapján. Az IBW% alkalmazásakor a

betegek 30,5%-ának volt az IBW%-a 90% alatt. Ezt a hematológiai rosszindulatú betegek 26,0%-ánál és a szolid daganatos betegek 32,4%-ánál figyeltük meg. A 4. ábrán a diagnóziskor tapasztalt alultápláltság aránya szerinti megoszlás látható antropometriai mutatók szerint.

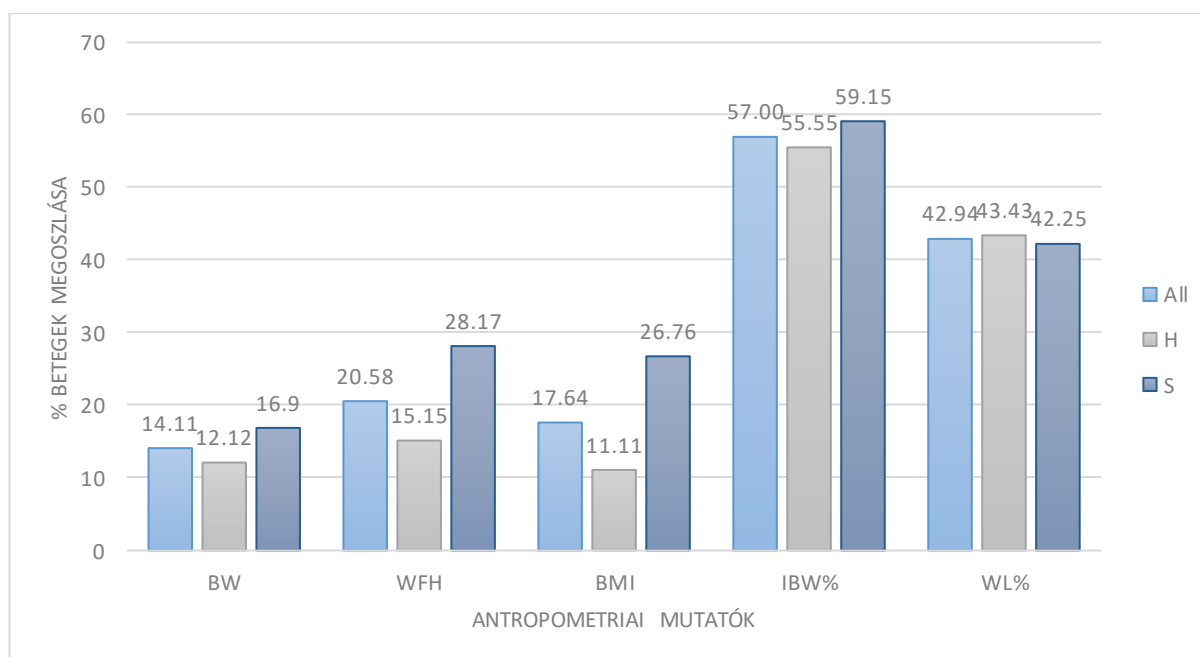


4. ábra: Alultáplált betegek aránya antropometriai mutatók szerint a diagnózis idejében összes beteg és betegcsoportok tekintetében. Rövidítések: All: összes beteg; H: hematológiai malignitás; S: szolid tumor; BW: testtömeg; WFH: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index; IBW%: ideális testtömeg %

A kezelés során a betegek testtömege csökkent, az alultáplált gyermekek aránya nőtt. Az IBW% tűnt a legérzékenyebb eszköznek a tápláltsági állapot felmérésére. Az IBW% szerint a betegek 57,00%-a vált alultáplálttá a kezelés ideje alatt, a hematológiai csoportban a betegek 55,55%-a, míg szolid tumoros betegeknél a gyermekek 59,10%-a volt alultáplált. A több, mint 10%-ot meghaladó F%-ot figyelembe véve a betegek 44,94%-a volt alultáplált. Az alultápláltság súlyosságát a fogyás százalék alapján vizsgálva az összes beteg 31,10%-a enyhén, 12,90%-a közepes mértékben volt alultáplált. A rosszindulatú hematológiai betegek körében a gyermekek 32,90%-a enyhén, 11,30%-a közepes mértékben alultáplált, míg a szolid tumoros betegek 28,50%-a enyhén és 15,00%-a közepes mértékben alultáplált volt. Egyetlen non-Hodgkin limfómában szenvedő beteget azonosítottunk a F% meghatározása szerint súlyosan alultápláltként. Az eredményeket a 5. ábra foglalja össze.

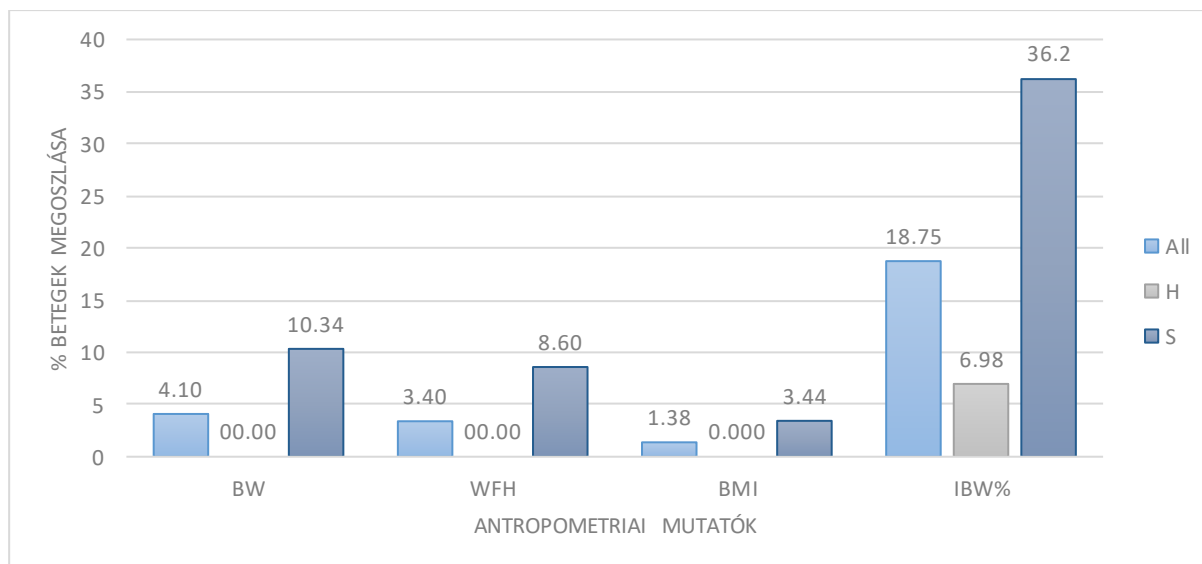
Időpont			Diagnózis	Kezelés alatt	Kezelés végén
BW	Teljes	(%)			
BW	H		5.75	14.11	4.10
BW	S		5.00	12.12	0.00
WFH	Teljes		6.76	16.90	10.34
WFH	H		4.62	20.58	3.40
WFH	S		4.04	15.15	0.00
BMI	Teljes		5.41	28.10	8.60
BMI	H		4.02	17.60	1.38
BMI	S		3.00	11.11	0.00
IBW%	Teljes		5.11	26.70	3.44
IBW%	H		30.45	57.00	18.75
IBW%	S		26.00	55.55	6.98
F%	Teljes		32.40	59.10	36.20
F%	H		NA	44.94	NA
F%	S		NA	43.43	NA
			NA	43.50	NA

5. táblázat: Az alultápláltság előfordulási aránya különböző antropometriai mutatók alapján. Rövidítések: BW: testtömeg; WFH: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index; IBW%: ideális testtömeg százalék; F%: fogyás százalék; H: hematológiai malignizás; S: szolid tumor; NA: nem értelmezhető



5. ábra: Alultáplált betegek aránya antropometriai mutatók szerint a kezelés idejében összes beteg és betegcsoportok tekintetében. Rövidítések: ALL: összes beteg; H: hematológiai malignitás; S: szolid tumor; BW: testtömeg; WFH: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index; IBW%: ideális testtömeg %; WL%: weight loss% (fogyás %)

A kezelés végére az alultáplált betegek aránya csökkent a rosszindulatú hematológiai malignitásban szenvedők csoportjában IBW% alapján (55.55%-ról 7,00%-ra), a többi paraméter alultáplált beteget nem jelzett. A szolid tumoros gyermekek jelentős része azonban alultáplált maradt, amint azt a BW, WFH, BMI Z-score értékeke, de leginkább az IBW% jelzi (59.10%-ról csupán 36,20%-ra csökkent) (6. ábra).



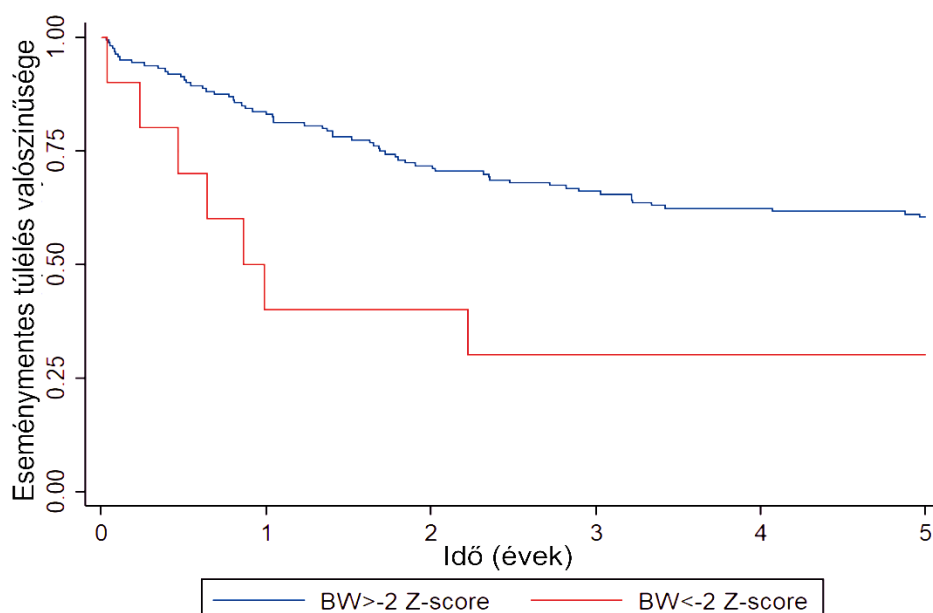
6. ábra: Alultáplált betegek aránya antropometriai mutatók szerint a kezelés végén összes beteg és betegcsoportok tekintetében. Rövidítések: ALL: összes; H: hematológiai malignitás; S: szolid tumor; BW: testtömeg; WFH: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index; IBW%: ideális testtömeg %

V.1.3. Túlélés és a tápláltsági állapot közötti kapcsolat

A betegség kimenetelét és a túlélést nagymértékben befolyásolja a rosszindulatú daganat természete. A malignus hematológiai betegségben szenvedők 26%-a, a szolid tumorosok 58%-a halt meg a kezelés alatt vagy azt követően. Logisztikus regressziós elemzésünk szerint a mortalitás kockázata (odds ratio; OR) 2,54-szer magasabb szolid tumoros betegeknél, mint hematológiai rosszindulatú betegség esetén ($p < 0,001$, CI: 1,53-4,22).

A betegek teljes, illetőleg rosszindulatú hematológiai és szolid tumoros betegségben szenvedő csoportjainak túlélési adatait a három vizsgált időpontban az 6. táblázat foglalja össze.

A diagnózis időpontjában mért és kalkulált tápláltsági állapotról informáló antropometriai mutatók (BW, WFH, BMI Z-score és IBW%) értékei kedvezőek az összes beteg adatainak értékelése alapján. Ugyanez tapasztalható a kezelés végén is. Jó tápláltsági állapot esetében a mortalitás kockázata alacsonyabb. Azonban a malignus hematológiai betegségben szenvedő betegek csoportjának túlélési valószínűségét BW Z-score alapján vizsgálva, ha a betegeket alultáplált és megfelelően táplált csoportba soroljuk, azt tapasztaltuk, hogy a -2 Z-score alatti testtömeg esetén a beteg túlélési esélyei csökkentek. Különösen szembetűnő volt ez a hatás az eseménymentes túlélés alakulására (7. ábra).



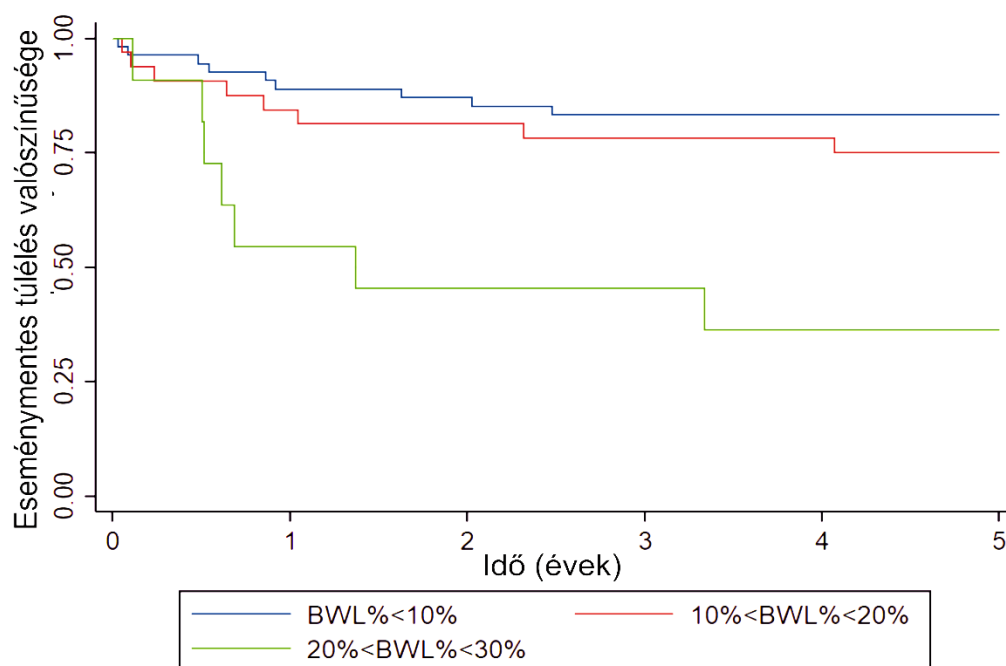
7. ábra: Hematológiai rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő gyermekek túlélési valószínűsége a testsúly Z-score alapján a diagnózis idején (Log-rank p -érték=0.004 (BW: testtömeg; p -value: p -érték). Rövidítések: BW: Testtömeg

Kizárólag a szolid tumoros betegek túlélési esélyeit vizsgálva is megállapítható, hogy a diagnózis idején észlelt, BMI Z-score-al (HR: 4,54, 95% CI: 1,48-13,97, $p = 0,0081$) és IBW%-kal meghatározott alultápláltság (HR: 2,71, 95% CI: 1,45–5,07, $p = 0,002$) szignifikánsan rontotta az ötéves OS-t.

