

Molnár Tanár Úrnak tisztelettel
főnökömnek köszönettel Csábi György

"A gyermekkori diabetes mellitus epidemiológiája, immunológiája "
PhD program (Programvezető : Dr. Soltész Gyula egyetemi tanár)
"Táplálkozástudományi vizsgálatok gyermekkorban " PhD alprogram
(Alprogramvezető : Dr. Molnár Dénes egyetemi tanár)

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Kardiovaszkuláris rizikófaktorok és szomatopszichés
következmények megjelenése gyermekkori elhízásban**

Csábi Györgyi dr.

**Témavezető : Dr. Molnár Dénes
egyetemi tanár**

**Pécsi Tudományegyetem , Általános Orvostudományi Kar,
Gyermekklinika.**

PÉCS 2000

Bevezetés

Társadalmi viszonyaink, életmódbeli változásaink megváltoztatják betegségeinket is ; egyes kórképek végérvényes eltűnésével párhuzamosan új betegségcsoportok kerülnek előtérbe. Napjainkban az elhízás korunk népbetegségévé vált. Prevalenciája szerte a világon folyamatosan emelkedik.

A felnőtt lakosság kb 30-40 %-a, a gyermekek mintegy 16 %-a kövér.

Miért veszélyes a kövérség ? A kóros testsúly megjelenésével kezdetét veszi egy folyamat amely láncreakciószerű változásokon keresztül a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris betegségek kialakulásához vezet, s mint ismert Magyarországon ezen betegségek vezetőek a halálozási statisztikában.

Mindezek mellett nem elhanyagolható a kövérségnek az ízületi és rosszindulatú betegségek etiológiájában betöltött szerepe sem. Munkánk során a cél az volt, hogy ezen népegészségügyileg is fontos betegség gyermekkori sajátosságait komplex módon, több szempontból megvizsgáljuk és hogy eredményeinket a gyógyító-gonddozói munka hatékonyságának szolgálatába állítsuk.

A felmerült kérdések

1. Előfordul-e metabolikus kardiovaszkuláris szindróma gyermekkorban ?
2. Az atherosclerosis szempontjából védő hormonnak számító dehidroepiandroszteron (DHEA) és dehidroepiandroszteron-szulfát (DHEA-S) szintek különböznek-e kövér- és normál testsúlyú gyermekekben ?
3. Milyen arányú a hipertónia előfordulása kövér gyermekekben ?
4. Van-e összefüggés az éhezési hiperinzulinémia és a hipertónia között ?
5. Van-e összefüggés a hipertónia valamint a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer között ?
6. Van-e szerepe a kövérséghez társuló hipertóniában a szimpatikus idegrendszernek ?
7. Kövér gyermekek vizelet nátrium ürítése különbözik-e normál testsúlyú társaikhoz viszonyítva, összefügg-e a nátrium ürítés a vérnyomás értékekkel ?
8. Fennáll-e esetleges 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) diszfunkció mely a steroid metabolizmus megváltoztatásán keresztül hipertónia kialakulásához vezethet ?
9. Vannak-e pszichológiai következményei az obezitásnak ?

I. Obezitás és kardiovaszkuláris rizikófaktorok

1. Metabolikus kardiovaszkuláris szindróma

Az obezitás a kardiovaszkuláris megbetegedések önálló rizikófaktor. Kövér egyéneknél, különösképp az abdominális típusú elhízottakban gyakran megfigyelhető a szénhidrát-és zsírányagszere zavara. A szénhidrátanyagcsere-zavar első lépése feltehetőleg az inzulinrezisztencia, mely következményes hiperinzulinémiát provokál. Ezeknél a betegeknél a kezdeti stádiumban gyakran kimutatható a csökkent glukóztolerancia, a későbbiekben pedig várható a II. típusú diabétesz megjelenése. A tartós hiperinzulinémia az évek során a hasnyálmirigy β -sejtek kimerüléséhez vezethet, így a legsúlyosabb formában akár inzulin szubsztitúció is szükségessé válhat. A zsírányagszere zavarára jellemző a hiperkoleszterinémia, csökkent HDL-koleszterin szint és hipertrigliceridémia. Felnőtt-és gyermekpopuláción végzett vizsgálatok alapján igazolható, hogy a kövérek jelentős része hipertóniás. Az elhízás talaján kialakult inzulin rezisztencia, csökkent glukóztolerancia, diszlipidémia és hipertónia egymással oki összefüggésben lévő együttesét metabolikus kardiovaszkuláris szindrómának nevezi az irodalom (korábbi elnevezések: metabolikus X szindróma, multimetabolikus szindróma). Ismert, hogy gyermekkorban kardiovaszkuláris rizikófaktorok jelenhetnek meg, továbbá vannak adatok ezen rizikófaktorok halmozódására is, ugyanakkor a metabolikus kardiovaszkuláris szindróma előfordulását még nem vizsgálták kövér gyermekekben. Munkánknak ebben a részében obezus és normál testsúlyú gyermekeken vizsgáltuk a kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulását és halmozódását. Választ szeretünk volna kapni

arra a kérdésre, hogy létezik-e metabolikus kardiovaszkuláris szindróma gyermekkorban, és ha igen, milyen a prevalenciája.

