

A kis súllyal született fiatal felnőttek egészségi állapota: a mellékvese-működés, a szénhidrát anyagcsere és a csontház tartás közötti kapcsolat vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Bardóczy Zsolt Szilárd

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Szathmári Miklós, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Somogyvári Zsolt, Ph.D., főorvos

Dr. Hruby Ervin, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Rigó János, az MTA doktora, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Beke Artúr, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Gyarmati Béla, Ph.D., főorvos

Budapest

2015

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés	4
1.1. A kis születési súly és a felnőttkori betegségek közötti kapcsolat	5
1.2. A mellékvese működés és a csontanyagcsere	10
1.3. Hyperinsulinaemia és hyperandrogenismus	11
1.4 Genetikai polimorfizmusok és atherosclerosis	12
2. Célkitűzések	15
3. Módszerek	16
3.1. A vizsgáltak általános jellemzése	16
3.2 A vizsgálat menete	17
3.3 Csontparaméterek vizsgálata	18
3.4 Szénhidrátanyagcsere-vizsgálatok	19
3.5. Hormonszint meghatározások	20
3.6. Statisztikai elemzések	21
3.6.1 Csontanyagcsere-vizsgálatok	21
3.6.2. Hormonvizsgálatok	22
3.6.3. Hardy-Weinberg equilibrium vizsgálatok	22
4. Eredmények	25
4.1. Mellékvese, születési súly és csontmarkerek	25
4.2. Hyperinsulinaemia és hyperandrogenismus	32
4.3. Hardy-Weinberg equilibrium ellenőrzése az atherosclerosis folyóiratban	39
5. Megbeszélés	42
5.1. Mellékvese és csontanyagcsere	42
5.2. Mellékvese és hyperinsulinaemia	48
5.3. Hardy-Weinberg equilibrium az Atherosclerosis folyóirat cikkeiben	51
6. Következtetések	53
7. Összefoglalás	54
8. Summary	55
9. Irodalomjegyzék	56
10. Saját publikációk jegyzéke	70
Köszönetnyilvánítás	72

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACTH	adrenocorticotrop hormon
ADIOL	-androsztén-3béta-17beta-diol
AGA	appropriate for gestational age (gesztációs korhoz képest megfelelő születési súlyú)
BMD	body mass index
DHEA	dehydroepiandrosztendion
DHEAS	dehydroepiandrosztendion-szulfát
FOAD	fetal origin of adult disease (felnőttkori betegségek magzati eredete)
HWE	Hardy-Weinberg Equilibrium
OGTT	orális glükózterheléses teszt
PDP	deoxipiridinolin
PTH	parathormon
RIA	radioimmunoassay
SGA	small for gestational age (gesztációs korhoz képest kis születési súlyú);
SHBG	sex-hormone binding globulin
11 β HSD	11-béta hidroxiszteroid-dehidrogenáz
25OHD	25 hydroxi D vitamin

1. BEVEZETÉS

Szülész-nőgyógyászként egy rendkívüli időszaknak, az új élet kezdetének aktív részese vagyok. Az új élet világra segítésével járó öröm olyan érzelmi többletet nyújt, ami engem is lassan három évtizeden keresztül segít át a mindennapi munkával járó stresszen és megpróbáltatásokon. A másik oldalról viszont az esetleges komplikációk, sikertelen terhességek vagy nem uralható szövődményes szülések igencsak megterhelők számomra is.

A szülés – szülész orvosi szempontból – még egy speciális következménnyel jár. A kismama gondozásra továbbra is hozzám jár, viszont a gyermek (akinek a létét, fejlődését *in utero* követhetem) egészségi állapotát már nem én ellenőrzöm. Kikerül a látóteremből, legfeljebb közvetve, beszámolók alapján kapok róla információt.

