

**Genetikai és táplálkozási tényezők szerepe az elhízás és az elhízáshoz
társuló metabolikus szövődmények kialakulásában**

Doktori (PhD) Értekezés

Dr. Bokor Szilvia

Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika

Programvezető: Prof. Dr. Dénes Molnár

Tézisvezetők:

Prof. Dr. Decsi Tamás, Prof. Dr. Molnár Dénes

Pécs, 2009

Rövidítések

BMI: body mass index (testtömeg index)

BF: body fat (testzsír)

MS: metabolikus szindróma

SNP: single nucleotide polymorphisms

UCP2: uncoupling protein 2

GIIS: glucose induced insulin secretion (glükóz indukálta insulin szekréció)

LCPUFA: long chain polyunsaturated fatty acid (hosszúszénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak)

n-6 LCPUFA

linolsav (C18:2n-6, LA)

gamma-linolénsav (C18:3n-6, GLA)

eikozadiénsav (C20:2n-6)

dihomo-gamma-linolénsav (C20:3n-6, DHGLA)

arachidonsav (C20:4n-6, AA)

n-3 LCPUFA

alfa-linolénsav (C18:3n-3, ALA)

eikozapenténsav (C20:5n-3, EPA)

dokozapenténsav (C22:5n-3)

dokozahexénsav (C22:6n-3, DHA)

Bevezetés

A túlsúly és az elhízás epidémiájáról napjainkban már a világ számos területén beszélhetünk. Az elhízás ezen növekvő tendenciája minden országban egyaránt jellemző; míg prevalenciája Észak-Amerikában, Európában és a Nyugat Pacifikus térségben a legmagasabb (megközelítőleg 20 – 30%). Magyarországon, az iskolás gyermekek között az elhízás előfordulási gyakorisága 12%-ról 16%-ra nőtt az 1980-as és 1990-es évek között. Előrejelzések szerint az európai régióban 2010-re minden tizedik gyermek elhízott lesz.

Az elhízás környezeti (helytelen táplálkozási szokások és/vagy nem elegendő mennyiségű fizikai aktivitás) valamint öröklődési tényezők kölcsönhatásának eredménye. Különböző vizsgálatok alapján a testsúly variabilitás 30-80%-a genetikailag meghatározott. A gyermekeken végzett genetikai asszociációs vizsgálatok nagy jelentőséggel bírnak, ugyanis náluk a viselkedési és egyéb környezeti tényezők még kevésbé képesek kifejteni hatásukat a fenotípusra, mint felnőtteknél, és ezáltal jobban felszínre kerül az egyes SNP-k (single nucleotide polymorphism) valódi (környezeti tényezőktől független) hatása. Az elmúlt 15 évben a genetikai asszociációs vizsgálatok száma exponenciális növekedést mutatott, és ezáltal emelkedett az egyes betegségekben jelentős szerepet játszó kandidátus gének száma is. A *CD36* gén valamint az *UCP2* (uncoupling protein 2) gén az elhízás kandidátus génei közé tartoznak. A *CD36* egy membrán receptor fehérje, mely számos funkcióval rendelkezik beleértve az energia-metabolizmus szabályozását, a zsírsavak raktározását és a zsírsejtek differenciálódását. Ezáltal, feltételezhető szerepe lehet a testzsírtartalom növekedésben. Az *UCP2* fehérje pedig az energia-metabolizmusra kifejtett hatásán keresztül vezethet az elhízás kialakulásához. Nemrég az elhízás, a lipidmetabolizmus és az *UCP2* gén promóter régiójában lévő -866G/A polimorfizmus közötti összefüggésről számoltak be egy tanulmányban.

Számos környezeti tényező is jelentős szerepet játszik az elhízás kialakulásában. Egyre több kutatási eredmény támasztja alá azon feltételezést, miszerint a korai életkorban történő táplálkozás befolyásolhatja az elhízásra való hajlamot. Az ebben szerepet játszó mechanizmusok még nem teljesen tisztázottak, számos más tápanyag mellett az LCPUFA-nak (hosszúszénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak) is szignifikáns szerepe lehet. Az LCPUFA-k olyan zsírsavak, melyek minimum 18

szénatomból állnak és minimum 2 db kettős kötéssel rendelkeznek. Az esszenciális zsírsavakat az emberi szervezet nem képes előállítani, placentális transzporttal jutnak el a magzathoz, ill. anyatejjel vagy tápszerrel az újszülötthöz. A koraszülöttek optimális táplálása, beleértve az elhízás prevencióját, kiemelkedő jelentőséggel bír a társadalom egészségére nézve. Jelenleg igen kevés információ áll rendelkezésre a koraszülöttet szült anyák anyatejének összetételéről, bár ez előfeltétele lenne a megfelelő, koraszülötteknek készített tápszerek optimalizálásához.