A Cox regressziós analízissel meghatározott ötéves OS és EFS a betegek teljes populációjában azt mutatják, hogy minél alacsonyabb a testtömeg és a számított index a kezelés ideje alatt, annál nagyobb a halálozás, illetőleg a visszaesés vagy a másodlagos rosszindulatú daganatok kockázata a betegekben. A kezelés következtében bekövetkező tápláltsági állapot romlása mindkét betegcsoportban kedvezőtlenül befolyásolta az OS-t. A kórosan alacsony BW (HR: 7,2, 95% CI: 2,59–20,49, $p < 0,001$), WFH (HR: 2,85, 95% CI: 1,1–7,38, $p = 0,03$) és BMI Z-score (HR: 5,98, 95% CI: 2,59–20,49–16,74, $p < 0,001$) szignifikáns összefüggést mutatnak az OS-sel a hematológiai csoportban. Szolid tumoros betegeknél a WFH (HR: 2,67, 95% CI: 1,3–5,49, $p < 0,001$) és a BMI (HR: 2,47, 95% CI: 1,19–5,14, $p = 0,015$) hasonló eredményeket mutat. Az IBW%-nak csak a szolid tumoros betegek csoportjában van szignifikáns hatása a túlélésre (HR: 3,79, 95% CI: 1,25-8,24, $p < 0,001$). A F% mindkét betegcsoportban kedvezőtlenül befolyásolta a túlélést (HR: 4,13, 95% CI: 2,1-8,12, $p < 0,001$). A relapszus vagy halál kockázata szignifikánsan magasabb azoknál a hematológiai

rosszindulatú betegeknél, akiknek a F%-a meghaladta a 20%-ot (HR: 5,34. 95% CI: 1,97-14,44, $p < 0,001$) (8. ábra). Ezzel szemben a mérsékelt fokú fogyás nem rontja az EFS-t a szolid tumoros betegek körében (HR: 1,49, 95% CI: 0,59–3,72, $p = 0,39$).

A terápia végén mért testtömeg és az abból kalkulált antropometriai mutatók nem voltak hatással a túlélésre a teljes vizsgálati populációban, erre az időpontra a betegek testtömege gyarapodott, a számított indexek értéke javult. A BW, WFH és BMI nem volt hatással az OS-re a malignus hematológiai betegek csoportjában (6. táblázat). A betegek ekkor már nem voltak alultápláltak, és a túlélést nem befolyásolta a terápia végén észlelt tápláltsági állapot. Ezzel szemben a BMI-státusz minden vizsgált időpontban kifejezett hatással volt a szolid tumoros betegek túlélésére.

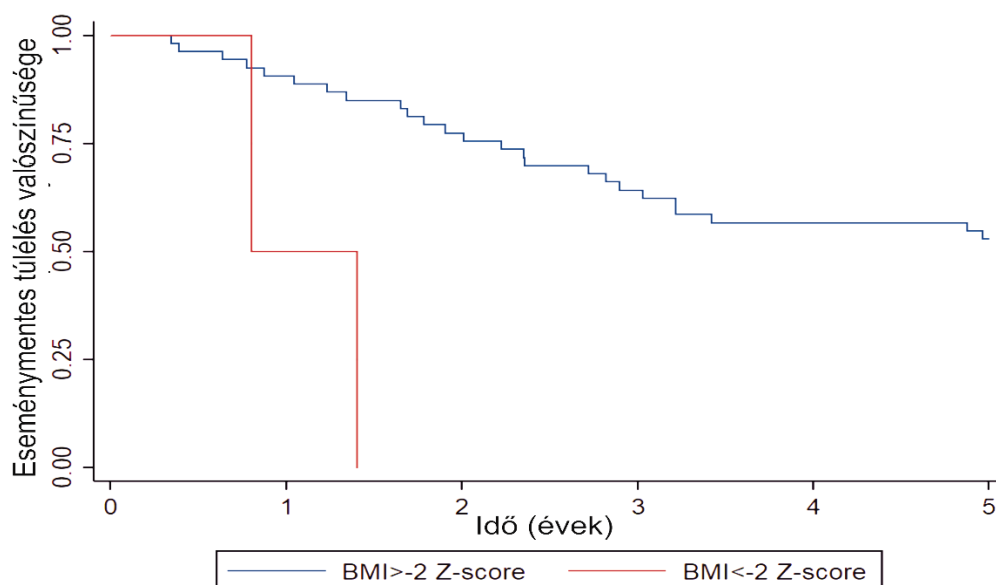


8. ábra: Rosszindulatú hematológiai betegségben szenvedő betegek eseménymentes túlélése a kezelés alatt bekövetkezett testtömeg-csökkenés százalékos arányának függvényében (Log-rank p -érték<0.001) Rövidítések: BWL%: testtömeg csökkenés százalék; p -value: p -érték

		Teljes túlélés			Eseménymentes túlélés		
		HR	CI	p	HR	CI	p
Diagnózis idején	BW teljes	3.36	1.47-7.71	0.004	2.94	1.29-6.68	0.01
	H	4.01	1.05-15.32	0.42	4.15	1.09-15.81	0.037
	S	2.53	0.85-7.52	0.093	2.16	0.73-6.34	0.16
	WFH teljes	2.25	0.89-5.65	0.084	1.96	0.78-4.92	0.14
	H	0.94	0.12-7.13	0.95	0.94	0.12-7.02	0.95
	S	3.72	0.27-10.85	0.016	3.12	1.08-9.02	0.035
	BMI teljes	3.03	1.17-7.85	0.022	2.67	1.03-6.87	0.04
	H	1.39	0.17-11.21	0.75	1.46	0.18-11.8	0.71
	S	4.54	1.48-13.97	0.008	3.87	1.28-11.71	0.016
Kezelés alatt	IBW% teljes	1.82	1.1-3.02	0.019	1.62	1.0-2.63	0.05
	H	0.89	0.35-2.224	0.8	0.8	0.32-1.99	0.63
	S	2.71	1.45-5.07	0.002	2.56	1.39-4.71	0.003
	BW teljes	3.46	1.87-6.41	0.000	2.9	1.59-5.29	0.001
	H	7.2	2.59-20.48	0.000	7.65	2.75-21.3	0.000
	S	1.59	0.68-3.72	0.28	1.22	0.53-2.81	0.63
	WFH teljes	3.09	1.76-5.43	0.000	2.82	1.64-4.83	0.000
	H	2.85	1.1-7.38	0.03	2.81	1.1-7.17	0.03
	S	2.67	1.3-5.49	0.000	2.29	1.16-4.51	0.016
	BMI teljes	3.91	2.18-7.00	0.000	3.63	2.08-6.33	0.000
	H	5.98	2.13-16.74	0.000	6.16	2.22-17.03	0.000
	S	2.47	1.19-5.14	0.015	2.16	1.09-4.3	0.027
	IBW% teljes	0.84	0.7-1.0	0.063	1.86	1.12-3.08	0.015
	H	1.85	0.79-4.31	0.15	1.5	0.68-3.28	0.31
	S	3.79	1.25-8.24	0.000	2.4	1.22-4.71	0.01
	F% > 10% teljes	2.49	1.46-4.24	0.001	1.92	1.17-3.15	0.000
	H	2.95	1.25-6.29	0.13	2.39	1.07-5.31	0.032
	S	1.98	0.97-4.04	0.06	1.43	0.74-2.78	0.28
	F% 20-30% teljes	4.13	2.1-8.12	0.000	3.08	1.62-5.87	0.001
	H	6.79	2.37-19.47	0.194	5.34	1.97-14.44	0.001
	S	2.15	0.82-5.58	0.11	1.49	0.59-3.72	0.39
Kezelés végén	BW teljes	2.69	0.77-7.54	0.117	3.92	1.31-11.78	0.015
	BW H	1.0			1.0		
	BW S	1.7	0.46-6.2	0.41	3.65	0.65-6.28	0.22
	WFH teljes	1.67	0.37-7.54	0.5	5.12	1.68-15.58	0.004
	WFH H	1.0			1.0		
	WFH S	1.66	0.3-8.24	0.53	3.65	1.14-11.7	0.029
	BMI teljes	2.93	0.38-22.26	0.29	13.19	2.93-59.33	0.001
	BMI H	1.0			1.0		
	BMI S	2.38	0.3-18.68	0.40	8.4	1.77-40.52	0.007
	IBW% teljes	0.78	0.6-1.02	0.08	2.4	1.21-4.78	0.012
	IBW% H	1.02	0.12-8.21	0.97	0.89	0.11-7.04	0.91
	IBW% S	1.78	0.75-4.34	0.20	1.66	0.74-3.68	0.21

6. táblázat: Öt éves teljes és eseménymentes túlélési arány az összes betegben és alcsoportokban a három vizsgálati időpontban. Rövidítések: BW: testtömeg; WFH: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index; IBW%: ideális testtömeg %; F%: fogyás %; HR: hazard ratio; CI: konfidencia intervallum; H: hematológiai malignitás; S: szolid tumor

Minél alacsonyabb volt a beteg testtömege, így az abból kalkulált BMI index, annál nagyobb volt a halál vagy relapszus kockázata. A legerősebb és szignifikáns összefüggést a kezelés végén találtuk EFS esetében (HR: 8,4, 95% CI: 1,77–40,52, $p < 0,001$) (8. ábra). Minden szolid tumoros beteg, aki a kezelés végén is súlyosan alultáplált maradt BMI alapján, progresszív betegségben szenvedett, és belehalt a betegségébe (9. ábra).



9. ábra: Szolid tumoros betegek eseménymentes túlélési valószínűsége a testtömegindex Z-score alapján a kezelés végén (Log-rank p -érték<0.001) Rövidítések: BMI: testtömegindex

V.2. Crohn beteg és colitis ulcerosás betegek eredményei

V.2.1. Beteg karakterisztika

A vizsgálatba 1027 gyermeket vontunk be, 699 CD és 328 UC beteget. A medián életkor a diagnózis felállításának időpontjában CD-ben 14,4 év volt (átlag 13,7 év, tartomány 1,1-18,0 év). Az UC-s betegek átlagéletkora 13,4 év volt (átlag 12,7 év, tartomány 1,6-18,0 év). Négyzszázhet (41,77%) CD és 158 (48,17%) UC beteg volt lány. A betegség aktivitási index számításai szerint 343 (50,66%) enyhe, 152 (22,90%) közepesen súlyos és 149 (22,00%) gyermek súlyos CD-ben szenvedett, 143 gyermeknek (45,68%) enyhe, 140-nek (44,72%) közepesen súlyos és 30-nak (9,60%) súlyos fekélyes vastagbélgyulladás volt. Csak 30

gyermeknél találtunk olyan aktivitási indexet, amely a diagnóziskor inaktív betegséget jelzett, bár a Porto-kritériumok alapján az IBD diagnózisa felállítható volt (7. táblázat).

	CD (N=699) 66.06%	UC (N=328) 31.94%
Életkor, átlag (+/- SD) (év)	13.7 (+/-3.19)	12.6 (+/-3.73)
Életkor, medián (range) (év)	14.4 (1.1-18.0)	13.4 (1.6-18.0)
Nem		
Fiú, N (%)	407 (58.22)	170 (51.82)
Lány, N (%)	292 (41.77)	158 (48.17)
PCDAI/PUCAI	(N=677)	(N=313)
Inaktív betegség	30 (4.44)	0
Enyhe N (%)	343 (50.66)	143 (45.68)
Közepesen súlyos N (%)	155 (22.90)	140 (44.72)
Súlyos N (%)	149 (22.00)	30 (9.60)

7. táblázat: Gyulladásos bélbetegséggel élő gyermekek jellemzői a diagnózis idején.

Rövidítések: CD: Crohn betegség; UC: colitis ulcerosa; SD: szórás; IBD: gyulladásos bélbetegség; N: betegszám; PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index; PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

V.2.2. A betegek tápláltsági állapotának jellemzése

A magyar IBD-s gyermekbetegek BW, WFH, BMI Z-score és IBW%-kal jellemezhető tápláltsági állapotát a diagnózis idején a 8. táblázat foglalja össze.