Szerencsére pályám elején megadott a lehetőség, hogy az ország vezető intézményében szerezhettem meg szakmai ismereteimet – azon a klinikán, ahol példaértékű a szülészek, a neonatológusok és az intenzív terápiás szakemberek szoros együttműködése. Ez a közel egy évtized egybeesett azzal az időszakkal, amikor a neonatológia elérte a mai fejlettségi szintjét is. A korábban reménytelen állapotú koraszülöttek egyre nagyobb hányada vészelte át sikeresen, súlyos szövődmények nélkül a kritikus perinatalis időszakot és került egészségesen hazabocsátásra. Az ő sorsukat, további életüket (hacsak édesanyjuk nem járt vissza hozzám gondozásra) nem tudtam figyelemmel kísérni.

Ezért jelentett számomra óriási lehetőséget és élményt az, hogy Szathmári Miklós professzor úr mellett betekintést kaphattam abba a kutatásba, amelynek célja a gyermekek későbbi egészségi állapotának a felmérése, jellemzése volt.

A Semmelweis Egyetem I.sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján Tulassay Tivadar professzor úr indította el azt a programot, amely kimutatta: a korai perinatalis események a tünetmentesen hazaengedett, az általános kritériumok szerint egészségesnek tartott gyermekek fiatal felnőttkorában is észlelhetők azok a jelek, amelyek felhívják a figyelmet a krónikus felnőttkori betegségek fokozott kockázatára. Ebben a speciális, kis születési súllyal született újszülötteket magában foglaló népességben dolgozhattam fel a megváltozott csontanyagcserével és szénhidrát anyagcserével kapcsolatos adatokat és sajtíthattam el a tudományos kutatás alapjait.

1.1 A KIS SZÜLETÉSI SÚLY ÉS A FELNŐTTKORI BETEGSÉGEK KÖZÖTTI KAPCSOLAT

Számos vizsgálat mutatott ki kapcsolatot a kis születési súly és a felnőttkori szív-érrendszeri betegségek, a 2-es típusú diabetes mellitus és az ezekre hajlamosító kockázati tényezők között.

David Barker alapvető megfigyeléseire általánosan „Barker hipotézisként” hivatkoznak. Ő írta le először, hogy a kis születési súly a felnőtt egészségi állapotára is hatással lehet [Hales és Barker, 1992]. Napjainkban a kis születési súlyt számos kórképpel hozták kapcsolatba, ezek közé tartozik a koszorúér-betegség a 2-es típusú diabetes mellitus, egyes rosszindulatú daganatok, az autoimmun kórképek, az osteoporosis és egyes pszichiátriai kórképek. [Calkins és Devaskar, 2011]

1. táblázat A 'fetal origins of adult disease' (FOAD) (Barker-) hipotézis kapcsán szóba jövő felnőttkori betegségek [Skogen és Overland, 1992]

Alzheimer-kór
Aterogén lipid profil
Cerebrovascularis kórképek
Cukorbetegség
Csontritkulás
Depresszió, szorongás, bipoláris betegség, skizofrénia
Immunfunkciók zavara
Koszorúér-betegség
Légzészavarok
Magas vérnyomás
Májbetegség (cholestasis, steatosis)
Roszzindulatú daganatok
Túlsúly és elhízás
Veseelégtelenség

A Barker hipotézis (angol rövidítéssel: FOAD, fetal origin of adult disease) lényege, hogy azonos genotípus mellett a különböző intrauterin események hatására eltérő fejlődési útvonalak aktiválódnak és ezek különböző fenotípusokhoz vezetnek. Valóban, vannak olyan specifikus időszakok, amikor a fejlődő magzat különösen érzékeny a környezetére. Ezek azok az időszakok, amelyek biztosítják, hogy a kialakuló fenotípus a leghatékonyabban tudjon illeszkedni a környezetéhez. Tápanyaghiányos környezetben például a magzat egyes szerveinek a fejlődése – kismértékben ugyan, de meghatározó módon – megváltozik oly módon, hogy a szervezet teljes integritását minél jobban védje, a túlélést elősegítse. Az intrauterin adaptációs lépések felkészítik a magzatot a kedvezőtlen extrauterin életkörülményekre, ahol várhatóan további stresszorok érik.