Az elhízás egyes következményei már gyermekkorban is jelentkeznek, az elhízott gyermekekben is kimutathatóak a szív-érrendszeri rizikófaktorok, mint: diszlipidémia, hipertónia, glükóz intolerancia, 2-es típusú diabétesz és a zsírmáj jelenléte. Ezen faktorok együttes előfordulása, mely metabolikus szindrómaként (MS) ismert, szerepet játszik az ischémiás szívbetegség és a diabétesz kialakulásának és mortalitásának növekedésében. A gyermekkorban előforduló szív-érrendszeri rizikófaktorok növelik a koronária kalcifikáció korai kialakulásának kockázatát; az adolezcens korban előforduló elhízás pedig szignifikánsan magasabb rizikót jelent a felnőttkori ischémiás szívbetegség okozta mortalitásban. Ezen okokból a MS korai diagnózisa az olyan elhízott gyermekekben, akiknél még nem alakult ki szív-érrendszeri megbetegedés, rendkívül fontos klinikai jelentőséggel bír a prevenció szempontjából.

A gyermekkorban már fennálló MS kb. 25 – 60%-ban perzisztál felnőttkorra. A fejlődő országokban az elhízás gyakoriságának fenyegető növekedése miatt az Egészségügyi Világszervezet arra a következtetésre jutott, hogy a kardiovaszkuláris megbetegedés (CVD) a következő évtizedben a vezető halálokok listáján az 5. helyről az első helyre kerülhet.

A gyermekkori elhízás hosszú távú következményeként a jelen generációnk gyermekei lehetnek az elsők a történelemben, akiknek a várható élettartamuk kevesebb lesz, mint a szüleiknek.

Célkitűzések

1. A CD36 gén polimorfizmus és az elhízás összefüggése európai adollescenseknél

- a.) A CD36 gén polimorfizmusainak az elhízással történő összefüggésének vizsgálata egy eset-kontroll vizsgálatban.
- b.) Az eredmények validálása antropometriai markereken egy független keresztmetszeti vizsgálatban európai adollescensek esetében.

2. Az Uncoupling protein 2 gén -866G/A polimorfizmusának összefüggése a hosszúsézláncú többszörösen telítetlen zsírsavakkal elhízott gyermekekben

- a.) Az Uncoupling protein 2 gén -866G/A polimorfizmus és a hosszúsézláncú többszörösen telítetlen zsírsavak összefüggésének vizsgálata elhízott gyermekekben.
- b.) A hosszúsézláncú többszörösen telítetlen zsírsavak és a glükóz indukálta inzulinszekréció kapcsolatának vizsgálata az UCP2 gén -866G/A polimorfizmusának függvényében elhízott gyermekeknél.

3. Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyákban: szisztémás irodalmi áttekintés

A koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyák anyatejének zsírsavösszetételének összehasonlításáról szóló irodalmi adatok szisztémás áttekintése.

4. A metabolikus szindróma előfordulási gyakorisága európai elhízott gyermekekben.

- a.) Az európai gyermekekben előforduló metabolikus szindróma előfordulási gyakoriságáról szóló adatok szisztémás irodalmi áttekintése, összefoglalása.
- b.) A metabolikus szindróma előfordulási gyakoriságának meghatározása illetve összehasonlítása 5 európai ország elhízott és túlsúlyos gyermekeinél négy különböző definíciót alkalmazva.

1. A CD36 gén polimorfizmus és az elhízás összefüggése európai adollescenseknél

Betegek és módszerek: Két egymástól független populációt vizsgáltunk.

Először, a CD36 gén polimorfizmusai és az elhízás összefüggését kerestük egy eset-kontroll vizsgálatban. 307 (életkor = $15,0 \pm 1,1$ év) a Pécsi Gyermekgyógyászati Klinika Anyagcseregondozójába elhízásuk kivizsgálása miatt beutalt adollescenset, valamint 339 egészséges, normál testsúlyú, pécsi iskolai szűrésen részt vett adollescenset (kor= $14,6 \pm 1,1$ év) vizsgáltunk. Az elhízást Cole és munkatársai által megadott BMI értékeknek megfelelően definiáltuk.

A következő lépésben az eredményeink validálása céljából, a korábban vizsgált polimorfizmusok összefüggését vizsgáltuk a testzsírszázalékkal (BF%) valamint testtömegindex-szel (BMI) a HELENA-study-ban résztvevő európai adollescensek (életkor = $14,8 \pm 1,4$ év) esetében.

A HELENA-study rövid bemutatása: A felmérésben összesen 3865 gyermek vett részt 2006-2007-ben. Az adatokat kilenc európai város, tíz centrumának iskoláiban gyűjtötték össze. Az iskolák egyharmada esetében, összesen 1155 adollescensnél vérvétel is történt, különböző biokémiai valamint genetikai vizsgálatok céljából.