Antropometriai mutató	CD N (%)	UC N (%)
BW	699 (100)	328 (100)
alultáplált (Z-score < -2)	36 (5.16)	2 (0.60)
normál (Z-score -2-2)	644 (92.13)	305 (92.98)
obez (Z-score > 2)	19 (2.71)	21 (6.42)
BMI	699 (100%)	328 (100%)
alultáplált (Z-score < -2)	19 (2.70)	6 (1.83)
normál (Z-score -2-2)	664 (94.99)	304 (92.67)
obez (Z-score > 2)	16 (2.28)	18 (5.48)
WFH	669 (100%)	312 (100%)
alultáplált (Z-score < -2)	29 (4.34)	7 (2.25)
normál (Z-score -2-2)	622 (92.97)	290 (92.95)
obez (Z-score > 2)	18 (2.69)	15 (4.80)
IBW%	669 (100%)	312 (100%)
<70	22 (3.28)	2 (0.64)
70-80	127 (18.90)	24 (7.70)
80-90	188 (28.30)	79 (25.33)
90-110	236 (35.20)	141 (45.19)
110-120	49 (7.32)	28 (8.97)
>120	47 (7.02)	38 (12.17)

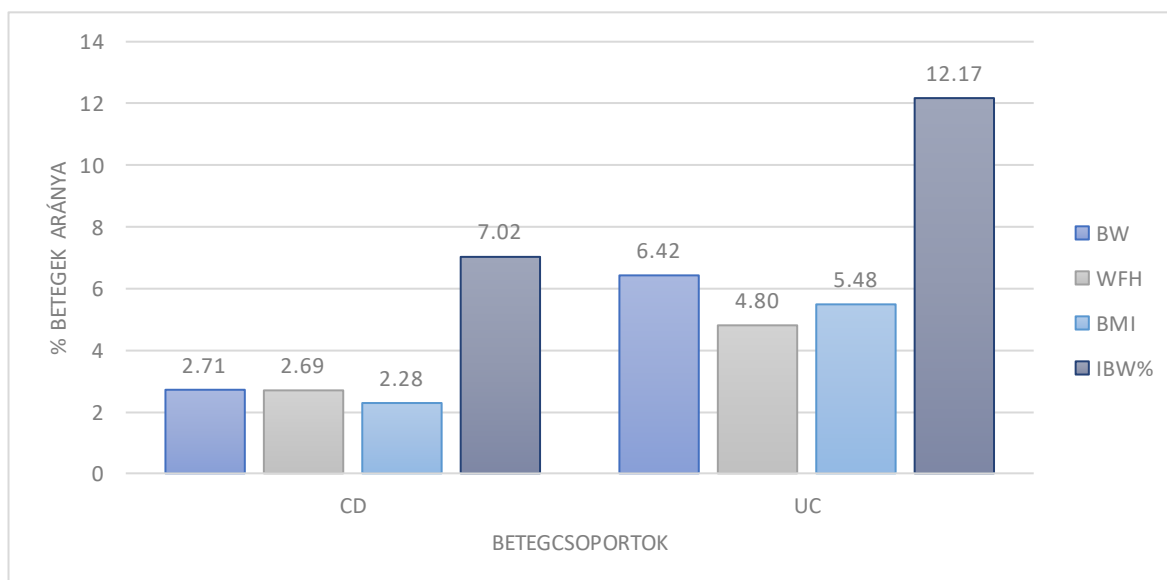
8. táblázat: CD és UC betegek tápláltsági állapota különböző antropometriai paraméterek alapján a diagnózis idején. Rövidítések: CD: Crohn betegség; UC: colitis ulcerosa; BW: testtömeg; WFH: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index; IBW%: ideális testtömeg %; N: betegszám

A BW, BMI, WFH Z-score és IBW% átlag és medián értékeit a 9. táblázat mutatja be.

	CD (N=699)	UC (N=328)
BW Z-score átlag (+/-SD)	-0.58 (1.07)	-0.15 (1.11)
BW Z-score medián (min-max)	-0.72(-3.52-4.41)	-0.39 (-3.38-4.40)
WFH Z-score átlag (+/-SD)	-0.67 (1.09)	-0.30 (1.18)
WFH Z-score medián (min-max)	-0.85 (-5.98-5.14)	-0.57 (-2.88-4.26)
BMI Z-score átlag (+/-SD)	-0.67 (1.01)	-0.23 (1.18)
BMI Z-score medián (min-max)	-0.78 (-3.17-4.86)	-0.58 (-2.92-4.05)
IBW% átlag (+/-SD)	92.52 (17.31)	98.42 (18.38)
IBW% medián (min-max)	89.43 (53.95-180.76)	94.06 (60-173.46)

9. táblázat: A BW, BMI, WFH Z-score és IBW% átlag és medián értékei CD-s és UC-s betegekben. Rövidítések: CD: Crohn betegség; UC: colitis ulcerosa; N: esetszám; SD: szórás; BW: testtömeg; WFH: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index; IBW%: ideális testtömeg %

A betegek többségének tápláltsági állapota megfelelő volt, függetlenül a diagnózis típusától és a vizsgált antropometriai paramétertől. Az elhízott és alultáplált betegek egyaránt kis populációt képviseltek, anélkül, hogy szignifikáns különbség lett volna a kétféle kóros tápláltsági állapot gyakorisága között. Az UC betegek nagyobb hányada volt elhízott bármely antropometriai paraméterrel vizsgálva, de a CD betegekhez képest az eltérés nem volt szignifikáns. A CD-s betegek 2,71%, 2,28%, 2,69% és 7,02%-a volt elhízott a BW, BMI, WFH Z-score és IBW% alapján, míg a UC csoportban 6,42%, 5,48%, 4,80% és 12,17% volt elhízott a fentiek szerint. Érdekes módon az IBW% mindkét csoportban 2-3-szor több elhízott beteget azonosított, mint amennyit bármely más paraméter (9. ábra). A tápláltsági állapot spektrumának másik végén a CD-ben szenvedő betegek közül több volt alultáplált minden paraméter alapján, mint az UC betegeknél, de a különbség nem volt szignifikáns a két betegcsoport között.



10. ábra: Az elhízás prevalenciája a CD-s és UC-s betegek körében különböző antropometriai paraméterek alapján. Rövidítések: CD: Crohn betegség; UC: colitis ulcerosa; BW: testtömeg; WFH: magassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index; IBW%: ideális testtömeg %

V.2.3. A tápláltsági állapot eltérései és a betegségaktivitás közötti összefüggés

A CD betegek medián PCDAI-értéke 30 (átlag: $30,60 \pm 15,03$; tartomány: 0-87,5), az UC betegek PUCAI medián értéke 35 volt (átlag $38,56 \pm 19,02$; tartomány 5-85). A 10. táblázat a CD és UC betegek átlag és medián aktivitási mutatóit mutatja a tápláltsági állapot különböző csoportjai szerint kategorizálva.

A betegségek aktivitását a BW, WFH, BMI Z-score és IBW% alapján meghatározott eltérő tápláltsági állapotú betegcsoportokban elemezve azt találtuk, hogy a CD betegek csoportjában az PCDAI szignifikánsan magasabb volt az alultápláltak között, mint a megfelelően táplált és elhízott betegeknél, függetlenül az alkalmazott antropometriai paramétertől. A PCDAI további szignifikáns csökkenést mutatott az elhízott betegeknél a megfelelően táplált betegekhez képest (11. táblázat).

	PCDAI			PUCAI		
	N	Átlag (+/- SD)	Medián (min-max)	N	Átlag (+/- SD)	Medián (min-max)
BW						
Alultáplált (Z-score<2)	33	38.63 (16.57)	35 (10-87.5)	2	57.50 (38.89)	57.5 (30-85)
Normál (Z-score >2-2)	627	30.50 (14.88)	30 (0-85)	290	38.12 (18.71)	35 (5-85)
Obez (Z-score >2)	17	18.67 (6.91)	20 (10-35)	20	44.25 (20.72)	45 (15-85)
Összes	677	30.6 (15.03)	30 (0-87.5)	312	38.64 (19.00)	35 (5-85)
BMI						
Alultáplált (Z-score<2)	16	45.00 (17.79)	43 (20-87.5)	5	54.44 (9.43)	55 (40-65)
Normál (Z-score >2-2)	401	31.13 (15.30)	30 (0-84)	181	38.32 (19.07)	35 (5-85)
Obez (Z-score >2)	7	18.92 (8.27)	18 (10-35)	13	45.76 (21.39)	45 (15-85)
Összes	424	31.45 (15.59)	30 (0-87.5)	199	39.21 (19.22)	35 (5-85)
WHF						
Alultáplált (Z-score<2)	29	42.15 (16.45)	40 (12.5-87.5)	7	54.60 (15.31)	55 (30-70)
Normál (Z-score >2-2)	602	30.48 (14.89)	30 (0-85)	275	37.63 (18.65)	35 (5-85)
Obez (Z-score >2)	17	22.94 (9.69)	20 (10-50)	15	44.66 (20.04)	45 (15-80)
Összes	648	30.81 (15.08)	30 (0-87)	297	38.38 (18.83)	35 (5-85)
IBW%						
<70	22	43.29 (14.68)	40 (25-87.5)	2	52.50 (17.67)	53 (40-65)
70-120	580	30.60 (14.86)	30 (0-85)	259	37.74 (18.69)	35 (5-85)
>120	44	27.76 (15.49)	25 (10-84)	36	41.66 (19.19)	40 (10-85)
Összes	646	30.84 (15.07)	30 (0-87.5)	297	38.31 (18.77)	35 (5-85)

10. táblázat: Az aktivitási indexek átlag és medián értékei CD és UC betegcsoportjában eltérő tápláltsági állapot szerint a diagnózis idejében. Rövidítések: CD: Crohn betegség; UC: colitis ulcerosa; PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index; PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; SD: standard deviáció/szórás; N: betegszám; BW: testtömeg; BMI: testtömeg index; WHF: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; IBW%: ideális testtömeg %

Antropometriai mutató		AI alultáplált vs. normál	p	AI normál vs. obese	p	AI alultáplált vs. obese	P
BW	CD	38.63 vs. 30.5	0.06	30.50 vs. 18.67	<0.01	38.63 vs. 18.67	<0.01
WFH		45.00 vs. 31.13	<0.01	31.13 vs. 18.92	0.022	45.00 vs. 18.92	<0.01
BMI		42.15 vs. 30.48	0.002	30.48 vs. 22.94	0.019	42.15 vs. 22.94	<.0.01
IBW%		43.29 vs. 30.60	<0.01	30.60 vs. 27.76	0.01	43.29 vs. 27.76	<0.01
BW	UC	57.50 vs. 38.12	0.330	38.12 vs. 44.25	0.203	57.50 vs. 44.25	0.554
WFH		54.44 vs. 38.32	0.015	38.32 vs. 45.76	0.180	54.4 vs. 45.76	0.267
BMI		54.60 vs. 37.63	0.032	37.63 vs. 44.66	0.211	54.60 vs. 44.66	0.336
IBW%		52.50 vs. 37.74	0.213	37.74 vs. 41.66	0.243	52.50 vs. 41.66	0.444

11. táblázat: Az aktivitási indexek átlagértékei közötti eltérések a különböző tápláltsági állapotú betegek között. Rövidítések: AI: aktivitási index; CD: Crohn betegség; UC: colitis ulcerosa; BW: testtömeg; WFH: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index; IBW%: ideális testtömeg%; p: szignifikancia szint

Ezzel szemben az UC betegek csoportjában csak a WFH és BMI meghatározáson alapuló becslések mutattak szignifikáns különbséget a tápláltsági állapot szerint az alcsoporthoz betegségaktivitási mutatói között. A CD betegekhez hasonlóan az alultáplált betegek betegségaktivitása szignifikánsan magasabb volt, mint a megfelelően táplált vagy elhízott betegeké. Nem figyeltünk meg azonban szignifikáns különbséget a PUCAI-ban a megfelelően táplált és elhízott betegek között.

Lineáris regressziós analízissel nem találtunk szignifikáns korrelációt az antropometriai eredmények és az aktivitási indexek, azaz a betegség aktivitása között sem a CD, sem a UC betegek csoportjában. Mivel eredményeink arra utaltak, hogy az aktivitási indexek és a tápláltsági állapot között összetettebb összefüggés állhat fenn, ezért a CD és UC betegek teljes populációját két csoportra osztottuk. A medián alatti és feletti csoportokat egymástól függetlenül ismét lineáris regresszió analízissel elemeztük. A 12. táblázat foglalja össze a betegségek aktivitási indexei és a tápláltsági állapot közötti összefüggéseket.

		BW Z-score (N)	WFH Z-score (N)	BMI Z-score (N)	IBW% (N)
PCDAI	≤medián	R= - 0.148 (340) B: -7.440 (-7.542- -1.264) p= 0.006	R= - 0.221 (322) B: -7.080 (-10.517- -3.643) p= 0.000	R= - 0.314 (212) B: -10.745 (-15.170- -6.320) p= 0.000	R= - 0.194 (321) B: -0.465 (-0.724- -0.206) p= 0.000
	>medián	R= - 0.087 (336) B: -1.468 (-3.282-0.347) p= 0.113	R= - 0.057 (324) B: -0,888 (-2.600-0.824) p= 0.308	R= - 0.069 (212) B: -1.194 (-3.534-1.146) p= 0.316	R= - 0.049 (325) B: -0.047 (-0.152-0.058) p= 0.382
	≤medián	R= - 0.124 (156) B: -5.489 (-12.484-1.505) p= 0.123	R= - 0.196 (238) B: -6.955 (-13.981-0.070) p= 0.002	R= - 0.164 (101) B: -7.485 (-16.485-1.516) p= 0.102	R= - 0.174 (150) B: -0.537 (-1.030- -0.044) p= 0.033
	>medián	R= 0.143 (156) B: -2.656 (-0.273-5.584) p= 0.075	R= 0.234 (58) B: 2.923 (0.286-5.560) p= 0.077	R= 0.131 (98) B: -2.977 (-0.405-6.399) p= 0.198	R= 0.166 (147) B: 0.171 (0.005-0.337) p= 0.044
PUCAI	≤medián	R= - 0.148 (340) B: -7.440 (-7.542- -1.264) p= 0.006	R= - 0.221 (322) B: -7.080 (-10.517- -3.643) p= 0.000	R= - 0.314 (212) B: -10.745 (-15.170- -6.320) p= 0.000	R= - 0.194 (321) B: -0.465 (-0.724- -0.206) p= 0.000
	>medián	R= - 0.087 (336) B: -1.468 (-3.282-0.347) p= 0.113	R= - 0.057 (324) B: -0,888 (-2.600-0.824) p= 0.308	R= - 0.069 (212) B: -1.194 (-3.534-1.146) p= 0.316	R= - 0.049 (325) B: -0.047 (-0.152-0.058) p= 0.382
	≤medián	R= - 0.124 (156) B: -5.489 (-12.484-1.505) p= 0.123	R= - 0.196 (238) B: -6.955 (-13.981-0.070) p= 0.002	R= - 0.164 (101) B: -7.485 (-16.485-1.516) p= 0.102	R= - 0.174 (150) B: -0.537 (-1.030- -0.044) p= 0.033
	>medián	R= 0.143 (156) B: -2.656 (-0.273-5.584) p= 0.075	R= 0.234 (58) B: 2.923 (0.286-5.560) p= 0.077	R= 0.131 (98) B: -2.977 (-0.405-6.399) p= 0.198	R= 0.166 (147) B: 0.171 (0.005-0.337) p= 0.044