Napjainkban, a civilizált életkörülményeknek köszönhetően ez az intrauterin programozás, más néven „fejlődési plaszticitás” elvesztette a túlélést elősegítő hatását. A fejlett országokban lényegében minden gyermek olyan világba születik bele, ahol tápanyagbőség van, így az intrauterin programozás hatásai nem a túlélést befolyásolják – „csak” a hosszú távú következményei jelentkezhetnek.

A Barker-hipotézis alapját nagy születési regiszterek és olyan humán kohorsz vizsgálatok adják, amelyeknél a várandós nők és gyermekeik hosszabb-rövidebb ideig tartó éhezésnek voltak kitéve. A nagy regiszterekben szerepel a születési súly, illetve a résztvevő egyének 40–70 éves kori egészségi állapota. Ennek alapján a kezdeti vizsgálatok felismerték, hogy a születési súly, a gyermekkori növekedés és a felnőtt korban jelentkező kórképek között összefüggés állhat fenn. Ez az összefüggés független a módosítható tényezőktől (dohányzás, étrend, testmozgás, családi hajlam, gazdasági helyzet).

Meg kell azonban jegyezni, hogy a kis születési súly a kedvezőtlen intrauterin környezetre utaló egyik jel csupán. A normális testsúllyal született gyermekekben is lehetnek olyan intrauterin behatások (stressz, fertőzés, gyógyszerhatás, tápanyaghiányos étkezés, toxinexpozíció stb.), amelyek a fejlődést kedvezőtlenül befolyásolják.

Barker eredeti megfigyelése óta számos populációban igazolták a kis születési súly és a felnőttkori betegségek közti kapcsolatot.

Az 1930-s és 1940-es években születetteket követő Helsinki és Hertfordshire kohorszok vizsgálatában mintegy 20 ezer egyén vett részt [Eriksson és mtsai, 2000]. Esetükben derült ki, hogy a magzati retardáció a koszorúér-betegség, a hypertonia és az inzulinrezisztencia kockázatát növeli, illetve a halálozást és így a várható élettartamot is jelentősen befolyásolta.

A kapcsolatra több magyarázat született, amit Jaddoe és Witteman 2006-os közleménye foglalt össze [Jaddoe és Witteman, 2006]

Ezek közül a legfontosabbak:

1. Magzati kori alultápláltság [Barker és mtsai, 1993]: a fejlődő magzatban tápanyaghiány esetén hosszú távú veszélyekkel járó adaptációs változások következnek be.

Barker és mtsai feltételezése szerint, ha a magzat nem jut hozzá a fejlődéséhez szükséges tápanyagokhoz, akkor olyan, az anatómiai felépítést, élettani jellemzőket és anyagcserét érintő változások következnek be a magzat szervezetében, amelyek a rövidtávú túlélést segítik, egyben kis születési súlyhoz vezethetnek. A fejlődési program módosulása azonban hosszú távon káros, mert szív-érrendszeri betegségekhez és 2-es típusú diabeteshez vezethet. Az újabb állatkísérletek és humán vizsgálatok adatai alapján az elméletet folyamatosan módosítják. Jelenleg sokan az ún. általános fejlődési plaszticitási modellt fogadják el, amelyben a különböző magzati és postnatalis környezeti tényezők közösen felelősek a későbbi morbiditásért. Ebben az esetben a kis születési súly nem oki tényező, hanem csupán a szuboptimális intrauterin növekedésre utaló jelző lenne.

2. Gyorsabb postnatalis növekedés [Singhal és Lucas, 2004]: a betegségekre nem a kis születési súly, hanem a gyors postnatalis növekedés hajlamosít.