A BF %-ot a mért bőrredőkből számoltuk a Parizkova és munkatársai által megadott képlet alapján.

HapMap adatbázis (2007-s kiadás) 5 haplotípus blokkot valamint 2 független polimorfizmust ír le, melyek elegendőek a teljes gén lefedésére a következő kritériumaok alapján: mutáns allél frekvencia 0,1 felett, és tag polimorfizmus esetében r^2 érték nagyobb mint 0,8. A jelen vizsgálatba minden haplotípus blokkból 1-1 SNP-t (1. blokk: rs1527479, 2. blokk: rs3211816, 3. blokk: rs3211867, 4. blokk: rs3211883 és 5. blokk: rs3211931), valamint a leírt 2 független SNP-t (rs3211908 és rs1527483) választottuk. Ezen felül, a teljes gén lefedése céljából további három, a HapMap adatbázisban nem szereplő, de korábbi kutatásokban már vizsgált SNP-t is beválasztottunk. A minták genotipizálása az Illumina rendszerrel történt, egy (rs1761667) a VeraCode a többi kilenc pedig a GoldenGate technológiával.

A statisztikai analízist a SAS szoftver (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) segítségével végeztük.

Eredmények: A genotipizálás sikerességi rátája 97,1 és 100 % között volt. Az eset-kontroll vizsgálatban négy SNP (rs3211867, rs3211883, rs3211908 és rs1527483) szignifikáns összefüggést mutatott az elhízás fokozott rizikójával (OR [95%CI]: 1,96 [1,26-3,04], $p = 0,003$; 1,73 [1,16-2,59], $p = 0,007$; 2,42 [1,47-4,01], $p = 0,0005$ és 1,95 [1,25-3,05], $p = 0,003$). A többváltozós analízis (életkorra, nemre és centrumra korrigálva) eredményeként ugyanaz a 4 SNP összefüggést mutatott magasabb BMI-vel ($p < 0,05$) és BF%-al ($p < 0,04$) a Helena-study validációs vizsgálatban. A BMI és BF% átlaga szignifikánsan magasabb volt azon adollescenseknél akik legalább egy mutáns allélt hordoznak a következő polimorfizmusokból: rs3211867 (BMI: $p = 0,03$, BF%: $p = 0,02$), rs3211883 (BMI: $p = 0,03$, BF%: $p = 0,05$), rs3211908 (BMI: $p = 0,04$, BF%: $p = 0,02$) és rs1527483 (BMI: $p = 0,05$, BF%: $p = 0,04$) összehasonlítva azon adollescensekkel, akik homozigóták a frekvens allélra nézve. A 7 SNP-vel (sorrend: rs1527479, rs3211816, rs3211867, rs3211883, rs3211908, rs3211931 and rs1527483) haplotípus meghatározás történt, az eset-kontroll vizsgálatban az elhízással való kapcsolat, a HELENA-study-ban pedig a BMI-vel és BF%-kal való kapcsolat kimutatására. Kilenc haplotípusnak volt 1% feletti a becült frekvenciája. A leggyakoribb haplotípussal (GGCTGGG; becült frekvencia: 0,44) összehasonlítva, 1 haplotípus: AGAAAAA (becült frekvencia: 0,05, mutáns allélek aláhúzva) szignifikáns összefüggést mutatott a magasabb elhízási rizikóval (OR: 2,28 az elhízásra; $p = 0,0008$). Ugyanez a haplotípus összefüggést mutatott magasabb BF%-al ($p = 0,03$) és BMI-vel ($p = 0,04$) a keresztmetszeti vizsgálatban.

Összefoglalás: Jelen vizsgálati eredményeink arra utalnak, hogy a *CD36* génben található genetikai variabilitás összefüggést mutat a testsúly variabilitással európai adollescensekben.

2. Az Uncoupling protein 2 gén -866G/A polimorfizmusának összefüggése a hosszúsézláncú többszörösen telítetlen zsírsavakkal elhízott gyermekekben

Módszerek: 80 elhízott gyermeket vizsgáltunk (életkor: 13,0 [2,7] (8,1 – 17,0) év, BMI: 41,7 [4,4] (27,3 – 49,7) kg/m², BF%: 39,1 [4,2] (31,6 – 56,1) %, átlag [SD]), akiket a Pécsi Gyermekgyógyászati Klinika Anyagcsere gondozójába elhízásuk kivizsgálása céljából utaltak be. Az orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) meghatározott mennyiségű glükóz (1,75 g/ttkg, maximum 75 g) elfogyasztásából, majd 30, 60, 90, 120 és 180 perc múlva szérumban glükóz és inzulin szint meghatározásából állt. A DNS-t perifériás leukocitákból izoláltuk standard módszerrel. Az *UCP2* gén -866 G/A SNP-át polimeráz láncreakcióval (PCR) majd restriktív fragment hossz polimorfizmus vizsgálattal határoztuk meg, mely során a Bsh1236I enzim a -866 G-allél esetében elhasította, míg a -866 A-allél esetében nem hasította el a 201 bázispár hosszúságú PCR terméket. A plazma zsírsavösszetételét nagy felbontóképességű, gáz-folyadék kromatográfiával határoztuk meg.