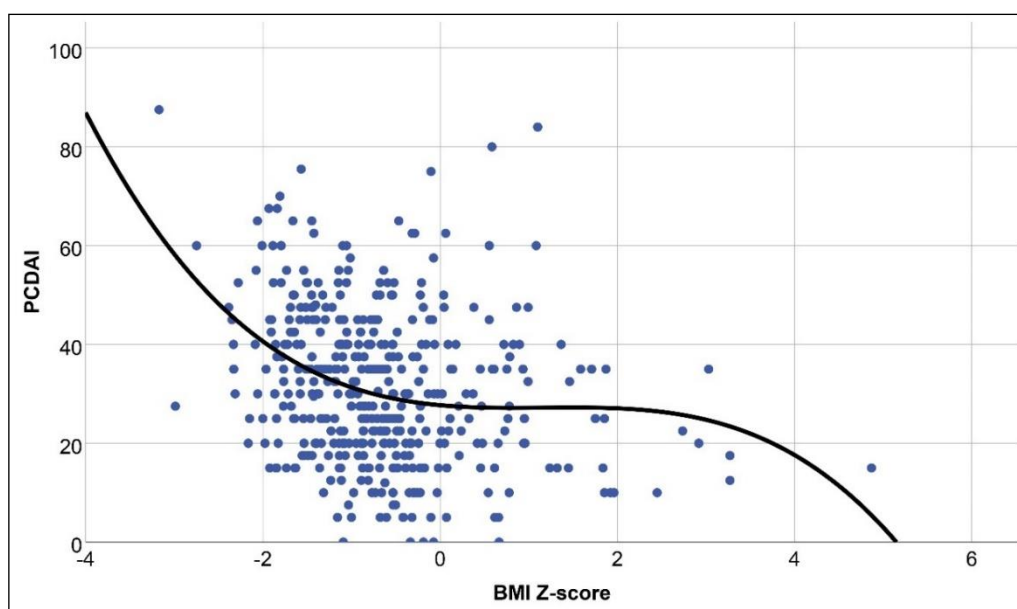
12. táblázat: A betegség aktivitása és tápláltsági állapot közötti összefüggések CD és UC betegeknél (Pearson-analízis). Rövidítések: CD: Crohn betegség; UC: colitis ulcerosa; PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index; PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; BW: testtömeg; WFH: testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg; BMI: testtömeg index; IBW%: ideális testtömeg%; N: betegszám; p: szignifikancia szint (<0.005); R: korellációs koefficiens; B: nem standardizált regressziós koefficiens (95% konfidencia intervallum)

A medián alatt lévő CD betegek egyes antropometriai mutatói és a betegség aktivitása között szignifikáns negatív korrelációt találtunk. Azaz a rosszabb tápláltsági állapot súlyosabb betegség aktivitással társult (BW Z-score R:-0.148, B:-7.440, p:0.006, WFH Z-score R:-0.221, B:-7.080, p:0.000, BMI Z-score R:-0.314, B:-10.745, p:0.000, IBW% R:-0.194, B:-0.465, p:0.000). Ezzel szemben a medián értéket meghaladó antropometriai paraméterekkel jellemezhető CD betegek körében semmilyen szignifikáns összefüggés nem mutatkozott.

A medián alatti antropometriai értékekkel jellemezhető UC betegek csoportjában csak a WFH Z-score-ral (R:-0.196, B:-6.955, p:0.002) és az IBW%-kal (R:-0.174, B:-0.537, p:0.033) lehetett ugyanezt a szignifikánsan negatív korrelációt reprodukálni a betegség aktivitásával összefüggésben, hasonlóan a CD betegekhez. Az IBW% medián értéke feletti UC betegek

alcsoportjában ellentétes, szignifikánsan pozitív korreláció ($R:0.166$, $B:0.171$, $p:0.044$) volt megfigyelhető a betegség aktivitásával, ami U-alakú korrelációs görbével leírható összefüggésre utal a betegség aktivitása és a tápláltsági állapot között.

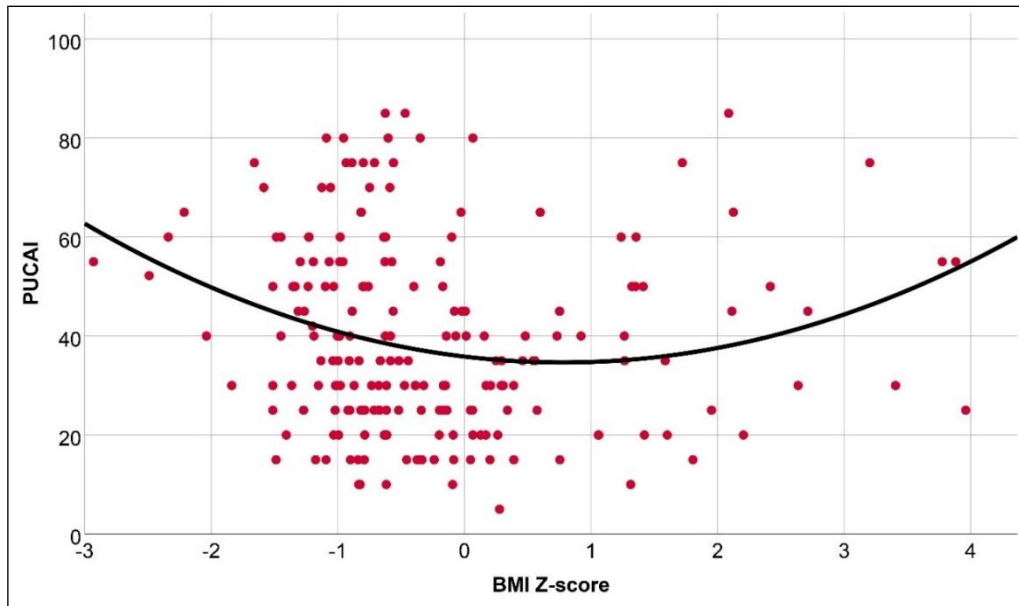
A betegségaktivitás és a tápláltsági állapot közötti összefüggés további feltárása céljából további elemzést, polinomiális regressziós analízist végeztünk. CD betegeknél az összes vizsgált paraméter csökkenő, szignifikáns köbös korrelációt mutatott (szigma alakú görbe) a betegség aktivitásával, ahol az R értékek $0,22$, $0,22$, $0,22$, $0,23$ ($p=0,000$) voltak BW, WFH, BMI, és IBW% szerint (11. ábra).



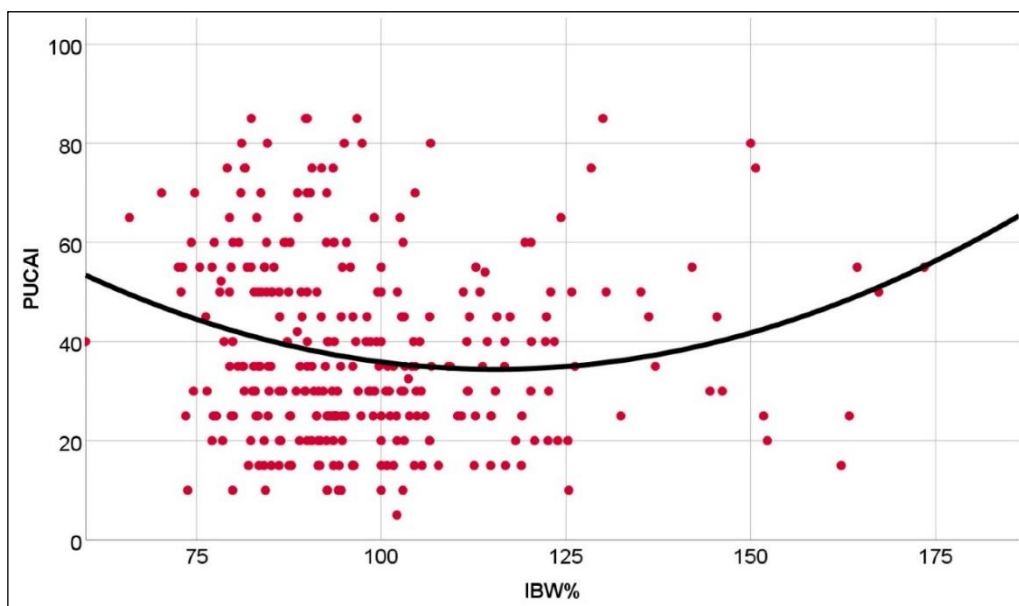
11. ábra: Korreláció a testtömeg index Z-score és a betegség aktivitása között Crohn-betegeknél polinomiális regressziós analízissel ($R=0.22$, $p=0.000$). Rövidítések: PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index; BMI: testtömeg index

Ezzel szemben az UC-s betegek teljes csoportjában jellegzetes U alakú görbe látható a PUCAI és a tápláltsági állapot kapcsolatát kvadratikus analízissel vizsgálva. Az összes tápláltsági állapotot jelző antropometriai paraméter, mint a testtömeg, a testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg, a testtömegindex és az ideális testtömeg százalék szignifikánsan korrelált a betegség aktivitásával, az R érték $0,16$ ($p=0,019$), $0,19$ ($p=0,004$), $0,2$ ($p=0,019$), illetve $0,19$ ($p=0,006$) volt. Ezek az eredmények a táplálkozási állapot bimodális hatását feltételezik a betegség aktivitás és az antropometriai mutatók között UC betegeknél, mely szerint az optimálistól mind negatív, mind pozitív irányba (alultápláltság és obezitás) történő

deviáció kedvezőtlenül hat a betegség aktivitása. A 12. ábra a BMI Z-score és PUCAI közötti korrelációt, míg a 13. ábra az IBW% és PUCAI közötti korrelációt mutatja be.



12. ábra: A testtömeg-index Z-score és a betegség aktivitása közötti összefüggés polinomialis regressziós analízissel UC betegekben ($R=0.20$, $p=0.006$). Rövidítések: PUCAI: pediatric ulcerative colitis activity index; BMI: testtömeg index



13. ábra: Az ideális testtömeg % és a betegség aktivitása közötti összefüggés polinomialis regressziós analízissel UC betegekben ($R=0.19$, $p=0.006$). Rövidítések: PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; IBW%: ideális testtömeg százalék

VI. MEGBESZÉLÉS

Mind a daganatos, mind a gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermek betegek körében elvégzett epidemiológiai vizsgálataink az elsők, melyek a betegek tápláltsági állapotának felmérésével foglalkoznak hazánkban. Daganatos betegségben szenvedő gyermekek esetében vizsgálatunk elsősorban a kezelés ideje alatt bekövetkező testtömegvesztésre és annak túlélésre kifejezett kedvezőtlen hatására irányultak. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekeknél a testtömegvesztés, különösen a diagnózis idejében jól ismert klinikai tünet. Az elhízásra és annak a betegség aktivitását esetlegesen befolyásoló hatására még külföldön is kisebb figyelem irányul, annak ellenére, hogy az obezitás a modern világ talán egyik legveszélyesebb népbetegsége [121]. A tápláltsági állapot felmérésére és követésére a szakirodalom és a tudományos társaságok is leginkább a BMI Z-score kalkulálását és követését javasolják [84,85,122]. Vizsgálatainkkal szerettünk volna olyan testalkati mutatókat is a figyelem középpontjába helyezni (ideális testtömeg százalék, fogyás százalék), melyek rutinszerű alkalmazása nem elterjedt, azonban esetlegesen az általunk vizsgált betegcsoportokban érzékenyebben képesek a beteg tápláltsági állapotát és prognózisát megítélni. Eredményeink mindkét vizsgálati csoportban igazolták hipotézisünket, mely szerint akár az IBW% az aktuális testtömeg testmagassághoz tartozó elvárt testtömeghez viszonyított arányként definiálva, akár a F% is hasznos antropometriai mutatók daganatos vagy gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek tápláltsági állapotának megítélésében.

VI.1. Daganatos betegek tápláltsági állapotfelmérése

Rosszindulatú hematológiai és szolid tumoros betegségben szenvedő gyermekek 4-5%-a bizonyult alultápláltnak a diagnózis idején a klasszikus antropometriai mutatók meghatározásával, míg 90% alatti IBW% határérték figyelembe vételével 30%-uk. A kezelés ideje alatt a kezelés és egyéb ismert iatrogén tényezők (ízetlen kórházi étel, kimaradt étkezések, perioperatív karencia, rossz étkezési szokások) és az alapbetegség hatására a betegek tápláltsági állapota romlott, testtömegük csökkent, az alultápláltság aránya 2-3 szorosára nőtt. Az alultápláltság gyakori szövődménye a gyermekkori daganatos betegségeknek, prevalenciája 5-60% között változik világszerte [123,124,125]. Saját BMI Z-score meghatározáson alapuló eredményeink hasonlóak, mint a fejlett, magas GDP-vel rendelkező országok riportjaiban szereplő adatok. Fejlődő országokból származó publikációk prevalencia adatai jelentősen rosszabbak a diagnózis idején, hiszen ott az alultápláltság az egészséges, nem beteg gyermekek

körében is gyakori, jelentős népegészségügyi problémaként van jelen [123,125,126]. A kezelés ideje alatt bekövetkező fogyás, a tápláltsági állapot romlása nemcsak hazánkban, hanem más fejlett országokban is gyakori szövődmény. Egy holland felmérésben a betegek hasonló arányban váltak alultáplálttá, mint nálunk, míg egy svájci felmérésben a tápláltsági állapotot BMI Z-score-ra meghatározva a betegek 41-47%-ának romlott a tápláltsági állapota. Utóbbi vizsgálatban az alultápláltságot az életkorral (>10 év), a daganat típusával és az alkalmazott daganatellenes gyógyszerek típusával hozták összefüggésbe [127,128]. Nálunk a rosszindulatú hematológiai betegek körében az alultápláltság 11.1%-ban, szolid tumoros betegségben 26.5%-ban fordult elő a kezelés ideje alatt BMI Z-score alapján. A daganatellenes terápia végére betegeink tápláltsági állapota javult, melyért testtömeg gyarapodásuk, így a származtatott antropometriai paraméterek értékének javulása a felelős.

A BW, WFH és BMI Z-score segítségével meghatározott tápláltsági állapot alapján a betegek hasonló arányban bizonyultak alultápláltnak a vizsgálat bármely időpontjában. Ezzel szemben az IBW% jelentősen nagyobb mértékben jelzett alultápláltságot a betegek követésére általánosan ajánlott mutatókkal szemben. Diagnózis idején hatszorosa, kezelés ideje alatt és a kezelés végén négyszeresnek adódott a különbség. Az IBW%-hoz hasonló eredmény született a F% számításával. Eszerint a mutató szerint a betegek 44.94% bizonyult alultápláltnak, míg IBW% alapján 57%. Ennek jelentősége a következőkben rejlik: ha a gyermek testtömege diagnózis idején optimális vagy túlsúlyos, testmagasság növekedése pedig esetleg lelassul, akkor a kezelés ideje alatt a BW, WFH és BMI Z-score csökkenhet, de nem feltétlenül válik kórosan alacsonnyá, a beteg nem tekintendő alultápláltnak. A fogyás egyértelműen jelzi az elégtelen kalóriabevitelt, az éhezést és az emiatt kialakuló alultápláltságot. Az IBW% ezzel párhuzamosan változik, értéke csökken és 90% alatt egyértelműen felhívja a figyelmet a protein- és energiahányos alultápláltság jelenlétére.