Betegek, módszer

180 (103 fiú) exogén obeseus és 239 (155) kontroll gyermeket vontunk be a vizsgálatokba. Az obeseus gyermekek a PTE Gyermekklinika Anyagcsere Szakambulanciájának gondozása alatt állnak. Csak azok a gyermekek kerültek be a vizsgált csoportba ahol a kövérség háttérben álló endokrinológiai ok vagy obezitással járó szindróma kizárható volt. A kontroll gyermekek klinikánk ambulanciáján rutin vérvétel céljából megjelent normál testsúlyú, egészséges gyermekek voltak. A gyermekeknel minden esetben testmagasság - (Holtain-stadiometer) és testsúlymérést követően 5 helyen (biceps, triceps, subscapularis, suprailiacalis, lábszár) test bal oldalán végeztünk bőrredő mérést Holtain caliper segítségével. A relatív testzsírtartalom kiszámítása ezen bőrredőmérések alapján Parizkova és Roth regressziós egyenlete alapján történt. A relatív testsúlyt az aktuális testsúly ideális testsúlyhoz viszonyított arányából számítottuk. A testtömeg indexet az aktuális testsúly és méterben kifejezett testmagasság négyzetének hányadosával fejeztük ki. Az antropometriai vizsgálatok részeként derék-és csipőkörfogat meghatározása is történt. Kövérek tekintettük azokat a gyermekeket akiknek relatív testsúlya meghaladta a 120 %-ot, ill. testzsírtartalma nagyobb volt, mint 25 % fiúk , 30 % lányok esetében. A vérnyomás mérése nyugalomban, ülő helyzetben, a jobb karon, megfelelő méretű mandzsetta használatával, higanyos vérnyomásmérővel történt 5 különböző napon, ugyanazon vizsgáló által. Hipertóniásnak tartottuk azokat a gyerekeket akiknek az 5 vérnyomásmérés átlaga meghaladta a 95 percentilis értéket (Second Task Force on Blood Pressure Control in Children). Ezekben az esetekben elvégeztük az ambuláns vérnyomásmonitorizálást is. Obesus és kontroll gyermekeknel

egyaránt az éhgyomri vérvétel során vércukor (glukóz oxidáz módszerrel) szérum immunoreaktív inzulin (radioimmunassay), triglicerid, összkoleszterin (enzimátikus módszer, Boehringer kit) és HDL-koleszterin szint meghatározás történt. Hiperinzulinémiásnak tartottuk azokat a gyerekeket akiknek az éhgyomri inzulin értéke meghaladta a 18.7 uE/ml-t (95 percentilis 100 kontroll gyermek alapján). A szérum koleszterin, triglicerid felső és HDL-koleszterin alsó határértékét a Magyar Lipid- Konszenzus Konferencia gyermekekre vonatkozó ajánlása alapján szabtuk meg [koleszterin: ≥ 5.2 mmol/l, triglicerid: ≥ 1.1 mmol/l (≤ 10 év); ≥ 1.5 mmol/l (>10 év), HDL-koleszterin: ≤ 0.9 mmol/l]. Diszlipidémiasok közé soroltuk azon gyermekeket, akiknek szérum koleszterin, triglicerid, illetve HDL-koleszterin értéke közül legalább egy ezen határérték fölé illetve alá esett. Kövér gyermekeknel éhgyomri vérvételt követően orális glukóz terhelést (1.75 g/kg ideális testsúly, max.100 g) végeztünk. A glukóz elfogyasztását követően 30, 60, 90, 120, 180 perccel vércukor és inzulin meghatározás történt. Az orális glukóztolerancia értékelése Guthrie kritériumrendszere alapján történt. Az elhízás időtartamát a családorvosoktól beszerzett hossz-és súlyadatokból határoztuk meg. Metabolikus kardiovaszkuláris szindróma fennállását véleményeztük abban az esetben ha az obezitás mellett egyidejűleg kimutatható volt a hiperinzulinémia, hipertónia, csökkent glukóztolerancia és diszlipidémia. A statisztikai analízis Fisher-féle exact teszt (Odds ráció) , t-próba és χ -négyzet próba segítségével történt.

Eredmények

A kövér gyermekek csoportban szignifikánsan magasabb volt a vércukor- a szérum inzulin-, triglicerid-, koleszterin- és vérnyomásértékek átlaga a kontroll csoporthoz viszonyítva. A hipertónia, hiperinzulinémia és diszlipidémia előfordulása is lényegesen gyakoribb volt kövér gyermekekben. Csökkent

glukóztolerancia az obezus gyermekek mintegy 1/3-ában mutatható ki (kontrollokban a glukósterhelést etikai okok miatt nem végeztük el). Figyelemreméltó, hogy a kövér gyermekeknek csak mintegy 14,4 %-a mentes egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól. Habár a kontroll gyermekekben is megjelenhetnek rizikófaktorok, halmozódásuk igen ritka, míg a kövér csoportban ez az arány meglepően magas (2 rizikófaktor: 3,8% v.ö. 28,3% ; 3 rizikófaktor: 0,4% v.ö. 15,0%). Kövér gyermekekben 19,35-ször magasabb az esély arra, hogy legalább egy rizikófaktoruk legyen (Odds ratio: 19,35 /CI:11,59-32,3 /) és 6,29-szer több az esély arra, hogy egyenél több rizikófaktoruk jelenjen meg (Odds ratio: 6,29 /2.96-13,4/). Metabolikus kardiovaszkuláris szindróma (hipertónia, hiperinzulinémia, csökkent glukóztolerancia, diszlipidémia) a kövér gyermekek 8,9 %-ában fordult elő. A metabolikus kardiovaszkuláris szindróma előfordulási gyakorisága nem különbözött fiúk és lányok között. A kövérség mértékében valamint a derék/csipőkörfogát nagyságában nem volt szignifikáns eltérés a metabolikus kardiovaszkuláris szindrómában szenvedő gyermekek és a kevesebb rizikófaktorral bíró ill. rizikófaktormentes kövér gyermekek között. Az obezitás fennállásának időtartama azonban szignifikánsan hosszabb volt azokban a gyermekekben akik négy ill. három rizikófaktorral rendelkeztek összehasonlítva azokkal akiknek csak egy ill. két rizikófaktoruk volt a kövérségen kívül ($7,0 \pm 2,8$ v.ö. $4,2 \pm 2,4$ év, $p < 0,01$).

Konklúzió

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok jelentős fokú halmozódást mutatnak kövér gyermekekben. Kimutattuk, hogy a metabolikus kardiovaszkuláris szindróma előfordul már gyermekkorban is, megjelenése összefüggést mutat az obezitás időtartamának fennállásával.