Singhal és Lucas vetette fel a gyorsabb postnatalis növekedés hipotézisét. A legtöbb kis születési súlyú gyermek az élet 6 – 24. hónapjára eléri azt a testsúlyt, amit a normális súllyal született társai. Ez a kompenzatorikus, ún. „catch-up growth” jelenség

jár olyan anyagcsere-eltérésekkel, amelyek hosszabb távon fokozzák egyes betegségek és kockázati tényezők kockázatát. Prospektív vizsgálatok kimutatták, hogy az első két év alatt bekövetkező gyarapodás mértéke összefügg a gyermekkori elhízással. Már a kisgyermekkori mérsékelt súlyfölség esetén nő a felnőttkori inzulinrezisztencia valószínűsége. A nagymértékű súlygyarapodás után magasabb a vérnyomás, kialakul az inzulinrezisztencia, illetve atherogén irányba változnak a vérzsír-szintek.

3. Genetikai hajlam [Hattersley, 1999]: öröklött faktorok miatt csökken az inzulin hatása.

Hattersley és Tooke feltételezése szerint az inzulinrezisztenciához, csökkent inzulin-elválasztáshoz vezető genetikai variánsok eredményeként prenatálisan csökken az inzulin hatása, ami miatt a magzat testmérete kisebb, postnatálisan pedig nő a 2-es típusú diabetes és a kardiovaszkuláris betegségek veszélye. A hipotézis olyan ritka monogénes génvariánsokat hordozókban tett megfigyeléseken alapul, akiknél az inzulinhatást vagy érzékenységet csökkentő génvariáns jelenléte kisebb születési súllyal párosult.

Az is elképzelhető, hogy a genetikai variánsok egyidejűleg okoznak kis születési súlyt és növelik a későbbi szív-érrendszeri betegségek kockázatát. Ismert, hogy az egyik legfontosabb, kis születési súlyhoz vezető terhességi szövődmény, a preeclampsia esetén az érintett terhes családjában a szív-érrendszeri betegségek halmozottan fordulnak elő [Vásárhelyi és mtsai, 2007]., egyszersmind nagyobb a cerebrovasculáris események és az inzulinrezisztencia veszélye is [Pell és mtsai, 2004]. Ez felveti, hogy a preeclampsia (valamint a preeclampsia miatt fellépő kis születési súly) és a szív-érrendszeri betegségek közötti kapcsolatban ugyanazok a genetikai és környezeti faktorok játszhatnak szerepet.

Érdekes módon apai kapcsolatot is tudtak igazolni. Kiderült: a kis születési súlyú újszülöttek édesapjánál nagyobb a későbbi 2-es típusú diabetes veszélye [Yajnik és mtsai, 2001; Lindsay és mtsai, 2000], ami a kis születési súly és a 2-es típusú diabetes közötti kapcsolat genetikai hátterét jelezheti.

A genetikai háttér jelentőségét diszkordáns (eltérő születési súllyal született) egy, illetve kétpetéjű ikrek bevonásával is részben alátámasztották [Poulsen és mtsai, 2001].

Ezen túl Vásárhelyi [2007] azt is felvetette: lehetnek olyan genetikai variánsok (elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működését befolyásoló mutációk), amelyek javíthatják a koraszülöttek rövidtávú túlélési esélyeit, viszont hosszabb távon növelhetik a kardiovaszkuláris kórképek kockázatát, azaz feldúsulhatnak a sikeresen túlélő népességben.

4. A hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely funkcionális eltérése [Edwards, 1993].

Mivel a hypercortisolaemia a kardiovaszkuláris betegségek tekintetében kockázati tényező, felvetődött, hogy a volt koraszülötteknél a nagyobb kortizolszint részben magyarázhatja, hogy miért hajlamosabbak ezekre a betegségekre. Van Montfoort és mtsai [2005] például 11 vizsgálat adatai alapján végzett metaanalízisük során, 2301 személy adatát feldolgozva kimutatták: a születési súly és a keringő kortizolszint között fordított a kapcsolat. Becsléseik szerint 1 kg-mal alacsonyabb testtömeg esetén 25,3 nmol/l-rel nő a felnőttkori kortizolszint. A jelenség nőkben kifejezettebb, mint férfiakban (1 kg-ként 30,9 nmol/l vs. 20,6 nmol/l).