A rendelkezésünkre álló adatok alapján szolid tumoros betegeknél csupán azt az állapotot tudtuk megítélni, mely a diagnózis időpontjában jellemezte a gyermeket. Jól ismert tény, hogy daganatos betegségben kórjelző tünet lehet a testtömegvesztés, gyermekkorban a gyarapodás elmaradása. Ez a folyamat a daganat kialakulásával párhuzamosan megkezdődhet, míg a daganat tényének a megállapítása heteket, de akár hosszú hónapokat is késhet a betegség tényleges fellépéséhez képest. Míg felnőtt onkológiai betegeknél erre a faktorra tekintettel vannak, addig ez sajnos kevés figyelmet kap a gyermekonkológiai centrumokban [99,129,130,131]. A diagnózis megállapításának idejére bekövetkezett esetleges testtömegvesztéssel így nem tudunk számolni kalkulációnk során, eredményeink nem minden esetben mutatják a gyermek valós tápláltsági állapotát. A daganatos betegség diagnózisának

megállapítása előtt számított antropometriai paramétereken alapuló túlélési eredmények megváltoztathatják a táplálkozási állapot hatását a kezelés kimenetelére, összehasonlítva a diagnóziskor kapott paramétereken alapuló előrejelzéssel.

A gyermekkori daganatos betegség túlélését befolyásolja az alapbetegség típusa. Szolid tumoros betegségben a mortalitás kockázata saját betegcsoportunkban 2.54-szer nagyobb, mint hematológiai betegség esetén. A teljes és eseménymentes túlélésre is kedvezőtlenül hatott a diagnózis idején mért alacsonyabb testtömeg és az abból kalkulált BMI Z-score és IBW% szolid tumoros betegeknél. A kezelés ideje alatt bekövetkezett testtömegvesztés, azaz fogyás mindkét betegcsoportban rontotta a túlélést. Minél nagyobb mértékben veszített a gyermek a testtömegéből, annál nagyobb volt a mortalitás kockázata. Ezt az összefüggést leginkább rosszindulatú hematológiai betegségben szenvedők eseménymentes túlélését vizsgálva észleltük, akik testtömegvesztése meghaladta a 20%-ot, a relapszus vagy halál kockázata 5.34-szeres volt szemben a testtömegükből nem veszítettekhez képest.

Áttekintve ezeknek a betegeknek az adatait, azt találtuk, hogy többségük akut limfoblasztos leukémiában szenvedett, a 49 ALL miatt kezelt betegből 5-en veszítették életüket a terápia ideje alatt. Manapság, különösen a magas rizikójú ALL betegeknél a fertőzések és a kezeléshez társuló mortalitás a legfontosabb túlélést befolyásoló tényezők, az alultápláltságnak sokkal kisebb jelentősége van ebből a szempontból. Az alultápláltság azonban fokozza a fertőzések kialakulásának és a kezeléshez társuló mellékhatásoknak, gyógyszer toxicitásnak a kockázatát [132,133,134,135]. Nyugat-európai vizsgálatok az alultápláltság nálunk észlelt gyakoriságának alacsonyabb arányáról, és a kezelés végére tapasztalt súlygyarapodásról számolnak be. A rendelkezésünkre álló adatok alapján nem tudunk magyarázatot adni arra, miért volt a vizsgálati kohorsz esetében gyakoribb a testtömegvesztés jelensége, de feltételeznünk kell, hogy a vizsgálati időszak, különösen annak első szakaszának idején szupportáló kezelésünk kisebb figyelmet fordított a táplálásterápiára, mint az a megfelelő időszakban a nyugat-európai centrumok gyakorlata szerint történt [136].

Szolid tumoros betegségben szenvedő gyermekek túlélési esélyei rosszabbak voltak, mint a malignus hematológiai betegségben szenvedő gyermekeké. Betegségük mellett túlélési esélyeiket csökkentette a kezelés végére is megmaradó alultápláltság. A vizsgálat utolsó időpontjában kalkulált alacsony BMI Z-score, a rossz tápláltsági állapot 8.4-szeresére emelte a mortalitás és relapszus kockázatát a progresszív betegségben szenvedőknél.

Eredményeink segítségével információhoz jutottunk az aktív daganatellenes kezelésben részesülő gyermekek tápláltsági állapotáról és megbizonyosodhattunk arról, hogy az alultápláltság aránya a diagnózis idején nem tér el a nyugat-európai, magas GDP-vel

rendelkező, fejlett egészségügyi rendszerekkel bíró országok prevalencia adataitól. A diagnózis idején tapasztalt jó tápláltsági állapot csökkenti a kedvezőtlen kimenetel kockázatát. Betegeink túlélési mutatói azonban ugyanakkor elmaradnak a nyugat-európai és észak-amerikai eredményektől. Ebben a kedvezőtlen tényben szerepe lehet annak, hogy a fogyás mértéke, az alultápláltság aránya a kezelés során meghaladta a Nyugat-Európában és Észak-Amerikában megfigyelt szintet, sőt szolid tumorok esetén még az aktív daganatellenes kezelés befejezésekor is kifejezett volt. Vizsgálatunk felhívja a figyelmet arra, hogy a betegek tápláltsági állapotának követése, a fogyás megelőzése, illetőleg a betegek megfelelő kalORIZÁLÁSA elengedhetetlen része a gondozásnak. Az alultápláltság korai felismerését adataink szerint elsősorban az IBW%-nak az aktuális testtömeg és a testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg arányaként történő kifejezése teszi lehetővé, ezért daganatbeteg gyermekekben javasolható meghatározása és követése a BMI Z-score kalkuláció mellett. Hasonló előnyöket kínál a F% kiszámítása. 10%-ot meghaladó fogyás esetén a korai táplálás terápiával a további fogyás megakadályozható, ezzel a túlélés esélyei növelhetők [135]. Retrospektív vizsgálatunk korlátját jelenti az alacsony esetszám, ezáltal nem volt lehetőségünk az alultápláltság és a túlélés közötti összefüggést különböző betegcsoportokban vizsgálni, illetve a betegségeket egymással összehasonlítani. Nem tudtuk a különböző daganatbetegségeket, az eltérő kezelési protokollokat, adott betegségen belül az eltérő stádiumú betegeket összehasonlítani, nem volt lehetőségünk a családok szocio-ökonómiai különbségeiből fakadó hatásokat elemezni, melyek mind hatással lehetnek a tápláltsági állapotra, és a tápláltsági állapottal együtt befolyásolhatják a kezelés kimenetelét. A korszerű daganatellenes kezelésben részesülő gyermekek tápláltsági állapotának és a kezelés kimenetelére való hatásának vizsgálatához részletesebb, multicentrikus, nagyobb létszámú beteget felölelő prospektív tanulmányok szükségesek. Ezen túlmenően nem vizsgáltuk a diagnózis előtt magából a daganatos megbetegedésből eredő lehetséges súlycsökkenést, mivel a legtöbb esetben nem álltak rendelkezésünkre pontos adatok a gyermekek diagnosztizálás előtti tápláltsági állapotáról.

A retrospektív jelleg miatt nem volt lehetőségünk arra sem, hogy feltérképezhessük, mi okozta pontosan a betegek halálát, illetve testtömegvesztését, különösen az ALL miatt kezelt gyermekeknél, akiknél az alultápláltság nem tekinthető prognosztikai faktornak túlélés szempontjából, így nem tudjuk, hogy a fogyás megakadályozása, súlygyarapodás elérése megelőzhette volna-e a halálukhoz vezető kórlefolyást [133]. Az alultápláltság és a nem megfelelő táplálás támogatás (enterális és parenterális) következményei a szupportív ellátás fontos aspektusai, amelyeket sajnos túl gyakran figyelmen kívül hagyunk/hagynak a daganatellenes kezelésre való összpontosítás miatt. Saját eredményeink, valamint több hazai

gyermekonkológiai központ hasonló megfigyelései késztettek bennünket arra, hogy útmutatót készítsünk a daganatos gyermekek táplálás támogatására kezelésük ideje alatt. Az útmutató alkalmazásának eredményei azonban nem tükröződnek ebben a retrospektív kohorszban [137]. Az elmúlt években a daganatellenes kezelés ideje alatt végzett testösszetétel analízisek jelentőségéről napvilágot látott eredmények arra ösztönöznek bennünket, hogy az antropometriai módszerek mellett használjuk, alkalmazzuk azokat a modern eljárásokat, melyek elérhetőek centrumunkban (BIA) vagy informatikai programok beszerzésével, gyakorlat elsajátításával elérhetővé váljanak gyermek betegek számára is (DEXA, CT, MRI). Az izomtömeg és zsírtömeg ismerete lehetőséget teremt az egyéni, beteg orientált táplálásterápia megtervezésére, egyúttal a beteg rehabilitációjára.

VI.2. Tápláltsági állapot és gyermekkori gyulladáisos bélbetegségek

IBD esetén az alultápláltság mind gyermek, mind felnőttkorban gyakori jelenség a diagnózis felállítása előtt és azt követően is, főként a CD betegek körében [138]. Az IBD kezelésének szakmai ajánlásaiban is nagy figyelmet fordítanak a hiányállapotok megszüntetésére, a beteg optimális táplálásterápiájára. Gyermekkori CD-ben a remisszió indukció elfogadott terápiás modalitásává vált a kizárólagos enterális táplálás, mely képes a nyálkahártya gyógyítására (mucosal healing). Emellett szteroid spóroló hatása is van, mivel remissziós hatékonysága megegyezik a kortikoszteroidokéval, így utóbbi, túlsúlyt is okozó mellékhatás profillal rendelkező hatóanyagnak az alkalmazása mellőzhető a terápiás arzenálból. Mindezek mellett a tápszert megfelelő mennyiségben fogyasztva az alultáplált betegek tápláltsági állapota javítható [139].

A 2010-2016 között diagnosztizált IBD-ben szenvedő magyar gyermekek körében végzett első, tápláltsági állapotra irányuló epidemiológiai vizsgálat eredményei alapján az alultápláltság mértéke nem volt kifejezetten magas. BMI Z-score alapján megítélve a CD betegek 2.7%-a, UC betegek 1.83%-a bizonyult alultápláltnak. Eredményeinket észak-amerikai és európai országok adataival összehasonlítva az alultápláltság prevalenciája egyértelműen alacsonyabb hazánkban IBD-s gyermekek körében [138,140,141]. Hasonlóan kevés gyermeket találtunk túlsúlyosnak, obeseznek a szakmai ajánlások szerint alkalmazott BMI Z-score alapján [91]. Az obese gyermekek aránya közel hasonló volt az átlag magyar gyermekpopulációban végzett felmérés eredményeihez képest [14]. A CD betegek 2.28%-a, az UC betegek 5.45%-a volt obese, BMI Z-score-juk meghaladta a 2-t.

A daganatos betegek körében hasznosnak bizonyult IBW% kalkulációjával mind az alultápláltság, mind az obezitás nagyobb arányban vált kimutathatóvá diagnózis idejében, amikor a gyermekek gyógyszeres, így kortikoszteroid kezelésben sem részesültek még. Crohn betegek körében az IBW% a vizsgált populáció felében (50.45%) bizonyult 90%-nál alacsonyabbnak, míg CU betegeknél 33.67%-ban. Az obezitás 7.02%-ban volt jelen CD-ben és 12.17%-ban UC-ben. Az obez UC gyermekek CD-hez képest magasabb aránya nemcsak hazánkban, hanem más nemzetek gyermekbetegeinél is jellemző [55,141].

Mivel az alultápláltságténye jól ismert gyermekkori IBD-ben, figyelmünket az obezitás irányába fordítottuk. Világszerte nő a publikációk száma, melyben az obezitás közegészségügyi jelentőségére hívják fel a figyelmet, mindemellett jól ismert tény, hogy az IBD kialakulásában genetikai tényezők mellett környezeti okok és a bél mikroflórájának megváltozása játszik szerepet [142,143]. Mindezek igazak az obezitásra is és felnőtt epidemiológiai tanulmányok felvetik, hogy az obezitás fokozza a CD kialakulásának kockázatát fiatal észak-amerikai nők körében. Felnőttkori UC-ben az összefüggés még nem bizonyított [144,145,146]. Gyermek populációban végzett, az obezitás és az IBD kapcsolatát taglaló tanulmányok száma elenyésző, a vizsgálatok elsősorban az obezitás prevalenciájára fókuszálnak. Ezek a felmérések az obezitást UC-ben találják gyakoribbnak [62,141].

A gyulladásos bélbetegség aktivitását non-invazív módszerek alkalmazása nélkül aktivitási indexek kalkulálásával lehet a legegyszerűbben megítélni. Mind a PDAI, mind a PUCAI alkalmas a gyors állapotfelmérésre és az aktivitás súlyosságának megítélésére a betegvizit során. Statisztikai analízis során azt láttuk, hogy CD-ben az alultáplált gyermekek aktivitási indexe magasabb, a testtömeg emelkedésével fokozatosan csökken, a megfelelően táplált és az obez betegek aktivitási indexe alacsonyabb a diagnózis idejében. Ezzel szemben UC-ban mind az alultáplált, mind az obez gyermekek PUCAI értéke magasabb volt. Polinomiális regressziós analízissel végzett számításaink eredményei alapján elsőként számoltunk be arról, hogy antropometriai módszerekkel meghatározott obezitás és a gyermekkori UC aktivitása között összefüggés lehet, felvetve annak a lehetőségét, hogy az obezitás negatív hatással van a betegségre. Az asszociáció akkor bizonyult különösen robosztusnak, amikor a tápláltsági állapotot IBW%-kal határoztuk meg.

Eredményeink alátámasztják azt a teóriát, hogy az obezitás, mint proinflammatorikus állapot hozzájárulhat a betegség aktivitásának fokozódásához UC-ben. Sőt, akár az obezitás a gyermekkori UC kialakulásának egyik rizikófaktora is lehet, hasonlóan felnőttkori reumatoid arthritishez [147].