2.Csökkent dehidroepiandrosteron (DHEA) szintek kövér gyermekekben - újabb kardiovaszkuláris kockázati tényező

A DHEA és szulfátja (DHEA-S) a szervezetben nagy mennyiségben termelődő "gyenge androgének", zömében mellékvesekéreg eredetű hormonok, amelyeknek az élettani szerepe nem teljesen tisztázott. Felnőtt populációban végzett vizsgálatokból és állatkísérletekből ismert, hogy a DHEA-nak és szulfátjának elhízás - és arterioszklerózis ellenes védő hatása van. Ezen utóbbi protektív hatása a trombocita aggregáció és fibroblast növekedés gátlásán valamint a szérum koleszterin csökkentésén keresztül valósul meg. Mindezekből következik, hogy a hormon szérum szintjének csökkenése fokozott veszéllyel jár az elhízás ill. az arterioszklerózis szempontjából. Vizsgálatok vannak arra vonatkozólag, hogy elhízott felnőttekben a vizelet DHEA-ürítés csökkent, továbbá, hogy hiperinzulinémiás állapotban a DHEA képződés csökken a mellékvesében. A kövér gyermekek - különösképp azok akiknek már hipertóniájuk, magas inzulin szintjük, szénhidrát- és zsírsanyagcsere zavaruk van - , jelentősen veszélyeztetettek az arterioszklerózis valamint a későbbi kardiovaszkuláris megbetegedések szempontjából. Mindezek alapján indokoltnak tartottuk, hogy megvizsgáljuk ezen "védő hormonok" (DHEA, DHEA-S) szintjét a vérben, továbbá azokat a faktorokat, amelyek hatással lehetnek a hormonszintek változására.

Betegek, módszer

A vizsgálatba 10 metabolikus kardiovaszkuláris szindrómában szenvedő, 10 "csak kövér" és 10 normál testsúlyú, egészséges kontroll fiúgyermeket

vontunk be. A DHEA és DHEA-S meghatározások radioimmunassay (Immunotech, Marseille, France) segítségével történtek. A statisztikai értékelést Anova-analízissel, lineáris regresszióelemzéssel és t-próbával végeztük.

Eredmények

Azokban a gyermekekben akik 4 rizikófaktorral rendelkeznek, tehát metabolikus kardiovaszkuláris szindrómában szenvednek, szignifikánsan alacsonyabb volt a DHEA szintje a kontroll csoporthoz viszonyítva ($2,66 \pm 1,17$, $4,58 \pm 1,94$; $p < 0,05$). Habár a 4 rizikófaktorral bíró kövér gyermekek szérumban DHEA szintje alacsonyabb volt az egyéb rizikófaktorokkal nem rendelkező kövér gyermekekhez képest is, ez a különbség nem volt szignifikáns. A DHEA-S szintek vonatkozásában a 3 csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget. Az inzulin és DHEA szintek közötti lineáris regresszióelemzés során szignifikáns összefüggés nem igazolódott ugyan, de a negatív irányú összefüggés itt is figyelemreméltó ($r = -0,3$). A DHEA és vérnyomásértékek között szignifikáns negatív (RR sziszt. - DHEA: $r = -0,39$, $p < 0,03$; RR diaszt. - DHEA: $r = -0,43$, $p < 0,03$), a DHEA-S és vérnyomásértékek között pedig szignifikáns pozitív összefüggés volt igazolható (RR sziszt. - DHEA-S: $r = 0,37$, $p < 0,04$; RR diaszt. - DHEA-S: $r = 0,46$, $p < 0,01$).

Konklúzió

Kimutattuk hogy, metabolikus kardiovaszkuláris szindrómában szenvedő gyermekek szérumban DHEA szintje alacsonyabb egészséges kortársaikhoz viszonyítva. Mivel a DHEA az arterioszklerózis szempontjából védő hatást fejt ki, csökkenése a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatát növelheti.

II. Obezitás és hipertónia

1. Hipertónia előfordulási gyakorisága obezításban

Egyre több adat mutat arra, hogy az arterioszklerotikus folyamatok és az esszenciális hipertónia már az élet korai szakaszában kezdődnek. A magas szisztolés vérnyomású gyermekek 30-40 %-a ebben a percentilis tartományban marad évekig, vagyis magas vérnyomású felnőtté válik. Nagyszámú gyermekkövetéses vizsgálatok során arra a következtetésre jutottak, hogy a vérnyomás ezen ún. "tracking" jelensége főleg azon gyermekeknél figyelhető meg, akik magasabbak, nehezebbek és kövérebbek kortársaiknál. Ez azt jelenti, hogyha a túlsúlyos, kövér gyermekek vérnyomása emelkedett, úgy nagy valószínűséggel hipertóniás felnöttekké válnak. Munkánk ezen fázisában megvizsgáltuk, hogy elhízott gyermekekben milyen arányban fordul elő hipertónia, továbbá összefüggést kerestünk a magas vérnyomás értékek és antropometriai paraméterek között.

Betegek, módszer

A POTE Gyermekklinikán 1989-1992-ig terjedő periódusban 106 (65 fiú, 50 lány) exogen obezus gyermeket vontunk be a vizsgálatokba. A vérnyommásmérést hagyományos módszerrel, higanyos vérnyommásmérővel, minden gyermeknél többször, de legalább hat alkalommal végezte ugyanazon személy. A stressz hatását kiküszöbölendő az első nap vérnyommásmértékeit nem vettük figyelembe. Az összes mért érték közül kiválasztottuk a legalacsonyabbat (RR1) és a legmagasabbat (RR2), így lehetőség nyílt arra, hogy meghatározzuk azon gyermekek számát akiknek a vérnyomásuk csak időnként, illetve akiknek mindig magas. A labilis hipertóniások csoportjába soroltuk azokat a gyermekeket akiknek csak RR2 értéke haladta meg a 95 percentilist, míg a stabil hipertóniások

csoportjába kerültek azok, akiknek RRI értéke is hipertóniásnak bizonyult. A vérnyomásértékeket az Országos Csecsemő és Gyermekégeszségügyi Intézet 35. Módszertani Levelében közölt percentilisekkel valamint Second Task Force on Blood Pressure Control in Children adataival vetettük össze.