Edwards és mtsai szerint a fokozott kortizol-expozíció egyaránt vezet kis születési súlyhoz és idősebb korban betegséghez. A placentában a 11 β HSD (11-béta hidroxiszteroid-dehidrogenáz) enzim bontja az aktív kortizolt inaktív kortizonra, ezáltal védi a magzatot az anyai mellékvesehormonok hatásával szemben. Ennek az enzimnek a csökkent aktivitása fokozott magzati kortizol expozíciót, kis születési súlyt és a kardiovaszkuláris rendszer és az anyagcsere működésének a megváltozását eredményezi; végső soron tehát ez vezethet magzati korban az anyagcsere átprogramozásához, növelheti az érintettekben a szív- és érrendszeri betegség, illetve a 2-es típusú cukorbetegség iránti hajlamot. Elméletileg a 11 β HSD aktivitás több ok miatt csökkenhet. Egyrészt felvetődött az a lehetőség, hogy öröklött hajlam áll az aktivitás-csökkenés miatt – igaz, ezt közel 100 terhes vizsgálata alapján nem tudták igazolni.

[McTernan és mtsai, 2001]. Másik lehetőség a 11β HSD aktivitás lepényi zavara miatt bekövetkező csökkenése: egyes megfigyelések szerint preeclampszában csökken az enzimaktivitás [Schoof és mtsai, 2001]. Bár az enzimaktivitás nem befolyásolta a születési súlyt, az anyában a csökkent aktivitás hipertóniát okozhat [Rogerson és mtsai, 1997]. Egyelőre nincsenek adatok arról, hogy a lepényi 11β HSD aktivitás és a felnőttkori vérnyomás között van-e kapcsolat.

A kortizolszint emelkedés nem feltétlenül a 11β HSD aktivitás csökkenés következménye; a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely egyéb funkcionális zavarai is szerepet játszhatnak benne [Clark, 1998]. A tengely funkcionális zavarát környezeti és genetikai tényezők is előidézhetik [Ward és mtsai, 2004]. Az egyik legfontosabb ilyen faktor az anyai stressz [Brunton, 2013]. Állatkísérletek alapján a prenatalis stressz mellett csökken a születési súly, az utódok száma, illetve a túlélési esélyek romlanak. A kórélettani eltérések hátterében a HPA-axis túlműködése, az akut stresszre adott válasz fokozódása áll. A prenatalis stressz esetén nagyobb az utódnál a hipertonia, az elhízás, a glükóz-anyagcsere zavar valószínűsége. Feltételezések szerint ezek a tartós elváltozások olyan magzati korban bekövetkező epigenetikai eltérések (intrauterin programozás) következményei, amelyek célja, hogy a magzatot mintegy „felkészítsék” a kedvezőtlen külvilági körülményekre. Érdekes módon, állatkísérletekben, jelentős eltérést figyeltek meg a prenatalis stressznek a hím és a nőstény magzatokra gyakorolt hatásaira vonatkozóan. Míg prenatalis stressz után a hím állatokban stressz indukálta hyperglykaemia lépett fel, addig nőstényeknél glükózbevitel hatására nagyobb volt az inzulinválasz. A glükokortikoid és lipid metabolizmusban szerepet játszó gének expressziója hímeknél a májban és a vázizomban, nőstényeknél viszont a bőr alatti zsírszövetben nőtt meg prenatalis stresszt követően [Brunton és mtsai, 2013].

1.2 A MELLÉKVESE MŰKÖDÉS ÉS A CSONTANYAGCSERE

Tsukahara és mtsai [1999] közleménye szerint a koraszülöttekben a csontanyagcsere gyorsabb az időre született újszülöttekhez képest. Fewtrell és mtsai. [2000] serdülőkből is észlelték ezt a jelenséget. Munkacsoportunk kis születési súlyú

fiatal felnőttekben kimutatta, hogy bár a csontsűrűség nem tér el a normális születési súllyal született egyénekétől, a csontanyagcsere a kis születési súllyal született fiatal felnőttekben gyorsult [Szathmári és mtsai, 2000]. A kapcsolat háttere azonban továbbra sem tisztázott.