Vizsgálatunk eredményeit korlátozza, hogy nem végeztünk pontos testösszetétel analízist. Köztudott, hogy az obezitás legérzékenyebb antropometriai indikátora a BMI index meghatározás. Elhízás esetén a testtömeg gyarapodásért a túlzott zsírszövet felhalmozódás jellemző, azonban a testtömeg gyarapodását, így a BMI értékének emelkedését fokozott izomtömeg gyarapodás is eredményezheti olyan személyekben, akikben a zsírszövet akkumulációja nincs jelen (például testépítők) [148]. Mivel nincsenek adataink a zsírmentes testtömeg és a zsírszövet mennyiségéről és megoszlási arányáról a vizsgált populációban, így csupán feltételezhetjük, hogy a magasabb BMI és IBW% valóban gyulladásos aktivitással rendelkező zsírszövetből adódik. Mindezek mellett nincsen információnk a viscerálisan elhelyezkedő, a bélfalra felkúszó mesenterialis zsírszövet jelenlétéről és mennyiségéről, mely elsősorban CD-ben jellemző entitás és hasonlóan a látványosan jelenlévő excesszív zsírszövethez proinflammatorikus citokin produkció jellemzi [149,150]. Vizsgálatunk további korlátját jelenti, hogy nem rendelkezünk adattal a betegek étrendi szokásairól, finomított cukor és zsírfogyasztási szokásairól. Ezek túlzott bevitele, a nyugati típusú étrend folytatása a gyulladásos bélbetegségek egyik legfontosabb környezeti etiológiai faktorai. Ugyanezek az étrendi szokások felelősek az obezitás kialakulásáért is [151,152].

Az elmúlt években fokozódott az érdeklődés a bélflóra diverzitásának megváltozása, a gyulladásos jelenségek és az obezitás kialakulásában játszott szerepe irányában. A bélflóra összetételének megváltozása ismert IBD-ben, de egyelőre azt nem tudjuk, hogy az egyensúly felborulása elsőként bélgyulladást vagy obezitást okoz-e, így kérdéses, hogy hasonlóan más autoimmun betegségekhez, az obezitás egyértelmű rizikófaktort jelent-e gyermekkori UC kialakulásában [147].

Vizsgálatunk elsődleges célja az obezitás gyakoriságának és betegség aktivitásra kifejtett hatásának felmérése volt, de nem mehetünk el szó nélkül amellett, hogy nemcsak a túlzott zsírszövet felhalmozódás, hanem a szemmel nem látható, testtömeg gyarapodásként nem megnyilvánuló, proinflammatorikus citokinek felszabadulásáért felelős mezenterialis zsírszövet minél korábbi észlelése és esetleg mennyiségének csökkentése is a gyulladásos bélbeteg gyermekek kezelési protokolljának részévé válhat a jövőben. Testtömeg gyarapodásként nem megnyilvánuló, bár alapos fizikális vizsgálattal sejthető szarkopénias obezitás miatt is szükséges a beteg zsír- és zsírmentes testtömegének pontos analízise. A testösszetétel arányának ismerete lehetőséget teremthet a gyulladásos bélbeteg táplálás terápiájának megtervezésére fokozott fehérje, csökkentett szénhidrát bevitel formájában kiegészítve a fizikai aktivitás fokozásával, a gyermek rehabilitációjával. Hasonlóan a daganatos betegségeknel említett, centrumunkban elérhető testösszetétel analízis lehetőségekre, érdemes

azokat IBD miatt kezelt gyermekeknél is alkalmazni (DEXA, CT, MRI, BIA). További prospektív vizsgálatok szükségesek az obezitásnak a de novo IBD-ben nyújtott szerepének és a betegség kimenetelének vizsgálatára pontos testösszetétel meghatározással és pro- és antiinflammatorikus citoinek, adiponektinek vizsgálatával.

VII. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Az észak-kelet-magyarországi régió daganatos betegségben szenvedő gyermekei között az alultápláltság mértéke megegyezik a nyugat-európai és észak-amerikai, fejlett egészségügyi rendszerekkel, magas GDP-vel rendelkező országok prevalencia adataival.
2. A nemzetközi ajánlásokban a tápláltsági állapot megítélésére napjainkban ritkán javasolt IBW% alkalmazásával az alultáplált daganatos gyermekek nagyobb aránya észlelhető. Az aktuális testtömeg és a testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg hányadosaként jellemzett IBW% és a F% mindennapi betegellátásban történő használatával lehetőség van a túlélést kedvezőtlen irányban befolyásoló testtömegvesztés mihamarabbi észlelésére, ezáltal a szupportív táplálás terápia elkezdésére.
3. A mortalitás kockázatát, a túlélés valószínűségét leginkább befolyásoló tényező a diagnózis idején jól táplált hematológiai malignitásban szenvedő gyermekek között a kezelés ideje alatt bekövetkezett fogyás. A testtömeg több, mint 20%-t elvesztő, egyébként jó túlélési esélyekkel rendelkező hematológiai betegségben szenvedő gyermekek mortalitása jelentősen fokozott.
4. A magyar gyulladásos bélbeteg gyermekek között az alultápláltság prevalenciája alacsonyabb, mint Nyugat-Európában és Észak-Amerikában. Az obezitás ezzel szemben hasonló gyakorisággal fordul elő. Az obezitás előfordulása IBD betegek körében nem gyakoribb, mint az átlag hazai populációban.
5. A diagnózis idején meghatározott betegség aktivitási index közepesen súlyos vagy súlyos betegséget jelez alultáplált és obez UC betegeknél egyaránt. A kapcsolat a tápláltsági állapot IBW%-kal történő meghatározása esetén a legszorosabb. IBW% kalkulációja nemcsak a daganatos, hanem a gyulladásos bélbeteg gyermekek esetében is szenzitív módszernek számít a tápláltsági állapot megítélésében.
6. A diagnózis idején az alultáplált és obez UC betegeknél észlelt közepesen súlyos vagy súlyos betegség aktivitás felveti a tápláltsági állapot bimodális hatását a betegség aktivitásában. Ezek szerint nemcsak az alultáplált beteg betegség aktivitása magas, hanem akár a diagnózis idején jelenlévő obezitáshoz társulóan is. Megállapításunk első a nemzetközi irodalomban.

VIII. ÖSSZEFOGLALÁS

A fejlődő, növekedésben lévő gyermek szervezet számára a megfelelő tápláltsági állapot fenntartása, betegség esetén annak megőrzése a gyermekgyógyászat egyik legfontosabb feladata. A tápláltsági állapot romlása, alultápláltság kialakulása jól ismert szövődménye a daganatos betegségeknek. Kedvezőtlenül hat a morbiditásra és a mortalitásra és károsítja a beteg életminőségét. A gyermekkori daganatos megbetegedések száma magas világszerte, az egyik vezető halálokot képviselik a fejlett országokban. Az IBD prevalenciája fokozatosan emelkedik, a betegek negyedét serdülőkorban diagnosztizálják. Az IBD esetében nem a magas mortalitás, hanem a társuló betegségek, szövődmények, az egészségügyi rendszerek emelkedő anyagi terhelése, a gazdaság költségkiesése jelent társadalmi problémát. A betegek életminőségét elsősorban betegségük aktivitása határozza meg, de azt rontja a rossz tápláltsági állapotuk, akár alultápláltak, akár túlsúlyosak. IBD esetében az obezitás proinflammatorikus hatása révén akár súlyosbíthatja is betegségének aktivitását. Ezentúl az obezitáshoz társuló betegségek tovább ronthatják a beteg életminőségét, megnehezíthetik gyógykezelését.

Munkánk során a mindennapos klinikai gyakorlatban könnyen elérhető és kivitelezhető antropometriai módszerekkel határoztuk meg daganatos és gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek tápláltsági állapotát. A nemzetközi daganatos és a gasztroenterológiai társaságok által javasolt tápláltsági állapot felmérésére szolgáló antropometriai mutatók mellett (BW, WFH, BMI Z-score) a gyakorlatban kevésbé elterjedt, de a protein- és energiahány miatt bekövetkező, tápláltsági állapot változását jól jelző paraméterekkel (IBW%, F%) is végeztünk számításokat.

Eredményeink igazolták az alultápláltságnak a túlélésre gyakorolt kedvezőtlen hatását daganatos gyermekeknél, különösen abban az esetben, amikor a tápláltsági állapotot az aktuális testtömeg és testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg arányaként definiált IBW%-kal és F%-kal ítéltük meg. Az alultápláltság mielőbbi felismerésével, a szupportív táplálásterápia bevezetésével a betegek túlélési esélyei növelhetők. A túlterhelt hazai egészségügyi környezetben kívánatos cél, hogy a tápláltsági állapot változását a legegyszerűbb módszerrel követhessék a beteg gondozásában résztvevő szereplők. A testtömeg és testmagasság változásának követése és a testtömegcsökkenésszázalékos meghatározása ésszerű módszerek tűnik a testösszetétel pontos mérésére szolgáló eszközök (pl. BIA) hiányában is. Mivel az alultápláltság szorosan összefügg a túléléssel, adataink alátámasztják a rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő gyermekek tápláltsági állapotának szoros nyomon követésének fontosságát.

Gyulladásos bélbetegségben szenvedő magyar gyermekek között az alultápláltság és az obezitás sem gyakoribb jelenség, mint egészséges társaiknál. Azonban az elhízás, különösen, ha az IBW%-kal ítéltük meg, az UC betegségaktivitásának fontos kockázati tényezője volt a magyar gyermekbeteg populációban. Vizsgálatunk feltárta, hogy a daganatos betegcsoportban alkalmazott IBW% értékes módszer az IBD-ben szenvedő gyermekek tápláltsági állapotának felmérésére is, és több nem megfelelő tápláltsági állapotú beteget azonosított, mint a BMI Z-score. Tekintettel arra, hogy nemcsak az alultápláltság, hanem az elhízás is hátrányosan befolyásolta az IBD betegségaktivitását UC-val diagnosztizált betegeinknél, elengedhetetlen a túlsúlyos gyermekek mielőbbi kiszűrése, pontos testösszetételüknek meghatározása, a zsírmentes és zsírtömeg mennyiségének megítélése céljából specialistához történő irányításuk, és szükség esetén a testtömeg csökkentés irányában tett megelőző intézkedések megtétele.

IX. SUMMARY

Maintaining and preserving the appropriate nutritional status for a developing constantly growing healthy or sick child is one of the most important tasks of pediatrics. Deterioration of nutritional status and the development of undernutrition are well-known complications of cancer. Malnutrition adversely affects morbidity and mortality and impairs the patient's quality of life. The incidence of childhood cancers is increasing year after year worldwide, and for now malignant diseases represent the leading cause of death in developed countries after accidents. Like cancer, the prevalence of IBD is gradually increasing, with a quarter of patients being diagnosed in adolescence. In the case of IBD, the basic social problem is not the high mortality, but the associated diseases and complications, the rising financial burden of the health care systems, and the loss of costs for the economy in adulthood. The patients' quality of life is primarily determined by the activity of their disease. Disease activity can be worsened by poor nutritional status, whether it is undernutrition or overweight. In the case of IBD, the proinflammatory effect of obesity can even aggravate the patient's complaints and disease activity. Beyond that, diseases associated with obesity can further worsen the patient's quality of life and make medical treatment more difficult.

During our investigations, we determined the nutritional status of children with cancer and inflammatory bowel disease. We used anthropometric methods that are easily available and feasible in everyday practice. In addition to the anthropometric indicators for assessing nutritional status (BW, WFH, BMI Z-score) recommended by societies of pediatric oncology and gastroenterology (SIOP, ESPGHAN), we also performed calculations with parameters that are less common in practice, but which clearly indicate changes in nutritional status (IBW%, F%).

Our results confirmed the adverse effect of undernutrition on survival in children with cancer, especially when nutritional status was assessed by IBW% and F%. With the early recognition of undernutrition and the introduction of supportive nutrition therapy, the patients' chances of survival can be increased. In the overburdened domestic healthcare environment, it is a desirable goal that all of healthcare providers involved in the patient's care can follow the change in the nutritional status using the simplest method. Following changes in body weight and body height and determining the percentage of body weight loss seems to be a reasonable method even in the absence of tools for accurate body composition measurement (e.g. bioelectrical impedance analysis). As undernutrition is closely related to survival, our data support the importance of close monitoring of nutritional status in children with malignancy.

Undernutrition and obesity are no more common among Hungarian children suffering from inflammatory bowel disease than among their healthy peers. However, obesity, especially when assessed by IBW%, was an important risk factor for UC disease activity in the Hungarian pediatric population. Our study revealed that IBW% is a valuable method for assessing nutritional status in children with IBD and identified more patients with inadequate nutritional status than BMI Z-score. Considering that not only undernutrition, but also obesity adversely affected the disease activity of IBD in our patients diagnosed with UC, it is essential to recognize overweight children as soon as possible and take preventive measures in the direction of weight reduction.

X. IRODALOMJEGYZÉK ÉS PUBLIKÁCIÓS LISTA

X.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Maqbool A., Olsen I. E., Stallings V. A. Clinical assessment of nutritional status In: Duggan C. Nutrition in pediatrics: basic science and clinical applications. 4th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc.; 2008.
2. Várkonyi Á. Táplálkozási és táplálási zavarok. In: Maródi L. Gyermekgyógyászat Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2013.
3. Molnár D. A tápláltsági állapot megítélése In Decsi T. A beteg gyermek táplálása Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2016.
4. https://www.who.int/health-topics/malnutrition#tab=tab_1
5. Bhupathiraju S.N., Hu F.B. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. Circ Res. 2016 May 27;118(11):1723-35.
6. Grover Z., Ee L.C. Protein energy malnutrition. Pediatr Clin North Am. 2009 Oct;56(5):1055-68.
7. Barazzoni R., Gortan Cappellari G. Double burden of malnutrition in persons with obesity. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Sep;21(3):307-313.
8. Ooi P.H., Thompson-Hodgetts S., Pritchard-Wiart L., Gilmour S.M., Mager D.R. Pediatric Sarcopenia: A Paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020 Mar;44(3):407-418.
9. Saunders J., Smith T. Malnutrition: causes and consequences. Clin Med (Lond). 2010 Dec;10(6):624-7.
10. A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a tápláltsági állapot szűréséről a gyermek-alapellátásban 2022. EÜK 10. szám BM közlemény 1.
11. Kádár M., Szöllősi G.J., Molnár S., Szabó L. The incidence of malnutrition between 1 and 5 years of age on the basis of the preventive primary care data. Developments in Health Sciences DHS. 2019 2(1), 9-14.
12. Spinelli A., Buoncristiano M., Nardone P., Starc G., Hejgaard T., Breda J. et al. Thinness, overweight, and obesity in 6- to 9-year-old children from 36 countries: The World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative-COSI 2015-2017. Obes Rev. 2021 Nov;22 Suppl 6:e13214.
13. <https://globalnutritionreport.org/resources/nutrition-profiles/europe>
14. Jakab A.E., Hidvégi E.V., Illyés M., Cziráki A., Bereczki C. Prevalence of Overweight and Obesity in Hungarian Children and Adolescents. Ann Nutr Metab. 2018;72(4):259-264.