Eredmények

A Módszertani levél percentilisértékei alapján 106 gyermekből 48-ban (45%) labilis, 11-ben (10,4%) stabil hipertóniát találtunk. Ha nemzetközi adatokhoz viszonyítottunk akkor labilis hipertóniát 53 (50%), stabil hipertóniát 27 (25,5%) gyermekben észleltünk. A kövér gyermekek vérnyomásemelkedése igazolható volt a Z score jobbra tolódása alapján is. A hipertóniás gyermekek között a szisztolés és diasztolés vérnyomás együttesen volt emelkedett. Hangsúlyozandó, hogy ezen primer magas vérnyomás az enyhe ill. a közepes súlyossági fokozatú hipertónia kategóriájába sorolható. A legalacsonyabb szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek és az elhízást jelző antropometriai paraméterek között nem találtunk szignifikáns összefüggést. Ha a legmagasabb szisztolés és diasztolés vérnyomásértékeket vetettük össze ezen paraméterekkel, akkor a testsúly ($r = 0,37$ ill. $0,24$) és az LBM ($r = 0,4$ ill. $0,3$) a szisztolés és diasztolés vérnyomással, a BMI ($r = 0,24$) és a testmagasság ($r = 0,34$) a szisztolés vérnyomással mutatott gyenge, de szignifikáns összefüggést, mely önmagában nem magyarázhatja a vérnyomás emelkedését. Az elhízás mértékét leginkább kifejező BF és vérnyomásértékek között nem volt kimutatható kapcsolat.

Konklúzió

Igazoltuk, hogy az elhízott gyermekek csaknem felének időnként vannak magasabb vérnyomásértékei, és kb 10%-ukban stabil hipertónia alakul ki.

A kövér gyermekekben észlelt hipertónia enyhe vagy közepesúlyos hipertóniának felel meg.

2. Fokozott szimpatikus aktivitás szerepe a hipertóniában

Az obezitáshoz társuló hipertónia patomechanizmusa nem teljesen ismert, feltételezhető, hogy nem vezethető egyetlen okra vissza, hanem több tényező együttes eredőjeként manifesztálódik. Egyes szerzők kulcsfontosságúnak tartják a hiperinzulinémia szerepét, míg mások a primer hemodinamikai változásokkal magyarázzák a magas vérnyomás kialakulását. Ugyanakkor vannak olyan vizsgálatok is melyek a fokozott szimpatikus aktivitás ill. a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer oki szerepét hangsúlyozzák. Munkánk ezen részében a hipertónia lehetséges okát kutattuk kövér gyermekekben. Megvizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a kövér gyermekekben észlelhető magasabb vérnyomás, valamint az inzulin, a renin-aldoszteron és a szimpatikus idegrendszer aktivitása között, továbbá összefüggést kerestünk a vérnyomásértékek a vizelet nátrium ürítés és hormonszintek között.

Betegek, módszer

Vizsgálatainkba 45 obezus és 15 kontroll gyermeket vontunk be. Minden gyermeknél 24 órás vizeletgyűjtés történt, melynek során meghatároztuk a napi

nátrium ürítést. 12 órás éjszakai éhezést követően - anélkül, hogy a gyermekek bármiféle fizikai aktivitást kifejtettek volna - vérvételt végeztünk. A vérből inzulin, renin, aldosteron és norepinefrin meghatározást végeztünk (a norepinefrin meghatározáshoz szükséges vért -a stresszt elkerülendő- az intravénás kanül behelyezését követő egy óra múlva került sor) A plazma immunreaktív inzulin, renin és aldosteron radioimmunassay segítségével, a norepinefrin fluorimetriás technikával, a vizelet nátrium ürítés lángfotometriával lett meghatározva.

Eredmények

Elhízott gyermekekben fokozott szimpatikus aktivitásra utaló norepinefrin szinteket mértünk, mindezek mellett még a plazma inzulin, a renin, és az aldosteron szintek is szignifikánsan magasabbak voltak a kövér csoportban a normál testsúlyú gyerekekhez képest. A hipertóniás kövér gyermekeknél a hormonok közül az inzulin és a norepinefrin esetében találtunk további emelkedést a normál vérnyomású kövér társaikhoz viszonyítva. Kövér gyermekekben szignifikánsan alacsonyabb nátrium ürítést találtunk a kontroll csoporthoz viszonyítva. A vizelet nátrium ürítés további csökkenését lehetett kimutatni a hipertóniás kövér gyermekekben a normál vérnyomású kövér gyermekekhez képest. Mind a négy vizsgált hormon szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a vérnyomásértékekkel, de csak a norepinefrinnek volt hatása a vizelet nátrium ürítésre. Minél magasabb volt a szimpatikus aktivitást jelző szérum norepinefrin szintje, annál alacsonyabb vizelet nátrium ürítés volt egyidőben detektálható. Vizsgálataink alapján feltételezhető, hogy mind a négy hormonnak szerepe lehet az obezitáshoz társuló hipertónia kialakulásában, ennek pontos mechanizmusa azonban nem ismert. Irodalmi adatok és saját eredményeink összevetése alapján feltételezhető, hogy a fokozott táplálékfelvétel, továbbá az emelkedett inzulinszint aktiválják a szimpatikus idegrendszert, mely a

nátrium fokozott visszaszívásán, valamint a renin-angiotenzin rendszer esetleges aktivációján keresztül a hipertónia kialakulásához vezethet.

Konklúzió

Kövér gyermekekben fokozott a szimpatikus aktivitást mutattunk ki egyidejűleg csökkent vizelet nátrium ürítés mellett. Mindezek mellett az inzulin a renin és aldosteron szintek emelkedése is megfigyelhető volt.

3. A 11 β -HSD diszfunkcióra utaló szteroid metabolizmus - a hipertónia kialakulásában szerepet játszó tényező

Utóbbi évek kutatásai szerint a 11 β -HSD enzim enyhe diszfunkciója állhat az esszenciális hipertóniák egy részének hátterében. Az enzim a kortizolt inaktív kortizonná alakítja, hiánya vagy csökkent működése esetén a kortizol elfoglalja a mineralokortikoid receptorokat ahol aldosteron-szerű hatást fejt ki. A másik feltételezett hatása, hogy a kortizol a noradrenalin közreműködésével megváltoztatja a vaszkuláris szenzitivitást mely a hipertónia kialakulásához vezet.