Eredmények: A plazma foszfolipid frakcióban a dihomogamma-linolénsav (C20:3n-6) értéke szignifikánsan alacsonyabb volt a -866 A/A genotípusú gyermekek esetében (n = 12) mint a -866 G/A (n = 34) vagy -866 G/G (n = 34) genotípusúakban (3,01 [0,42] vs. 3,56 [1,02] vs. 3,53 [0,84], tömeg/tömeg%, median [interkvartális távolság], p < 0,05), továbbá szignifikánsan alacsonyabb volt a plazma szterolészter frakcióban a -866 A/A genotípusnál a másik két genotípushoz viszonyítva (0,73 [0,22] vs. 0,92 [0,23] vs. 0,94 [0,25], p < 0,05).

A szérumban foszfolipid C20:3n-6 és arachidonsav (AA; C20:4n-6) értékei szignifikáns pozitív korrelációt mutattak a plazma inzulin szinttel, de csak azon gyermekek esetében, akik a -866 G/G vagy -866 G/A genotípussal rendelkeztek. Szignifikáns inverz korreláció volt kimutatható a -866 A/A genotípussal rendelkező gyermekek esetében az C20:4n-6 és az inzulin görbe alatti terület között, ami a másik két genotípus esetében nem volt megfigyelhető.

Összefoglalás: Az *UCP2* gén -866 A/A genotípusával rendelkező elhízott gyermekek szignifikánsan alacsonyabb C20:3n-6 értékekkel rendelkeznek a hasonlóan elhízott, azonban a SNP-re heterozigóta vagy vad típusú allélre

homozigóta gyermekekhez képest. Magas glükóz stimulálta inzulin válasz magas C20:3n-6 és C20:4n-6 értékekkel állt összefüggésben, azonban csak a -866 G/A polimorfizmus G allél hordozói esetében.

3. Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyákban: szisztémás irodalmi áttekintés

Módszer: Elektronikus irodalomkeresést végeztünk az angol Medline (www.pubmed.com) és medscape (www.medscape.com), valamint a német Springerlink (www.springerlink.com) elektronikus adatbázisokban 2005-ig bezárólag. A használt kulcsszavak a következők voltak: anyatej + esszenciális zsírsavak vagy hosszúszenlácú többszörösen telítetlen zsírsavak vagy arachidonsav vagy dokozahehexénsav. A talált cikkekből a vizsgálatba azokat vontuk be, ahol ugyanazon vizsgálaton belül koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyák anyatejének zsírsav-összetételének összehasonlítása történt. A cikkekben közölt zsírsaveredmények összehasonlíthatósága érdekében azon vizsgálatokban, ahol nem átlag standard deviáció (SD) formájában szerepeltek az eredmények, ott az eredeti adatokat elkértük a szerzőktől, és kiszámoltuk a zsírsavértékek átlagát és az SD-t. Koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyák anyatejének zsírsav-összetételében megmutatható szignifikáns különbség kimutatásához kiszámoltuk a zsírsavak átlagának a különbségét, (koraszülött – időre született újszülött) valamint az átlagok különbségének a 95%-os konfidencia intervallumát.

Eredmények: Öt olyan közleményt találtunk, (1: Bitman, Am J Clin Nutr, 1983; 2: Luukkainen, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1994; 3. Genzel-Boroviczeny, Eur J Pediatr, 1997; 4: Rueda, Ann Nutr Metab, 1998; 5: Kovács, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005) melyben koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyák anyatejének zsírsav-összetételének összehasonlítása történt. Bitman és mtsai. 2 összehasonlítást végeztek a 42. napon különböző érettségű koraszülöttek és időre született újszülöttek között. Luukkainen és mtsai. 5, Genzel-Boroviczeny és mtsai. 4, Ruida és mtsai. 3, Kovács és mtsai. pedig 5 különböző időpontban hasonlították össze koraszülöttet szült anyák anyatejét időre szült újszülöttet szült anyák tejével. A telített és az egyszeresen telítetlen zsírsav értékekben egyik közleményben sem számoltak be szignifikáns különbségről a két csoport között. Ezzel szemben, három, egymástól független vizsgálatban, a szoptatás három különböző időpontjában, a koraszülöttet szült anyák anyatejének dokozahehexénsav tartalma szignifikánsan magasabb volt az időre született gyermeket szült anyák anyatejéhez képest (táblázat). Ezen különbségek táplálkozási szempontból szignifikánsnak tekinthetőek.