15. Erdei G., Bakacs M., Illés É. et al. Substantial variation across geographic regions in the obesity prevalence among 6–8 years old Hungarian children (COSI Hungary 2016). *BMC Public Health* 2018;18, 611.
16. Steliarova-Foucher E Colombet M Ries LA, Moreno F Dolya A Bray F Hesseling P Shin H, Stiller C.A.; IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):719-731.
17. World Health Organization. CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives. 2020 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347370>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
18. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
19. O'Leary M., Krailo M., Anderson J.R., Reaman G.H; Children's Oncology Group. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children's Oncology Group. *Semin Oncol.* 2008 Oct;35(5):484-93.
20. Siegel D.A., Richardson L.C., Henley S.J., Wilson R.J., Dowling N.F., Weir H.K., Tai E., Buchanan Lunsford N. Pediatric cancer mortality and survival in the United States, 2001-2016. *Cancer.* 2020 126: 4379– 4389.
21. Triarico S. Rinninella E., Cintoni M., Capozza M.A., Mastrangelo S., Mele M.C., Ruggiero A. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Jan;23(3):1165-1175.
22. Garami M., Schuler D., Jakab Zs. Importance of the National Childhood Cancer Registry in the field of paediatric oncology care. *Orv. Hetil.*, 2014 155(19), 732–739.
23. Inaba H., Surprise H.C., Pounds S. et al. Effect of body mass index on the outcome of children with acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2012;118:5989–5996.
24. Lange B.J., Gerbing R.B., Feusner J.H., Skolnik J., Sacks N., Smith F.O., Alonzo T.A. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA.* 2005;293:203–211.
25. Butturini A.M., Dorey F.J., Lange B.J. et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:2063–2069.
26. Yazbeck N., Samia L., Saab R., Abboud M.R., Solh H., Muwakkit S. Effect of Malnutrition at Diagnosis on Clinical Outcomes of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2016;38:107–110.
27. Rogers P.C., Meacham L.R., Oeffinger K.C., Henry D.W., Lange B.J. Obesity in pediatric Oncology, *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:881–891.

28. Diakatou V, Vassilakou T. Nutritional Status of Pediatric Cancer Patients at Diagnosis and Correlations with Treatment, Clinical Outcome and the Long-Term Growth and Health of Survivors. *Children (Basel)*. 2020 Nov 7;7(11):218.
29. Maria Estela Ceja et al. Dosing Considerations in Pediatric Oncology. *U.S. Pharmacist* 2013;(38)(Oncology suppl):8-11.
30. Rogers P.C. Importance of nutrition in pediatric oncology. *Indian J. Cancer*. 2015;52:176–178.
31. Joffe L., Ladas E.J. Nutrition during childhood cancer treatment: Current understanding and a path for future research. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2020. Jun;4(6):465-475.
32. Moylan A., Appelbaum N., Clarke J., Feather C., Tairraz A.F., Maconochie I., Darzi A. Assessing the Agreement of 5 Ideal Body Weight Calculations for Selecting Medication Dosages for Children With Obesity. *JAMA Pediatr*. 2019. Jun 1;173(6):597-598.
33. Sala A., Pencharz P., Barr RD. Children, cancer, and nutrition--A dynamic triangle in review. *Cancer*. 2004 Feb 15;100(4):677-87.
34. Pedretti L., Massa S., Leardini D., Muratore E., Rahman S., Pession A., Esposito S., Masetti R. Role of Nutrition in Pediatric Patients with Cancer. *Nutrients*. 2023 15(3):710.
35. Fearon K.C., Voss A.C., Hustead D.S.; Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1345-50.
36. DeWys W.D. Weight loss and nutritional abnormalities in cancer patients: Incidence, severity and significance. In: Calman KC, Fearon KC. *Clinics in Oncology*. 2. Vol. 5. London, Saunders; 1986.
37. Dhanapal R., Saraswathi T., Govind RN. Cancer cachexia. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011 Sep;15(3):257-60.
38. Evans W.J., Morley J.E., Argilés J., Bales C., Anker SD. et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008 Dec;27(6):793-9.
39. Giordano A., Calvani M., Petillo O., Carteni' M., Melone M.R., Peluso G. Skeletal muscle metabolism in physiology and in cancer disease. *J Cell Biochem*. 2003 Sep 1;90(1):170-86.
40. Falconer J.S., Fearon K.C., Plester C.E., Ross J.A., Carter D.C. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg*. 1994 Apr;219(4):325-31.
41. Robert M. Adipose tissue. In: Malina RM, Bouchard C, Oded Bar-or. *Growth, Maturation, and physical activity*. 2nd ed. Illinois, Human Kinetics; 2004.

42. Runco D.V., Zimmers T.A., Bonetto A. The urgent need to improve childhood cancer cachexia. *Trends Cancer*. 2022 Dec;8(12):976-979.
43. Szigethy E., McLafferty L., Goyal A. Inflammatory bowel disease. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2010 Apr;19(2):301-18.
44. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J.C.Y, Chan F.K.L, Sung J.J.Y., Kaplan G.G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778.
45. Lakatos L., Mester G., Erdelyi Z., Balogh M., Szipocs I., Kamaras G., Lakatos P.L. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol*. 2004 Feb 1;10(3):404-9.
46. Müller K.E., Lakatos P.L., Arató A., Veres G et al.; Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Nov;57(5):576-82.
47. Abramson O., Durant M., Mow W., Finley A., Kodali P., Herrinton L.J. et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr*. 2010 Aug;157(2):233-239.
48. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019 Dec 1;2019:7247238.
49. Petryszyn P.W., Witczak I. Costs in inflammatory bowel diseases. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(1):6-13.
50. Shaoul R., Day A.S. An Overview of Tools to Score Severity in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr*. 2021 Apr 12;9:615216.
51. Hyams J.S., Ferry G.D., Mandel F.S., Boyle J.T. et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991 May;12(4):439-47.
52. Turner D., Otley AR, Mack D, Hyams J, Griffiths A.M. et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):423-32.
53. Griffiths A.M. Growth retardation in early-onset inflammatory bowel disease: should we monitor and treat these patients differently? *Dig Dis*. 2009 27(3):404-11.

54. Selbuz S., Kansu A., Berberoğlu M., Şıklar Z., Kuloğlu Z. Nutritional status and body composition in children with inflammatory bowel disease: a prospective, controlled, and longitudinal study. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Aug;74(8):1173-1180.
55. Kugathasan S., Nebel J., Skelton J.A., Markowitz J., Hyams J. et al.; Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr.* 2007 Nov;151(5):523-7.
56. Sila S., Trivić I., Pavić A.M., Niseteo T., Kolaček S., Hojsak I. Nutritional status and food intake in pediatric patients with inflammatory bowel disease at diagnosis significantly differs from healthy controls. *Eur J Pediatr.* 2019 Oct;178(10):1519-1527.
57. Vasseur F., Gower-Rousseau C., Vernier-Massouille G., Turck D. et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2010 105(8):1893–1900.
58. Fruh S.M. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017 Oct;29(S1):S3-S14.
59. Khalili H., Ananthakrishnan A.N., Konijeti G.G., Higuchi L.M., Fuchs C.S., Richter J.M., Chan A.T. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Feb;21(2):361-8.
60. Han S.S., Luben R., Olsen A., Tjønneland A., Hart A.R. et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):575-82.
61. Haper J.W., Sinanan M.N., Zisman T.L. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Sep;19(10):2118-24.
62. Pituch-Zdanowska A., Banaszkiewicz A., Dziekiewicz M., Albrecht P. et al. Overweight and obesity in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Adv Med Sci.* 2016 Mar;61(1):28-31.
63. Yerushalmy-Feler A., Ben-Tov A., Weintraub Y., Amir A., Galai T., Moran-Lev H., Cohen S. High and low body mass index may predict severe disease course in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Jun;53(6):708-713.
64. Mehta N.M., Corkins M.R., Lyman B., Malone A., Goday P.S., Schwenk W.F. et al. Defining Pediatric Malnutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2013 37: 460-481.

65. Bano G., Trevisan C., Carraro S., Solmi M., Luchini C., Stubbs B., Manzato E., Sergi G., Veronese N. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017 Feb;96:10-15.
66. Argilés J.M., Busquets S., Stemmler B., López-Soriano F.J. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Jun;22:100-106.
67. Muscaritoli M., Anker S.D., Argilés J., Aversa Z., Bauer J.M., Biolo G., Sieber C.C. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*. 2010 Apr;29(2):154-9.
68. Biolo G., Cederholm T., Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr*. 2014 Oct;33(5):737-48.
69. Lu B., Hiraki L.T., Sparks J.A., Malspeis S., Chen C.Y., Karlson E.W. et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73(11):1914-22.
70. Mahé E., Beauchet A., Bodemer C., Phan A., Bursztejn A.C., Hadj-Rabia S et al.; Groupe de Recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique. Psoriasis and obesity in French children: a case-control, multicentre study. *Br J Dermatol*. 2015 Jun;172(6):1593-1600.
71. Harper J.W., Zisman T.L. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 21;22(35):7868-81.
72. Karaskova E., Velganova-Veghova M., Geryk M., Foltenova H., Kucerova V., Karasek D. Role of Adipose Tissue in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 19;22(8):4226.
73. Ding N.S., Tassone D., Bakir I., Wu K., Thompson A.J, Hart A. et al. Systematic Review: The Impact and Importance of Body Composition in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022 Sep 8;16(9):1475-1492.
74. Hill R.J., Davies P.S.W. You look all right to me: Compromised nutritional status in paediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr*. 2013 56:385–9.
75. Ryan E., McNicholas D., Creavin B., Kelly M.E., Walsh T., Beddy D., Sarcopenia and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019 Vol25, Issue 1:67–73.

76. Aminian A., Andalib A., Ver M.R., Corcelles R., Schauer P.R., Brethauer S.A. Outcomes of Bariatric Surgery in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Obes Surg.* 2016 Jun;26(6):1186-90.
77. Dixon L.J., Kabi A., Nickerson K.P., McDonald C. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Apr;21(4):912-22.
78. Oussaada S.M., van Galen K.A., Cooman M.I., Kleinendorst L., Hazebroek E.J., van Haelst M.M., Ter Horst K.W., Serlie M.J. The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* 2019 Mar;92:26-36.
79. Wang Y., Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry.* 2012 Jun;24(3):176-88.
80. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., Kaplan G.G. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778.
81. Dolan K.T., Chang E.B. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res.* 2017 Jan;61(1).
82. Szilagyi A. Relationship(s) between obesity and inflammatory bowel diseases: possible intertwined pathogenic mechanisms. *Clin J Gastroenterol.* 2020 Apr;13(2):139-152.
83. Voreades N., Kozil A., Weir T.L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014 Sep 22;5:494.
84. Ladas E.J., Arora B., Howard S.C., Rogers P.C., Mosby T.T., Barr R.D. A Framework for Adapted Nutritional Therapy for Children With Cancer in Low- and Middle-Income Countries: A Report From the SIOP PODC Nutrition Working Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Aug;63(8):1339-48.
85. Singh A., Wall C., Levine A., Midha V., Mahajan R., Sood A. Nutritional screening and assessment in inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol.* 2022 Feb;41(1):5-22.
86. Waterlow J.C. Classification and Definition of Protein-Calorie Malnutrition *British Medical Journal*, 1972 3:566-569.
87. Decsi T. Diagnosztikus kritériumok In: Decsi T. Táplálkozási zavarok gyermekkorban Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2005.
88. Chung S. Body mass index and body composition scaling to height in children and adolescent. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Sep;20(3):125-9.

89. Kang K., Absher R., Farrington E., Ackley R., So T.Y. Evaluation of Different Methods Used to Calculate Ideal Body Weight in the Pediatric Population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019 Sep-Oct;24(5):421-430.
90. Schoeman J. Nutritional assessment and intervention in a pediatric oncology unit. *Indian J Cancer.* 2015 Apr-Jun;52(2):186-90.
91. Miele E., Shamir R., Aloï M., Assa A., Braegger C., Staiano A. et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Apr;66(4):687-708.
92. Wright J.A., Ashenburg C.A., Whitaker R.C. Comparison of methods to categorize undernutrition in children. *J Pediatr.* 1994 Jun;124(6):944-6.
93. Lai H.C., Kosorok M.R., Sondel S.A., Chen S.T., FitzSimmons S.C., Farrell P.M. et al. Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: evaluation of various criteria used to identify malnutrition. *J Pediatr.* 1998 Mar;132(3 Pt 1):478-85.
94. Poustie V.J., Watling R.M., Ashby D., Smyth R.L. Reliability of percentage ideal weight for height *Arch Dis Child.* 2000 83:183-184.
95. Borowitz D., Baker R.D., Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Sep;35(3):246-59.
96. Zhang Z., Lai H.J. Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2004 Oct;80(4):982-91.
97. Waterlow J.C., Buzina R., Keller W., Lane J.M., Nichaman M.Z., Tanner J.M. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bull World Health Organ.* 1977;55(4):489-98.
98. Grant L. Iverson Z-score In: Jeffrey S. Kreutzer, John DeLuca, Bruce Caplan. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology.* Richmond, Virginia: Springer; 2011.
99. Ottery F.D. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition.* 1996 Jan;12(1 Suppl):S15-9.
100. Long M.D., Crandall W.V., Leibowitz I.H., Duffy L., Colletti R.B. et al. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011 17: 2162–2168.