Irodalmi adatok szerint az intrauterin disztrófiás gyerekek a későbbiekben gyakran válnak hipertóniásokká, továbbá a metabolikus kardiovaszkuláris szindróma előfordulása is gyakoribb ebben a populációban. Feltételezik, hogy a patomechanizmusban fontos szerepet játszik a placentáris 11 β -HSD2 csökkent működése. Az enzim normál esetben a kortizol-kortizon átalakítása révén védi a magzatot az anyai túlzott kortizol hatástól, mely védőfunkció kiesik az enzim diszfunkciója esetén. Hiányzó vagy csökkent enzimműködés esetén megváltozik a vizelet kortizol/kortizon metabolitok aránya: a tetrahydrokortizol (THF) + 5 α -tetrahydrokortizol (5 α -THF) / tetrahydrokortizon (THE) arány nő. Tekintettel

arra, hogy a kövér gyermekek jelentős része (minegy 1/3-a) hipertóniás, valamint kb 9 %-uk metabolikus kardiovaszkuláris szindrómában szenved, fontosnak tartottuk megnézni a vizelet kortizol/kortizon metabolitok arányát mely esetleges eltérése a 11 β -HSD szerepére hívna fel a figyelmet. A kortizol metabolizmus vizsgálatát indokolta kövér gondozottainkban az a figyelemfelkeltő adat is, miszerint a humán omentális zsírszövetekben fokozott β -HSD1 expressziót találtak a szubkután zsírszövetekhez viszonyítva, továbbá, hogy ennek az enzimnek a túlműködése a glukokortikoid regeneráció révén rontja az inzulin szenzitivitást.

Betegek, módszer

15 hipertóniás kövér, 11 "csak kövér" és 15 kontroll fiúgyermeket vontunk be a vizsgálatokba. Minden gyermeknél 24 órás vizeletgyűjtésből szteroid metabolit meghatározások történtek gázkromatográfiás módszerrel. A 11 β -HSD enzim működésére A THF + 5 α THF / THE arányból következtettünk.

Eredmények

A hipertóniás csoportban a kortizol metabolitok aránya szignifikánsan magasabb volt a "csak kövér" és a kontroll gyermekekhez viszonyítva ($0,93 \pm 0,08$ v.ö. $0,57 \pm 0,04$, $0,59 \pm 0,04$; $p < 0,001$). A szignifikancia megmaradt abban az esetben is ha a kortizol/kortizon metabolitok arányát korrigáltuk a testsúlyra, BMI-re ill. relatív testsúlyra. A szisztolés vérnyomás szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a THF + 5 α THF /THE aránnyal ($r = 0,5$; $p < 0,001$), a testsúllyal ($r = 0,69$; $p < 0,001$), a BMI-vel ($r = 0,61$; $p < 0,001$) és a relatív testsúllyal ($r = 0,59$; $p < 0,001$). Regressziós analízis során igazolható volt, hogy a szisztolés vérnyomás variabilitásáért a THF + 5 α THF/THE arány mintegy 53,9 %-ban tehető felelőssé. A hipertóniás kövér gyermekekben talált emelkedett kortizol/kortizon metabolitok aránya alapján feltételezhető, hogy ezekben a

gyerekekben a 11 β -HSD diszfunkciója áll fenn, amely részben felelőssé tehető az ezekben a gyerekekben talált magas vérnyomásért.

Konklúzió

Kimutattuk, hogy hipertóniás kövér gyermekekben emelkedett a vizelettel ürített kortizol/kortizon metabolitok aránya, mely elváltozás a 11 β -HSD diszfunkciójára utal.

III. Az obezitás pszichológiai vonatkozásai

Depressziós tünetek megjelenése elhízott gyermekben

Az elhízottakban észlelhető depresszióval több populációs és klinikai epidemiológiai tanulmány foglalkozott, ismertek az összefüggést igazoló és azt cáfoló közlések is. Kontrollált klinikai epidemiológiai vizsgálatokat csak legújabban közöltek, s mivel ezen eredmények csak felnőtt beteganyaggal kapcsolatos eredményeket dolgoztak fel, érdemesnek láttuk, hogy gyermekkorban is megvizsgáljuk a depresszió megjelenését klinikai gondozás alatt álló elhízott gyermekekben.

Betegek és módszer

Vizsgálatunkban 30 exogen elhízott gyermek és 30 felsőlégúti fertőző betegség miatt ambuláner észlelt normál testsúlyú kontrollgyermek vett részt. A kövér és a kontroll gyermekeket nem, kor és etnikai eredet szempontjából illesztettük. Bulimia nervosában szenvedő beteg nem volt a vizsgált gyermekek között, "túlevéses zavar" / binge eating disorder / kritériumát 5 elhízott gyermek merítette

ki. Valamennyi gyermek esetében interjú alapján kiértékeljük a Montgomery - Asberg depresszióbecslő skálát. A skála 10 szempontot mér (szomorú megjelenés, szomorúság az interjú alapján, belső feszültség, csökkent alvás, étvágy, koncentrációs problémák, meglassultság, érzelmenélküliség, pesszimista gondolatok, öngyilkossági gondolatok). A vizsgálatot megelőzően a skálával dolgozó két vizsgáló esetében interrater egyezésmérést végeztünk, amely során az megfelelőnek bizonyult (kappa koefficiens > 75 %). Az eredmények statisztikai feldolgozása során a kétmintás t - próbát és a nem-parametrikus Mann - Whitney - tesztet alkalmaztuk.

Eredmények

A Montgomery - Asberg skálával mért depresszió mértéke az elhízott gyermekek között szignifikánsan magasabbnak bizonyult a normál kontrollokkal összehasonlítva ($t = 3,42$ $p < 0,01$, Mann - Whitney teszt : $p < 0,01$). Adataink rámutatnak, hogy a depresszió felismerése és szupportív pszichoterápiás, kognitív terápiás vagy pszichoedukációs kezelése fontos részét kell hogy képezze a komplex obezitológiai gondozásnak. Súlyosabb esetek gyermekpszichiátriai konzultációt esetleg antidepresszív medikációt is igényelhetnek.

Konklúzió

Az irodalomban először mutattuk ki, hogy elhízott gyermekekben szignifikánsan gyakoribb a depressziós tünetek megjelenése normál kontrollokkal összehasonlítva.