Táblázat: Az átlagok különbsége (koraszülött mínusz időre született újszülött) és a 95%-os konfidencia intervallum (* = szignifikáns különbség)

(Ref. sz.)	Életkor (nap)	Arachidonsav Különbség (95% CI)	Dokozahexénsav Különbség (95% CI)
2	182-189	0.09 (0.19, -0.01)	0.21 (0.35, 0.07)*
4	16-35	-0.20 (-0.10, -0.29)*	0.36 (0.55, 0.17)*
5	4	0.24 (0.45, 0.03)*	0.09 (0.22, -0.02)
5	7	0.33 (0.51, 0.14)*	0.15 (0.05, 0.26)*
5	21	0.25 (0.42, 0.07)*	0.07 (0.14, -0.003)

Összefoglalás: A koraszülöttet szült anyák anyatejének 3 független vizsgálatban észlelt magasabb dokozahexénsav-tartalma felveti a kérdést, hogy a koraszülöttek és az időre született újszülöttek tápszereinek dokozahexénsav-tartalma vajon miért azonos?

4. A metabolikus szindróma előfordulási gyakorisága európai elhízott gyermekekben.

a) **Módszerek:** Elektronikus irodalomkeresést végeztünk az angol Medline (www.pubmed.com) és medscape (www.medscape.com), valamint a német Springerlink (www.springerlink.com) elektronikus adatbázisokban 2007-ig bezárólag.

Eredmények: Csupán néhány közleménynek volt elsődleges célja a metabolikus szindróma előfordulási gyakoriságának feltérképezése európai országokban. Ezen vizsgálatokat főleg Közép- és Dél-Európában (Spanyolország, Olaszország, Franciaország, Németország és Magyarország), ill. egy vizsgálatot északon (Egyesült Királyság) végeztek. Két vizsgálat kivételével, a felmérések csak alacsony elemszámmal, túlsúlyos és elhízott gyermekeknél vagy adollescenseknél történtek. Leggyakrabban a WHO (World Health Organisation) vagy az NCEP (National Cholesterol Education Program) felnőttekre vonatkozó, gyermekekre érvényes határértékekkel módosított definícióit, vagy korábbi, gyermekeknél végzett vizsgálatokban használt definíciókat alkalmaztak. A MS előfordulásában nagy variabilitás figyelhető meg (8.5%-tól 50%-ig) ezen vizsgálatok esetében, a különböző vizsgálatok eredményei azonban nem hasonlíthatók össze, mivel más-más definíciót alkalmaztak a MS diagnózisához. Az MS definíciók között alacsony átfedés figyelhető meg két vizsgálat esetében, ahol több definíciót is alkalmaztak.

b) **Beteganyag és módszerek:** A vizsgálatba 1241 elhízott gyermeket vontunk be, akik öt európai ország (PTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs, Magyarország: n = 449, Saint Vincent de Paul Hospital, Paris & CTP Margency, Franciaország: n = 283, Department of Pediatrics, University of Rome „laSapienza”, Olaszország: n = 274, Department of Endocrinology, „P. & A. Kyriakou” Children’s Hospital, Athens, Görögország: n = 145 és Department of Pediatrics Endocrinology & Diabetes, Silesian Med Univ, Katowice, Lengyelország: n = 90) anyagcsere szakrendelésén jelentkeztek elhízásuk kivizsgálásának céljából. Azon gyermeket tekintettünk elhízottnak, akiknek testtömeg indexe (BMI) meghaladta a Cole és mtsai. által megadott életkor- és nem-specifikus nemzetközi határértékeket.

Jelen vizsgálatunkban négy definíciót alkalmaztunk a MS diagnózisához (Ferranti és mtsai. WHO, NCEP és az IDF (International Diabetes Federation)). Mind a négy definíció két kritériumát módosítottuk vizsgálatunkban: magas vérnyomást abban az esetben diagnosztizáltunk, ha az meghaladta az életkornak, nemnek és magasságnak megfelelő 95-ös percentil értéket (National High Blood Pressure Education Program Working Group). Kórosan magas derék-körfogatot pedig akkor állapítottunk meg, ha nagyobb volt az életkornak és nemnek megfelelő 90-es percentilis értéknél.

Eredmények: A MS előfordulási gyakorisága 35,7%-, 31,4%-, 20,3%- ill. 16,4%-nak adódott a Ferranti, WHO, NCEP és IDF módosított definíciói alapján.