101. Duren D.L., Sherwood R.J., Czerwinski S.A., Lee M., Choh A.C., Siervogel R.M., Cameron Chumlea W. Body composition methods: comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol*. 2008 Nov;2(6):1139-46.
102. Eaton-Evans J. Skinfold Thickness In: Caballero B. *Encyclopedia of Human Nutrition* 4th Ed. San Diego, CA, USA: Elsevier Academic Press; 2023.
103. Tripodi S.I., Bergami E., Panigari A., Caissutti V., Brovia C., Zecca M. et al. The role of nutrition in children with cancer. *Tumori*. 2023 Feb;109(1):19-27.
104. Mosby T.T., Barr R.D. Nutrition in children and adolescents with cancer In: Cvercko G, Predovnik L. *Child Nutrition and Health*. Hauppauge, New York, USA: Nova Science Publishers; 2013.
105. Barr R.D. Nutritional status in children with cancer: Before, during and after therapy. *Indian J Cancer*. 2015 Apr-Jun;52(2):173-5.
106. Orsso C.E., Silva M.I.B., Gonzalez M.C., Rubin D.A., Heymsfield S.B., Prado C.M., Haqq A.M. Assessment of body composition in pediatric overweight and obesity: A systematic review of the reliability and validity of common techniques. *Obes Rev*. 2020 Aug;21(8):e13041.
107. Martinez E.E., Smallwood C.D., Quinn N.L., Ariagno K., Bechard L.J., Duggan C.P., Mehta N.M. Body Composition in Children with Chronic Illness: Accuracy of Bedside Assessment Techniques. *J Pediatr*. 2017 Nov;190:56-62.
108. Lee S., Kuk J.L. Changes in fat and skeletal muscle with exercise training in obese adolescents: comparison of whole-body MRI and dual energy X-ray absorptiometry. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Oct;21(10):2063-71.
109. Simoni P., Guglielmi R., Aparisi Gómez M.P. Imaging of body composition in children *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 2020. 10(8):1661-1671.
110. Ma K., Mallidis C., Bhasin S., Mahabadi V., Artaza J., Gonzalez-Cadavid N., Arias J., Salehian B. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Aug;285(2):363-71.
111. Gerasimidis K., McGrogan P., Edwards C.A. The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*. 2011 Aug;24(4):313-26.
112. Viani K., Trehan A., Manzoli B., Schoeman J. Assessment of nutritional status in children with cancer: A narrative review. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jun;67 Suppl 3:e28211.
113. Green Corkins K. Nutrition-focused physical examination in pediatric patients. *Nutr Clin Pract*. 2015 Apr;30(2):203-9.

114. Chourdakis M., Hecht C., Gerasimidis K., Joosten K.F., Karagiozoglou-Lampoudi T., Hulst J.M. et al. Malnutrition risk in hospitalized children: use of 3 screening tools in a large European population. *Am J Clin Nutr.* 2016 May;103(5):1301-10.
115. Labriola F., Marcato C., Zarbo C., Betti L., Catelli A., Valerii M.C., Spisni E., Alvisi P. Dietary Habits of a Group of Children with Crohn's Disease Compared to Healthy Subjects: Assessment of Risk of Nutritional Deficiencies through a Bromatological Analysis. *Nutrients.* 2022 Jan 24;14(3):499.
116. Kiss C., Kiss M., Szegedi I., Arvai K., Tóth J., Oláh E. Interferon-alpha therapy in children with malignant diseases: clinical experience in twenty-four patients treated in a single pediatric oncology unit. *Med Pediatr Oncol.* 2002 Aug;39(2):115-9.
117. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jul;41(1):1-7.
118. Joubert K., Éltető Ö., Mag K., van't Hof M. Ágfalv R.: Results of the National Longitudinal Child-Growth Study from Birth to 18 Years. Demographic Research Institute; Hungary, Budapest; 2006.
119. <https://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index4.html>
120. <https://www.who.int/nutrition>
121. Müller M., Geisler C. Defining obesity as a disease. *Eur J Clin Nutr* 2017 71:1256–1258.
122. <https://www.who.int/activities/measuring-child-growth-through-data>
123. Radhakrishnan V., Ganesan P., Rajendranath R., Ganesan T.S., Sagar T.G. Nutritional profile of pediatric cancer patients at Cancer Institute, Chennai. *Indian J Cancer.* 2015 Apr-Jun;52(2):207-9.
124. Iniesta R.R., Paciarotti I., Brougham M.F., McKenzie J.M., Wilson D.C. Effects of pediatric cancer and its treatment on nutritional status: a systematic review. *Nutr Rev.* 2015 May;73(5):276-95.
125. Shah P., Jhaveri U., Idhate T.B., Dhingra S., Arolkar P., Arora B. Nutritional status at presentation, comparison of assessment tools, and importance of arm anthropometry in children with cancer in India. *Indian J Cancer.* 2015 Apr-Jun;52(2):210-5.
126. Martín-Trejo J.A., Núñez-Enríquez J.C., Fajardo-Gutiérrez A., Medina-Sansón A, Mejía-Aranguré J.M. et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia

- in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leuk Lymphoma*. 2017 Apr;58(4):898-908.
127. Brinksma A., Roodbol P.F., Sulkers E., Kamps W.A., de Bont E.S., Tissing W.J. et al. Changes in nutritional status in childhood cancer patients: a prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2015 Feb;34(1):66-73.
 128. Zimmermann K., Ammann R.A., Kuehni C.E., De Geest S., Cignacco E. Malnutrition in pediatric patients with cancer at diagnosis and throughout therapy: A multicenter cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Apr;60(4):642-9.
 129. Blum D., Strasser F. Cachexia assessment tools. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011 Dec;5(4):350-5.
 130. Boléo-Tomé C., Monteiro-Grillo I., Camilo M., Ravasco P. Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer. *Br J Nutr*. 2012 Jul;108(2):343-8.
 131. Brinksma A., Roodbol P.F., Sulkers E., Hooimeijer H.L., Sauer PJ, Tissing W.J. et al. Weight and height in children newly diagnosed with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Feb;62(2):269-273.
 132. Martín-Trejo J.A., Núñez-Enríquez J.C., Fajardo-Gutiérrez A., Medina-Sansón A., Mejía-Arangur J.M. et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leuk Lymphoma*. 2017 Apr;58(4):898-908.
 133. Rivera-Luna R., Olaya-Vargas A., Velásquez-Aviña M., Frenk S., Martínez-Avalos A. et al. Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrition play a role? *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jan-Feb;25(1):17-26.
 134. Pribnow A.K., Ortiz R., Báez L.F., Mendieta L., Luna-Fineman S. Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Nov;64(11).
 135. Triarico S., Rinninella E., Cintoni M., Capozza M.A., Mastrangelo S., Mele M.C., Ruggiero A. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jan;23(3):1165-1175.
 136. Brinksma A., Huizinga G., Sulkers E., Kamps W., Roodbol P., Tissing W. Malnutrition in childhood cancer patients: a review on its prevalence and possible causes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Aug;83(2):249-75.
 137. Kállay K., Benyó G., Kadenczki O., Kriván G. A rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő gyermek táplálása A Magyar Gyermekonkológusok és Gyermekhematológusok

Társasága és a Magyar Mesterséges Táplálási Társaság közös szakmai irányelve.
<https://www.mmtt.hu>

138. Marcil V., Levy E., Amre D., Bitton A., Sant'Anna AM.GA, Szilagy A., Sinnett D., Seidman E.G. A Cross-Sectional Study on Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease: Is There a Difference Based on Pediatric or Adult Age Grouping? *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jul 17;25(8):1428-1441.
139. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L., Griffiths A., Levine A., Turner D. et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1179-207.
140. Medina Carbonell F.R., Choyudhry Chandan O. Body Mass Index at Presentation of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 Sep;23(5):439-446.
141. Chandrakumar A., Wang A., Grover K., El-Matary W. Obesity Is More Common in Children Newly Diagnosed With Ulcerative Colitis as Compared to Those With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 May;70(5):593-597.
142. Molodecky N.A., Kaplan G.G. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010 May;6(5):339-46.
143. Glassner K.L., Abraham B.P., Quigley EM.M. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jan;145(1):16-27.
144. Racette S.B., Deusinger S.S., Deusinger R.H. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther*. 2003 Mar;83(3):276-88.
145. Bouter K.E., van Raalte D.H., Groen A.K., Nieuwdorp M. Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology*. 2017 May;152(7):1671-1678.
146. Khalili H., Ananthakrishnan A.N., Konijeti G.G., Higuchi L.M., Fuchs C.S., Richter J.M., Chan A.T. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Feb;21(2):361-8.
147. Feng X., Xu X., Shi Y., Liu X., Liu H., Hou H., Ji L., Li Y., Wang W., Wang Y., Li D. Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019 Jul 2;2019:3579081.
148. Nuttall F.Q. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015 May;50(3):117-128.

149. Dickson I. Creeping fat in Crohn's disease explained. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec;17(12):713.
150. Schäffler A., Herfarth H. Creeping fat in Crohn's disease: travelling in a creeper lane of research? *Gut*. 2005 Jun;54(6):742-4.
151. Altajar S., Moss A. Inflammatory Bowel Disease Environmental Risk Factors: Diet and Gut Microbiota. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Oct 12;22(12):57.
152. Kopp W. How Western Diet And Lifestyle Drive The Pandemic Of Obesity And Civilization Diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Oct 24;12:2221-2236.

X.2. Publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/523/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kadenczki Orsolya
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10038300

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kadenczki, O.**, Dezsőfi, A., Cseh, Á., Szűcs, D., Vass, N., Nemes, É., Tárnok, A., Szakos, E., Guthy, I., Kovács, M., Karoliny, A., Czelecz, J., Kiss, C., Müller, K. E.: Disease Activity Is Associated with Obesity in Newly Diagnosed Pediatric Patients with Ulcerative Colitis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 19, 1-12, 2022.
2. **Kadenczki, O.**, Nagy, A. C., Kiss, C.: Prevalence of Undernutrition and Effect of Body Weight Loss on Survival among Pediatric Cancer Patients in Northeastern Hungary. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 18 (4), 1-11, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18041478>
IF: 4.614

További közlemények

3. Stercel, V., Lóczi, L., **Kadenczki, O.**, Nemes, É., Nagy, B. J., Hodossy-Takács, R., Szabó, A. Á., Fagyas, M., Kappelmayer, J., Szabó, T., Bagoly, Z.: Effect of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination on thrombin generation in children with inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 14, 1-12, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1257072>
IF: 7.3 (2022)
4. Müller, K. E., Dezsőfi, A., Cseh, Á., Szűcs, D., Vass, N., Nemes, É., **Kadenczki, O.**, Tárnok, A., Szakos, E., Guthy, I., Kovács, M., Karoliny, A., Czelecz, J., Tokodi, I., Tomsits, É., Veres, G.: Adherence to the Porto Criteria Based on the Hungarian Nationwide Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry (HUPIR). *Front. Pediatr.* 9, 1-7, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.710631>
IF: 3.569





5. Sutka, M., Nemes, É., **Kadenczki, O.**, Veres, G., Müller, K. E.: Tehéntejfehérje-allergia az alapellátásban.
Gyermekegyógy. 72 (4), 310-315, 2021.
6. Andrásdi, Z., Sasi Szabó, L. A., **Kadenczki, O.**, Nemes, É., Veres, G., Müller, K. E.: A nyelöcső-atresiával született gyermekek hosszú távú prognózisa és mindennapi problémái.
Gyermekegyógy. 71 (1), 14-20, 2020.
7. Tárnok, A., Kiss, Z., **Kadenczki, O.**, Veres, G.: Characteristics of biological therapy in pediatric patients with Crohn's disease.
Expert Opin. Biol. Ther. 19 (3), 181-196, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2019.1564034>
IF: 3.224
8. **Kadenczki, O.**: Otthoni szondatáplálás a házi gyermekorvosi gyakorlatban.
Hírvivő. 24 (3), 13-15, 2019.
9. **Kadenczki, O.**: Onkológiai betegek táplálása.
Gyermekegyógy. 69 (4), 260-264, 2018.
10. Incze, M., Nemes, É., Altorjay, I., Barna, S., Balla, G., **Kadenczki, O.**: Funkcionális epehólyag-betegség serdülőkorú betegben: esetbemutató.
Gyermekegyógy. 67 (4), 210-212, 2016.
11. **Kadenczki, O.**, Kiss, C.: Daganatos betegségek.
In: A beteg gyermek táplálása. Szerk.: Decsi Tamás, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 261-286, 2009.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,707

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,614

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.11.24.



XI. TÁRGYSZAVAK, KEYWORDS

- táplálás, daganat, gyermek, túlélés, fogyás
- nutrition, cancer, pediatric, survival, weight loss
- obezitás, gyulladásos bélbetegség, aktivitási index, Crohn-betegség, colitis ulcerosa
- obesity, inflammatory bowel disease, children, disease activity index, Crohn's disease, ulcerative colitis

XII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, **Prof. Dr. Kiss Csongornak**, aki az elmúlt évek alatt az adatok gyűjtésében, a munka megtervezésében és technikai kivitelezésében, az eredmények értékelésében, illetve a disszertáció elkészítésében is szakmai segítséget nyújtott. Szakmai segítsége mellett végtelenül hálás vagyok türelméért, amit velem szemben tanúsított az elmúlt évek alatt és bölcsességéért, amivel rendszeresen motivált munkám elkészítésében.

Köszönetem fejezem ki **Dr. Szabó Tamás** Tanár Úrnak, a Gyermekgyógyászati Klinika igazgatójának, hogy biztosította számomra a lehetőséget a munkám elkészítéséhez.

Szeretném megköszönni a Magyar Gyermekgasztroenterológiai Társaságnak és minden tagjának, akik a HUPIR adatbázis működésében és létezésében részt vesznek, fáradhatatlan munkájukat, amivel a regisztert életben tartják. Külön köszönet illeti **Dr. Müller Katalin Esztert**, társszerzőmet, aki amellet, hogy rendelkezésemre bocsátotta a HUPIR adatbázisát, folyamatosan támogatott az adatok rendszerezésében és azok feldolgozásában.

Köszönettel tartozom **Dr. Nagy Attilának** és **Hodosi Katalinnak** a statisztikai elemzésekért.

Köszönöm családomnak, barátaimnak és mindenekelőtt férjemnek, **Dr. Kerekes Györgynek** a nélkülözhetetlen támogatást, segítséget, szeretetet.

XIII. FÜGGELÉK

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények gyűjteménye:

Kadenczki O, Nagy AC, Kiss C. Prevalence of Undernutrition and Effect of Body Weight Loss on Survival among Pediatric Cancer Patients in Northeastern Hungary. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 4;18(4):1478.

Kadenczki O, Dezsofi A, Cseh A, Szucs D, Vass N, Nemes E, Tarnok A, Szakos E, Guthy I, Kovacs M, Karoliny A, Czelecz J, Kiss C, Müller KE. Disease Activity Is Associated with Obesity in Newly Diagnosed Pediatric Patients with Ulcerative Colitis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 1;19(23):16091.