Összegzés

- ◆ Metabolikus kardiovaszkuláris szindróma létezik gyermekkorban, megjelenése összefüggést mutat az obezitás fennállásának időtartamával.
- ◆ Az arterioszklerózis szempontjából protektív hatású DHEA szintje alacsonyabb metabolikus kardiovaszkuláris szindrómában szenvedő gyermekeknél egészséges kortársaikhoz viszonyítva.
- ◆ Kövér gyermekekben szignifikánsan gyakoribb az enyhe-és középsúlyos hipertónia előfordulási gyakorisága.
- ◆ Kövér gyermekekben fokozott szimpatikus aktivitás volt igazolható egyidejűleg csökkent vizelet nátrium ürítés mellett, továbbá kimutatható volt a renin-aldoszteron és inzulin szintek emelkedése is.
- ◆ Hipertóniás kövér gyermekekben emelkedett a vizelet kortizol/kortizon metabolitok aránya, mely a 11β -HSD diszfunkciójára utal.
- ◆ Elhízott gyermekekben szignifikánsan gyakoribb a depressziós tünetek megjelenése normál testsúlyú gyermekekhez viszonyítva.

Vizsgálataink révén relevánsnak tűnik egy - a beavatkozás több szintjét is érintő - intervenciós stratégia kidolgozása (testsúlycsökkentés diétával, fizikai aktivitás fokozása, pszichoedukáció, a hipertónia individuálisan megtervezett kezelése, szupportív pszichoterápia, antidepresszív medikáció) és egy későbbi kutatási program keretében ezen beavatkozási stratégia tesztelése.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani programvezetőmnek Dr. Soltész Gyula egyetemi tanárnak és alprogramvezetőmnek Dr. Molnár Dénes egyetemi tanárnak, akik lehetőséget biztosítottak arra, hogy Ph.D. egyéni felkészülésként tudományos munkát folytathassak. Köszönöm Dr. Molnár Dénesnek, a pécsi gyermekobezitológiai munkacsoport vezetőjének folyamatos és fáradtságot nem kímélő támogató munkáját és irányítását, segítsége nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre.

Köszönöm Dr. Méhes Károly egyetemi tanár, Dr. Trixler Mátyás egyetemi tanár, Dr. Decsi Tamás egyetemi docens, Dr. Hartmann Géza egyetemi docens, Dr. Tényi Tamás egyetemi adjunktus, Dr. Juricskayné Dr. Dávid Zsuzsanna egyetemi adjunktus, Dr. Jeges Sára egyetemi adjunktus munkám során nyújtott segítségét és támogatását.

1. Csábi Gy., Molnár D.: Obesitas és hypertonia kapcsolata gyermekkorban
Gyermekgyógyászat 1993. 44. 393-397.

2. Tényi T., Csábi Gy., Trixler M., Molnár D.: Az obesitas pszichológiai vonatkozásai
Orvosképzés 1994. 69. 261-264.

3. Csábi Gy., Kozári A., Farid G., Molnár D.: Multimetabolikus szindróma kövér gyermekekben.
Orvosi Hetilap 1995. 136. 11. 595-597.

4. Csábi Gy., Molnár D., Hartmann G.: Urinary sodium excretion: association with hyperinsulinaemia, hypertension and sympathetic nervous system activity in obese and control children
Eur. J. Paediatr. 1996. 155. 895-897.

5. Erhardt É., Csábi Gy.: Kövérség, életkor, nem és pubertás hatása a nyugalmi anyagcserére gyermekekben
Pediáter 1996. 5. 105-116.

6. Molnár D., Török K., Decsi T., Csábi Gy., Erhardt É.: Az elhízás következményei gyermekkorban. **Táplálkozás - Allergia - Diéta**, 1998, 3, 9 - 15.

7. Csábi Gy., Tényi T., Molnár D.: Depressziós tünetek elhízott gyermekekben.
Gyermekgyógyászat, 1999. 50. 23 - 26.

8. Csábi Gy., Tényi T., Molnár D.: Depressive symptoms among obese children. **Eating and Weight Disorders**, 2000. 5. 43 - 45.

9. Csábi Gy., Török K., Jeges S., Molnár D.: Presence of metabolic cardiovascular syndrome in children with obesity. **Eur. J. Paediatr.**, 2000. 159. 91 - 94.

10. Csábi Gy., Juricskay S., Molnár D.: Increased urinary cortisol to cortisone metabolites excretion in hypertensive obese children. **J. Endocrinol. Invest.** 2000. 23. 7, 435-439.

11. Molnár D., Decsi T., Csábi Gy., Török K., Burus I.: Multimetabolic syndrome and other cardiovascular risk factors in childhood obesity. **In: / ed. Szamosi T. / Current Trends of the Prevention of Artherosclerosis in Childhood.** pp. 62 - 63.

12. Decsi T., Csábi Gy., Török K., Erhardt É., Minda H., Burus I., Molnár Sz., Molnár D.: Polyunsaturated Fatty Acids in Plasma Lipids of Obese Children With and Without Metabolic Cardiovascular Syndrome. **Lipids (Submitted for publication)**

13. Tényi T., Csábi Gy., Trixler M., Marton K., Molnár D. : Az anya - gyerek rajzeszt alkalmazásról endogén pszichózisokban és gyermekkori pszichoszomatikus betegségekben. **Psychiatr. Hung.** 2000. 15. 445-449.

14. Csábi Gy., Molnár D. : Decreased dehydroepiandrosterone levels in obese children - a new cardiovascular risk factor ? **Journal of Pediatric Endocrinology**, (submitted for publication)

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATBAN MEGJELENT ABSZTRAKTOK

1. Csábi Gy., Kozári A., Farid G., Molnár D. : Multimetabolikus szindróma kövér gyermekekben. **Sportorvosi Szemle**, 1994. 35. 3, 154.

2. Tényi T., Csábi Gy., Trixler M., Molnár D. : Obesitas és depresszió - ok vagy következmény? **Sportorvosi Szemle**, 1994. 35. 3, 190.

3. Csábi Gy., Molnár D., Hartmann G. : Urinary sodium excretion: association with hyperinsulinaemia, hypertension and sympathetic nervous system activity in obese and control children **Intern. J. Obesity** 1995. Vol 19, Suppl. 2. 105.