Az elvártaknak megfelelően a MS-s gyermekek testsúlya, derék-körfogata és BMI-je szignifikánsan magasabb volt a nem MS-s gyermekekhez képest. A szérum triglicerid, plazma vércukor és inzulin szint, a HOMA index és a vérnyomás is szignifikánsan magasabb a MS-ban szenvedő gyermekek esetében, függetlenül az alkalmazott definíciótól. A magas vérnyomás előfordulási gyakorisága 38,1%-nak adódott, míg a gyermekek 71,4%-ánál mérték magas derék-körfogatot. A vizsgált gyermekek 2,3%-ának (3,2%-ban fiúknál és 1,6%-ban lányoknál) magas az éhgyomri vércukorszintje a Ferranti és mtsai. WHO és NCEP kritériumai alapján, szemben a IDF definícióval, ahol az alacsonyabb határértéknek megfelelően magasabb az előfordulási arány: 8,6% (11,6% fiúknál és 5,8% lányoknál). A WHO kritériumi szerint a hyperinzulinaemia 64,7%-ban fordult elő a gyermekek között (n = 1201).

A MS a gyermekek 14,6%-nál (n = 176) diagnosztizálható, míg 55,7%-nál (n = 669) nem diagnosztizálható, ha mind a négy definíciót együttesen alkalmazzuk. A gyermekek 16,7%-nál (n = 200) egy, 8,1%-nál (n = 97) kettő és 4,9%-nál (n = 59) három definíció szerint mondható ki a MS diagnózisa. A MS (mind a négy definíció szerint) a BMI ill. derék-körfogat szempontjából felső kvartilisba eső gyermekek esetében szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, az életkor viszont nem befolyásolta a MS előfordulási gyakoriságát.

Összefoglalás: A MS előfordulási gyakorisága rendkívül magas az általunk vizsgált európai, elhízott gyermekekben függetlenül attól, hogy melyik definíciót alkalmazzuk. Vizsgálatunk egyben rámutat egy gyermekekre vonatkozó MS definíció kidolgozásának szükségességére.

Az új eredmények összefoglalása

1. A *CD36* gén rs3211908, rs3211867, rs3211883 és rs1527483 polimorfizmusai konzisztens összefüggést mutatnak elhízással, BMI-vel valamint BF%-kal európai adollescensek esetében. Összességében, ezen eredmények arra utalnak, hogy genetikai variabilitás a *CD36* génlókuszban hozzájárulhat a testzsír akkumuláció rizikójához adollescensek esetében.

2. A jelen vizsgálatban szignifikáns különbséget mutattunk ki klinikai jelentőségű n-6 zsírsavak esetében az *UCP2* gén -866G/A polimorfizmusának különböző genotípusai között elhízott gyermekek esetében. Továbbá, az LCPUFA, valamint a glükóz indukálta inzulin válasz és az OGTT alatt mért inzulin értékekből számolt inzulin görbe alatti területek korrelálása során szignifikáns különbségeket találtunk a polimorfizmus különböző genotípusait hordozók esetében.

3. A jelen szisztémás irodalmi áttekintés során 3 egymástól független vizsgálat 3 különböző időpontjában a koraszülöttet szült anyák anyatejének dokozahexénsav tartalma szignifikánsan magasabb volt az időre született gyermeket szült anyák anyatejéhez képest.

4. Jelen vizsgálatunkban a MS előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk öt európai ország elhízott gyermekeinél Ferranti és mtsai., WHO, NCEP és IDF módosított definíciói szerint. Mivel a rizikófaktorok határértékei különböztek az egyes definíciók esetében a MS prevalenciája 16,4% és 35,7% között mozgott.

A vizsgált gyermekeknél igen jelentős arányban, 38%-ban volt diagnosztizálható magas vérnyomás. Kórosan magas derék-körfogat pedig a gyerekek 71,4%-nál volt megfigyelhető, ami arra utal, hogy többségüknek centrális elhízása van, amiről közismert, hogy az elhízás súlyosabb formája. A vizsgált európai gyermekeknél a MS előfordulási gyakorisága rendkívül magas (12,2%) még akkor is, ha mind a négy definíciót figyelembe vesszük.

Az eredmények gyakorlati felhasználása

1. A *CD36* receptor gén az elhízás kialakulásában feltételezett jelentős szerepének további vizsgálata hozzásegíthet az elhízás patomechanizmusának alaposabb megismeréséhez.

2. Az n-6 hosszúszenlancú többszörösen telítetlen zsírsavak és a glükóz indukálta inzulin szekréció közötti kapcsolat táplálkozástudományi szempontból újabb irányvonalat adhat meg az elhízás kezelése szempontjából. Jelen vizsgálat eredményei az elhízás esetében történő zsírsav-analitikai vizsgálatokhoz is fontos információkkal szolgálhatnak, és megmagyarázhatják a korábbi, elhízottaknál történő, különböző vizsgálatokban egymásnak ellentmondó LCPUFA eredményeket is.