Több beszámoló szerint a hypothalamus (hypophysis) – mellékvese tengely stimulált a kis születési súlyú újszülöttekben. Phillips és mtsai [1998] fiatal, illetve idősebb kis születési súlyú felnőttekben magasabb bazális kortizolszinteket mértek. Ibanez és mtsai, [1999], illetve Szathmári és mtsai [2001] funkcionális adrenális hyperandrogenismus és ezzel együtt magasabb dehidroepiandroszteron (DHEA) és dehidroepiandroszteron-szulfát (DHEAS) szinteket észleltek serdülőkorú, kis születési súlyú lányokban és fiatal felnőtt kis születési súlyú nőkben.

Holló és mtsai adatai szerint az endogén kortizol- és DHEA- hormonszintek befolyásolhatják a csontsűrűséget és a csontanyagcserét [Holló és mtsai, 1970]. Dennison és mtsai [1999] szerint a kortizolszintek fordítottan arányosak a csontsűrűséggel. Szathmári és mtsai [1994], illetve Nawata és mtsai [1995] egyenes összefüggést mutattak ki az endogén DHEAS szint és a csontsűrűség között változás kora utáni nőkben. Garneró és mtsai [2000] szerint a menopausa alatt a kis DHEAS termelődés független kockázati tényezőt jelent a csonttörések tekintetében.

1.3. HYPERINSULINAEMIA ÉS HYPERANDROGENISMUS

Korábbi adatok szerint kis születési súlyú lányoknál az adrenarche korábban kezdődik [Dahlgren és mtsai, 1998; Ibanez és mtsai, 1998; Francois és de Zegher, 1997]. Szathmári és mtsai azt is kimutatták, hogy kis születési súlyú fiatal felnőtt nőkben adrenális hyperandrogenismus van jelen egyértelmű klinikai jelek nélkül [2001]. Ráadásul ebben a népességben magasabb éhomi inzulinszinteket és kifejezettebb inzulinválaszt is mértek_orális glükóz tolerancia teszt során.

A funkcionális adrenális hyperandrogenismus oka nem ismert. Egy hipotézis szerint ezeknél a nőknél a 3-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz enzim kismértékű hiánya vagy nem klasszikus 21-hidroxiláz hiány állhat fenn – ezt azonban vizsgálati

adatok nem támasztották alá [Chang és mtsai, 1995]. Ehelyett a hyperandrogenismus hátterében inkább a magasabb inzulinszintek kóroki szerepe vetődött fel.

A hyperinsulinaemiának a hyperandrogenismus kialakulásában játszott kóroki szerepét policisztás ovárium szindrómás betegek esetében tett megfigyelések is támogatják. A funkcionális adrenalis hyperandrogenismus kockázati tényezőt jelent a policisztás ovarium szindrómára, amire a funkcionális petefészek hyperandrogenismus [Ibanez és mtsai, 1998] a jellemző. Bár az adrenális androgéntermelés fokozza az ösztrom termelődését (ösztrom-hipotézis), az is felvetődött, hogy policisztás ovarium szindrómában a P450c17alfa enzimkomplex két eleme nem működik megfelelően. Policisztás ovarium szindrómában a thecasejtek LH-indukálta androgéntermelése fokozott, elsősorban a 17-hidroxiláz és a 17,20-liáz enzimek nagy aktivitása miatt [Ehrmann és mtsai, 1995]. Az inzulin és az inzulinszerű növekedési faktorok valószínűleg hozzájárulnak a fokozott aktivitáshoz, mivel ismertén fokozzák thecasejtekben az LH-indukálta androgéntermelést. A policisztás ovarium szindrómában szenvedő betegeknél tett klinikai megfigyelések is arra utalnak, hogy az inzulin és az androgénszintek között kapcsolat van, ami szintén azt támasztja alá, hogy a hyperinsulinaemia fontos szerepet játszik a hyperandrogenismusban [Conway és mtsai, 1990].