4. Molnár D., Erhardt É., Csábi Gy., Schutz Y. : Increased postabsorptive fat oxidation in obese adolescents. **Intern. J. Obesity** 1995. Vol 19, Suppl. 2. 42.

5. Csábi Gy., Molnár D. : Multimetabolic syndrome in obese children **Acta Paediatr. Hung.** 1995. 34. 193.

6. Csábi Gy., Török K., Jeges S., Molnár D. : Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. **Pediatric Cardiology**, 2000. 21. 294.

7. Decsi T., Csábi Gy., Török K., Erhardt É., Minda H., Burus I., Molnár Sz., Molnár D. : Omega-6 fatty acids in obese children with metabolic cardiovascular syndrome. **Pediatric Research**, (accepted for publication)

8. Decsi T., Csábi Gy., Török K., Erhardt É., Minda H., Burus I., Molnár Sz., Molnár D. : Indications of enhanced delta-6 and diminished delta-5 desaturase activities in obese children with metabolic cardiovascular syndrome. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition** . 2000. 31. Suppl. 2., S287. 1127.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁN KÍVÜLI PUBLIKÁCIÓK

1. Csábi Gy., Harangi F., Jászai V. : Húgyuti fertőzések kórokozójának megoszlása és rezisztencia változása. **Gyermekgyógyászat**, 1989. 40. 259 - 263.

2. Csábi Gy., Andréka B., Jászai V., Harangi F. : Gyermekkori urolithiasis **Gyermekgyógyászat**, 1991. 42. 502-507.

3. Csábi Gy., Kajtár P., Kardos M. : Gyermekonkológiai osztályon végzett bakteriológiai vizsgálatok **Gyermekgyógyászat**, 1992. 43. 361-364.

4. Trixler M., Tényi T., Csábi Gy., Szabó G., Méhes K. : Informative morphogenetic variants with schizophrenia and alcohol-dependent patients. Beyond the Waldrop-scale. **Am. J. Psychiat.** 1997. 154. 5, 691-693.

5. Trixler M., Tényi T., Csábi Gy., Szabó G., Méhes K. : Az informatív morfogenetikai variánsok jelentősége a szkizofrénia idegfejlődési elméletében. **Psychiatr. Hung.**, 1998. 13. 671 - 678.

6. Tényi T., Csábi Gy., Trixler M. : Antipsychotics and Breast - feeding. **Paediatr. Drugs** , 2000. 2. 23 - 28.

7. Tényi T., Csábi Gy., Szabó R., Trixler M. : Informatív morfogenetikai variánsok megjelenése szkizofrénia és bipoláris affektív zavarban. **Psychiatr. Hung.** 2000. 15. 163 - 169.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁN KÍVÜL TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATBAN PUBLIKÁLT ABSZTRAKTOK

1. Trixler M., Tényi T., Csábi Gy., Szabó G., Méhes K. : Informative morphogenetic variants in schizophrenia and alcohol-dependent patients. **Eur. Psychiatry**, 1996. 11. Suppl 4, 427.

2. Csábi Gy., Morava É., Faludi B., Mike A., Kosztolányi Gy., Czopf J. : Noonan szindróma és perifériás izomatófia együttes előfordulása. **Pediáter**, 1999. 8. 345.

3. Trixler M., Tényi T., Csábi Gy. : Informative morphogenetic variants in schizophrenia and bipolar affective disorder. **Schizophrenia Research** , 2000. Vol. 41, No 1, 85. A 118.

4. Tényi T., Csábi Gy., Herold R., Trixler M. : Informative morphogenetic variants in bipolar affective disorder. **Eur. Neuropsychopharm.** 2000. Vol 10, Suppl. 3, S386 - S387, P.6.009.

ELŐADÁSOK

1. **Csábi Gy.**, Kajtár P., Kardos M.: Gyermekonkológiai osztályon végzett bakteriológiai vizsgálatok. MGYT Dél-dunántúli Területi Szervezete Tudományos Ülés. Balatonlelle, 1993. szept.
2. **Csábi Gy.**, Molnár D.: Az obesitas és hypertonia kapcsolata gyermekkorban. Magyar Elhízásellenes Alapítvány, II. Vándorgyűlése. Balatonlelle, 1993. okt.
3. Tényi T., **Csábi Gy.**, Trixler M., Molnár D.: Az anya - gyerek rajzeszt jelentősége az elhízás pszichodinamikájának feltárásában. Magyar Elhízásellenes Alapítvány II. Vándorgyűlése, Balatonlelle, 1993. okt.
4. Ruppert F., **Csábi Gy.**, Drelicska Gy., Szűcs Gy., Czirner D.: Analysis of Environmental Contamination at Department of Pediatric Oncology. 12th Congress of the European Society of Paediatric Infections Diseases Budapest, 1993.
5. **Csábi Gy.**, Kozári A., Farid G., Molnár D.: Multimetabolikus szindróma kövér gyermekekben MGYT 1994-es Évi Naggyűlése, Pécs, 1994. aug.
6. Tényi T., **Csábi Gy.**, Trixler M., Molnár D.: Obesitas és depressio- ok vagy következmény? Magyar Elhízásellenes Alapítvány III. konferenciája 1994. szept.
7. **Csábi Gy.**, Kozári A., Farid G., Molnár D.: Multimetabolikus szindróma kövér gyermekekben Magyar Elhízásellenes Alapítvány III. konferenciája, Balatonlelle, 1994. szept.
8. Tényi T., **Csábi Gy.**, Trixler M., Marton K., Molnár D.: Az anya-gyerek rajzeszt felhasználásáról endogen pszichózisokban és gyermekkorai pszichoszomatikus zavarokban MPT III. Kongresszusa Budapest, 1994. febr.
9. **Csábi Gy.**, Molnár D.: Multimetabolic syndrome in obese children European Childhood Obesity Group 4th International Workshop, Pécs, 1994. nov.
10. **Csábi Gy.**, Molnár D.: Obesitas, hypertonia, multimetabolikus szindróma, POTE Tudományos Szakosztály, 1995. márc.
11. **Csábi Gy.**, Molnár D., Hartmann G.: Urinary sodium excretion and association with hyperinsulinaemia, hypertension and sympathetic nervous system activity in obese and control children, Poster 6th European Congress on Obesity Copenhagen, 1995. May
12. **Csábi Gy.**, Molnár D., Hartmann G.: A vizelet elektrolit ürítés összefüggése hyperinsulinaemiával, hypertoniával és szimpatikus idegrendszeri aktivitással kövér és kontroll gyermekekben, MGYT Évi Naggyűlése Debrecen, 1995. jun.
13. **Csábi Gy.**, Molnár D., Hartmann G.: Vizelet Na excretio összefüggése hyperinsulinaemiával, hypertoniával és a szimpatikus idegrendszer aktivitásával kövér és kontroll gyermekekben, Magyar Elhízásellenes Alapítvány V. Konferenciája, Balatonlelle 1995. szept.