3. A koraszülöttet szült anyák anyatejének magasabb DHA tartalma felhívja a figyelmet arra, hogy amennyiben lehetőség van rá, minden csecsemő életkorának megfelelő anyatejet kapjon. Valamint ezen eredmények a koraszülötteknek adott tápszerek DHA tartalmának felülvizsgálatának fontosságát is kihangsúlyozzák, ugyanis ezen tápszerek DHA tartalma jelenleg az időre születetteknek készített tápszerek DHA tartalmával megegyezik.

4. A MS előfordulási gyakorisága rendkívül magas az általunk vizsgált európai elhízott gyermekekben függetlenül attól, hogy melyik definíciót alkalmazzuk. Vizsgálatunk rámutat az individuális, azaz egy gyermekekre vonatkozó MS definíció kidolgozásának szükségességére.

Köszönetnyilvánítás

Mély tisztelettel szeretnék köszönetet mondani Dr. Molnár Dénesnek (program- és témavezető), valamint Dr. Decsi Tamásnak (témavezető) szakmai irányításukért és támogatásukért, amelyben a munkám során mindvégig részesültem. Nekik köszönhetem máig is tartó nagy szeretetemet a táplálkozástudomány iránt. Köszönöm, hogy elindították és jelenleg is egyengetik kutatási pályafutásomat. Köszönöm, hogy mindig bizalommal fordulhatok hozzájuk.

Dr. Jean Dallongevillenek, aki tanárom, kollégám volt a Lilleben töltött évek során. Köszönöm, hogy bevezetett a genetika és epidemiológia rejtelmes és izgalmas világába, köszönöm, hogy felkarolt, nap mint nap oktatott, biztatott. Köszönöm, hogy mindezek mellett egy igazi jó barát lett, akire bármikor számíthatok.

Köszönetet szeretnék mondani a Pécsi Gyermekklinika, valamint a Lille-i Pasteur Intézet orvosainak, laboratóriumi munkatársainak, asszisztenseinek, kedves kollégáimnak, az általuk nyújtott fáradhatatlan segítségért.

Köszönetet szeretnék mondani kedves barátaimnak, akikre mindig számíthatok, és akik mellett állnak jóban, rosszban.

Hálás szívvel, és nagy szeretettel köszönöm szüleimnek, testvéreimnek, drága családomnak hogy szeretnek, támogatnak és hisznek bennem.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Közlemények:

1. Bokor Szilvia, Csernus Katalin, Erhardt Éva, Molnár Dénes, Decsi Tamás: Az uncoupling protein 2 gén -866 G/A polimorfizmusának szerepe az elhízás metabolikus szövődményeinek kialakulásában. Gyermekorvos továbbképzés V/4: 268-271; 2006
2. Bokor Szilvia, Csernus Katalin, Erhardt Eva, Burus István, Molnár Dénes, Decsi Tamás: Association of n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids to -866 G/A genotypes of the human uncoupling protein 2 gene in obese children. Acta Paediatrica 96(9):1350-4; 2007. **Impakt faktor: 1.411**
3. Szilvia Bokor, Berthold Koletzko, Tamás Decsi: Systematic review of fatty acid composition of human milk from mothers of preterm compared to full-term infants. Annals of Nutrition and Metabolism. Annals of Nutrition and Metabolism. 2007;51(6):550-6. **Impakt faktor: 1.831**
4. Szilvia Bokor; Marie-Laure Frelut; Andrea Vania; Charalambos G. Hadjiathanasiou; Marina Anastasakou; Ewa Malecka-Tendera; Pawel Matusik; Dénes Molnár: Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. International Journal of Pediatric Obesity, Volume 3, Issue S2 October 2008 , pages 3 – 8. **Impakt faktor: 3.89**
5. Szilvia Bokor, Vanessa Legry, Aline Meirhaeghe, Jonatan R Ruiz, Mauro Beatrice, Kurt Widhalm, Yannis Manios, Philippe Amouyel, Luis A. Moreno, Dénes Molnár, Jean Dallongeville on behalf of the HELENA Study group: Single nucleotide polymorphism of CD36 locus and obesity in European adolescents. Közlésre elfogadva az Obesity folyóiratban. **Impakt faktor: 2.762**

Idézhető (folyóiratban megjelent) előadáskivonatok az értekezés témakörében:

1. Sz. Bokor, K. Csernus, É. Erhardt, I. Burus, D. Molnár, T. Decsi: The 866A/A but not the 866 G/A genotype of uncoupling protein 2 gene is associated with reduced dihomo-gamma-linolenic acid values in obese children. Paediatric Research 58:362, 2005
2. T. Decsi, Sz. Bokor, É. Erhardt, I. Burus, D. Molnár: Anthropometric indices indicative of obesity are positively related to n-6 long-chain polyunsaturated