1.4 GENETIKAI POLIMORFIZMUSOK ÉS ATHEROSCLEROSIS

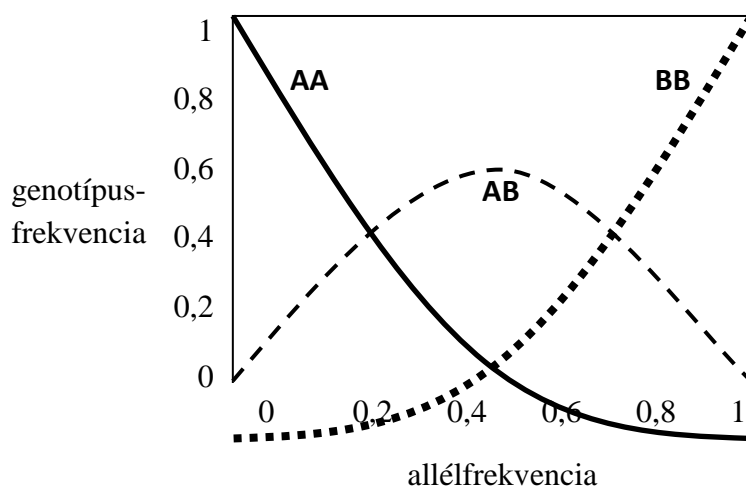
PhD munkám időszakában – a 2000-es évek elején – az irodalomban kiemelten foglalkoztak a genetikai variánsok jelenléte és a betegségek iránti hajlam közötti kapcsolattal. Az atherosclerosis és szövődményei tekintetében különösen sok vizsgálatot végeztek.

Ezek elsősorban olyan népesség-csoportokra fókuszáltak, akikben az atherosclerosis korán jelentkezett, többféle szövődménnyel járt, vagy valamilyen öröklődő tendencia alapján különösen fontosnak tűnt a betegség kialakulásában a génvariánsok szerepe [Biros és mtsai, 2008]. A legtöbb krónikus betegségben, így az atherosclerosisban is minden bizonnyal többféle gén és környezeti faktor kölcsönhatásának van döntő jelentősége. Számos közleményben az atherosclerosis patogenezisében szerepet játszó

egyik vagy másik fehérjét (lipidanyagcserét, gyulladást, endoteliális működést szabályozó faktort) befolyásoló gén polimorfizmusának a jelentőségét vizsgálta. A gének kiválasztását természetesen befolyásolta az, hogy azok mutációi milyen gyakran fordultak elő a népességben, hány beteget tudtak bevonni a vizsgálatba, illetve mekkora volt a polimorfizmus becsült funkcionális hatása [Hattersley és McCarthy, 2005].

Az ígéretes megfigyelések alapján terveztük volt koraszülötteknél, illetve kis súllyal született fiatal felnőtteknél vizsgálni az atherosclerosis kockázatát befolyásoló genetikai polimorfizmusok jelenlétét, és a szív- és érrendszeri kórképek korai jeleivel való kapcsolat elemzését. Bár erre végül nem került sor, az irodalomkutatás során felfigyeltünk arra, hogy a közlemények jelentős része figyelmen kívül hagyja a genetikai eredmények értékelése során egy fontos szempont, a Hardy-Weinberg kritérium teljesülését.

Mendeli öröklődésű genetikai polimorfizmusokat vizsgáló populációgenetikai vizsgálatok esetén mindig ellenőrizni kell, hogy a Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) teljesül-e. A HWE számolása lehetővé teszi a panmixia és az evolúciós állandóság bizonyítását, valamint képviseli azt a null-hipotézist, amihez populációgenetikai vizsgálatokban a genotípus frekvenciákat viszonyítani kell. A HW törvény alapján becsülni lehet, hogy mennyi heterozigóta lesz a populációban (lásd 1. ábra). Ha egy allél gyakori, akkor a genotípusok eloszlása a megfelelő homozigóta variáns javára eltolódik.