14. Tényi T., Trixler M., **Csábi Gy.**, Marton K.: Mother-child drawings in art and psychiatry SIPE Colloquium, Budapest, 1995. okt.

15. **Csábi Gy.**, Molnár D.: Multimetabolikus szindróma kövér gyermekekben, Az érlelmeszedés gyermekkorai megelőzésével foglalkozó hazai társaságok közös konferenciája Veszprém, 1995. okt.

16. **Csábi Gy.**, Molnár D.: Multimetabolic syndrome in obese children. Pédiatrische Forschung, Vienna 1996. June

17. **Csábi Gy.**, Molnár D.: Korai visszacsapás "early rebound" és elhízás Magyar Elhízásellenes Alapítvány VI. Konferenciája Balatonlelle, 1996. szept.

18. **Csábi Gy.**: A kezelés lehetőségei gyermekkorai elhízásban. Nagyerdei Gyermekgyógyászati Esték. Debrecen, 1996. november 29. Felkért előadás.

19. **Csábi Gy.**, Molnár D., Juricskayné Dávid Zsuzsanna: További cardiovascularis rizikótényezők kövér gyermekekben. Magyar Elhízásellenes Alapítvány 1997-es konferenciája. Dobogókő, 1997. szeptember.

20. Molnár D., **Csábi Gy.**, Decsi T.: Multimetabolic syndrome " plus " in childhood obesity. ESPR Congress. Szeged, 1997.

21. Molnár D., Decsi T., **Csábi Gy.**: Kockázati tényezők gyermekkorai elhízásban. Konszenzus konferencia az elhízásról. Budapest, 1998. április 4.

22. Tényi T., **Csábi Gy.**, Trixler M.: Adhatunk-e antipszichotikumot szoptató nőnek? MPT VII. Vándorgyűlés, Debrecen, 1999. január 27 - 30.

23. Tényi T., **Csábi Gy.**, Molnár D.: Fiatalkori depresszió és evészavar. XVI. Pécsi Tudományos Hétvége. 1999. február 26.

24. **Csábi Gy.**, Juricskayné Dávid Zs., Molnár D.: Vizelet szteroid metabolit vizsgálatok hipertóniás kövér gyermekekben. Magyar Gyermekorvosok Társasága 75. Jubileumi Naggyűlése. Budapest, 1999. június 3 - 5.

25. **Csábi Gy.**, Morava É., Mike A., Faludi B., Kosztolányi Gy., Czopf J.: Noonan - szindróma perifériás izomatropfiával. II. Magyar Humán genetikai Kongresszus, Pécs, 1999. aug. 25 - 28.

26. **Csábi Gy.**, Tényi T., Molnár D.: Depressive symptoms among obese children. 5th Alps - Adria Conference, Pécs, 1999. szept. 9 - 11.

27. **Csábi Gy.**, Juricskayné Dávid Zs., Molnár D.: Vizelet szteroid vizsgálatok hipertóniás kövér gyermekekben. Magyar Elhízásellenes Alapítvány XIV. Konferenciája. Siófok, 1999. szeptember 19 - 20.

28. **Csábi Gy.**, Tényi T., Molnár D.: Depressziós tünetek megjelenése elhízott gyermekekben. Magyar Elhízásellenes Alapítvány XIV. Konferenciája. Siófok, 1999. szeptember 19 - 20.

29. **Csábi Gy.**, Molnár D. : Serum dehydroepiandrosteron és dehydroepiandrosteroneon -sulphat vizsgálatok kövér gyermekekben. Magyar Gyermekgyógyász Társaság Dél-Dunántúli Területi Szervezetének Tudományos Ülése. Kaposvár, 1999. szeptember 24 - 25.

30. Trixler M., Tényi T., **Csábi Gy.** : Informative morphogenetic variants in schizophrenia and bipolar affective disorder. 10th Winter Workshop on Schizophrenia, Davos, Switzerland, 2000. febr. 5 - 11. Poster.

31. **Csábi Gy.**, Hollódy K., Gáti I., Kondákor I., Czopf J. : Hepatitis oltás kapcsán fellépő postvaccinációs encephalomyelitis. A Magyar Gyermekneurológiai Idegsebészeti Gyermek és Ifjúságpszichiátriai Társaság Kongresszusa, 2000. április 27 - 29. Sopron.

32. Hollódy K., **Csábi Gy.** : Megkésett beszédfejlődés és minor anomáliák. A Magyar Gyermekneurológiai Idegsebészeti Gyermek és Ifjúságpszichiátriai Társaság Kongresszusa. 2000. április 27 - 29. Sopron.

33. **Csábi Gy.**, Hollódy K., Gáti I., Kondákor I., Czopf J. : Hepatitis oltás kapcsán fellépő postvaccinációs encephalomyelitis. A Magyar Gyermekorvosok Társasága 2000. évi Naggyűlése. Debrecen, 2000. június 8 - 10.

34. Decsi T., **Csábi Gy.**, Török K., Erhardt É., Minda H., Burus I., Molnár Sz., Molnár D. : Metabolikus kardiovaszkuláris szindróma és zsírsav metabolizmus elhízott gyermekekben. A Magyar Gyermekorvosok Társasága 2000. évi Naggyűlése. Debrecen, 2000. június 8 - 10.

35. Tényi T., **Csábi Gy.**, Herold R., Trixler M. : Informative morphogenetic variants in bipolar affective disorder. 13th ECNP Congress, München. 2000. szept. 8 - 13.