fatty acids in plasma lipids of obese children. Paediatric Research 58:362, 2005

3. Decsi T, Bokor Sz, Erhardt É, Burus I, Molnár D: Availability of n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids is related to anthropometric indices in obese children. Annals of Nutrition and Metabolism 49(S1): 317, 2005.
4. Decsi T, Bokor Sz, Erhardt É, Burus I, Molnár D: Availability of n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids is related to anthropometric indices in obese children. South African Journal of Clinical Nutrition 16 (Suppl1): 317, 2005
5. Dénes Molnár, Éva Erhardt, Katalin Csernus, Szilvia Bokor: Metabolic syndrome and its consequences in children. International Journal of Obesity 30 (Suppl2): 21, 2006
6. Szilvia Bokor, Marie-Laure Frelut, Andrea Vania, Charalambos G. Hadjiathanasiou, Marina Anastasakou, Ewa Malecka-Tendera, Pawel Matusik, Dénes Molnár: Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents in Europe. International Journal of Obesity 30 (Suppl2): 22, 2006
7. Bokor Szilvia, Berthold Koletzko, Decsi Tamás: Systematic review of fatty acid composition of human milk in preterm and full-term infants. (Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és időre születet újszülöttet szült anyákban: szisztemás irodalmi áttekintés.) Gyermekgyógyászat 57:209; 2006

Előadások az értekezés témakörében (első szerzőként):

1. Sz Bokor, K Csernus, É Erhardt, I Burus, D Molnár, T Decsi: The 866A/A but not the 866 G/A genotype of uncoupling protein 2 gene is associated with reduced dihomo-gamma-linolenic acid values in obese children. ESPR, Siena, Italy, August 31-September 3, 2005
2. Bokor Sz, Csernus K, Erhardt É, Burus I, Molnár D, Decsi T: Egy genetikai sajátosságnak az uncoupling protein 2 polimorfizmusának szerepe az elhízás metabolikus szövődményeinek kialakulásában. MGYT Dél-Dunántúli Területi Szervezetének Tudományos Ülése, Siófok, Magyarország, Szeptember 16-17, 2005
3. Bokor Sz, Csernus K, Erhardt É, Burus I, Molnár D, Decsi T: Az uncoupling protein 2 gén promoter régiójában lévő -866 A/A genotípus összefüggése a

zsírsavellátottsággal elhízott gyermekekben. MGYT-MGT, Eger, Magyarország, Október 07-08, 2005

4. Bokor Szilvia, Berthold Koletzko, Decsi Tamás: Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és időre születet újszülöttet szült anyákban: szisztemás irodalmi áttekintés. Fiatal Gyermekorvosok Országos Találkozója, Debrecen, Magyarország, Február 2006
5. Bokor Szilvia, Berthold Koletzko, Decsi Tamás: A bizonyítékokon alapuló orvoslás módszereinek alkalmazása a női tej zsírsavösszetételének vizsgálatában. Phd Tudományos napok, Budapest, Magyarország, Április 13-14, 2006
6. Szilvia Bokor, Marie-Laure Frelut, Andrea Vania, Charalambos G. Hadjiathanasiou, Marina Anastasakou, Ewa Malecka-Tendera, Pawel Matusik, Dénes Molnár: Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents in Europe. 16th Workshop of the European Childhood Obesity Group, Rzeszów, Lengyelország, Június 01-03, 2006
7. Bokor Szilvia, Katalin Csernus, Éva Erhardt, Dénes Molnár, Decsi Tamás: Fatty acid status in obese children stratified according to UCP2 and PPAR-gamma genetic polymorphisms. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition Dresden, Németország, Június 7-10, 2006
8. Bokor Szilvia, Berthold Koletzko, Decsi Tamás: Systematic review of fatty acid composition of human milk in preterm and full-term infants. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition Dresden, Németország, Június 7-10, 2006
9. Szilvia Bokor, Berthold Koletzko, Tamás Decsi: Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és időre születet újszülöttet szült anyákban: szisztemás irodalmi áttekintés. Magyar Gyermekorvosok Társasága 2006. évi Nagygyűlése, Siófok, Magyarország, Október 06-07, 2006
10. Szilvia Bokor, Marie-Laure Frelut, Andrea Vania, Charalambos G. Hadjiathanasiou, Marina Anastasakou, Ewa Malecka-Tendera, Pawel Matusik, Dénes Molnár: High frequency of metabolic risk factors in European obese children according to four Metabolic syndrome definitions. (*Poster presentation*) 2nd International Symposium of the Human Nutrition &

Metabolism Research and Training Center University of Graz, Graz,
Ausztria, Október 9-10, 2006

11. Szilvia Bokor, Marie-Laure Frelut, Andrea Vania, Charalambos G. Hadjiathanasiou, Marina Anastasakou, Ewa Malecka-Tendera, Pawel Matusik, Dénes Molnár: A metabolikus szindróma előfordulási gyakorisága európai elhízott gyermekeknél. Magyar Atherosclerosis Társaság XVI. Kongresszusa), Sopron, Magyarország, Október 12-14, 2006