1. ábra Az allél- és a génfrekvenciák közötti kapcsolat a populációban a Hardy-Weinberg törvény alapján

A HWE egy génen belül több lokuszban való vizsgálata segít abban, hogy egy összetett betegség esetén az oki polimorfizmust a betegség hátterében megtaláljuk. Amennyiben a HWE nem teljesül az adott betegcsoportban, a genotípus kapcsolatban van a betegséggel [Nielsen és mtsai, 1998].

2. CÉLKITŰZÉSEK

A fentiek, illetve a kutatócsoport korábbi vizsgálatainak eredményei alapján a kis születési súlyú fiatal felnőttek olyan speciális csoportot alkotnak, amelyben a szisztémás szénhidrát-anyagcsere eltérés mellett a mellékvese diszfunkció, illetve csontanyagcsere zavarára utaló eltérések vannak jelen. Ezért ennek a populációnak a vizsgálata és normális születési súlyú egyénnel való összehasonlítása révén lehetőség nyílt a rendszerek közötti kapcsolat jellemzésére és leírására.

Munkám során kis születési súlyú fiatal felnőttek bevonásával két kérdést vizsgáltam részletesebben:

1. Van-e kapcsolat a megváltozott mellékvese funkció és a csontanyagcserét jellemző paraméterek között?
2. Hozzájárul-e az akut reaktív hyperinsulinaemia a mellékvesékben az adrenális androgének fokozott termeléséhez?

Ezen túl in silico elemzést végeztem. Az egyik vezető folyóiratban (Atherosclerosis) megjelent cikkekben közölt eredmények (újra)értékelésével arra a kérdésre kerestem a választ, hogy:

3. Az atherosclerosis-sal kapcsolatos vizsgálatok kapcsán levonható következtetéseket mennyiben befolyásolhatja az a tény, ha rutinszerűen nem kerül sor a Hardy-Weinberg kritériumok ellenőrzésére a mendeli öröklésmentet mutató variánsok vizsgálata során?

3. MÓDSZEREK

3.1. A VIZSGÁLTAK ÁLTALÁNOS JELLEMZÉSE

1977 és 1979 között 418, 900 és 2500 gramm születési súlyú gyermeket kezeltek a Semmelweis Egyetem I.sz. Nőgyógyászati Klinika Perinatalis Intenzív Centrumában. Közülük 315 (172 lány és 143 fiú) jelentős idegrendszeri, szív-érrendszeri vagy vese szövődmények nélkül hazaadásra került. Azokat választottuk ki, akiknél a kórlapok alapján nem állt fenn anyai hipertonia vagy diabetes mellitus. A vizsgálat időpontjában 19 éves kor körüli 163 lány és 117 fiú számára felkérő levelet küldtek ki a Semmelweis Egyetem I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika munkatársai. Közülük 60 lány és 43 fiú válaszolt. Vizsgálatunkba azokat vontuk be, akiknél az anamnézisben nem szerepelt krónikus betegség, a mentális és a fizikális fejlődés normális volt, nem szedtek orális fogamzásgátló szert. Kizárási kritérium volt a rendszertelen menstruációs ciklus, a hirsutismus, a pajzsmirigy működési zavar, a Cushing-szindróma, a hyperprolactinaemia és a 30kg/m² feletti testtömeg index. Ezeknek az állapotoknak a kizárására standardizált kérdőívet töltöttek ki a résztvevők, laboratóriumi vizsgálatokra és fizikális vizsgálatra került sor. Végül 33 fiatal egyén került kizárássra: 24 nő orális fogamzásgátló szedése, 3 nő és 6 férfi pedig diagnosztizált krónikus betegség miatt. A nőknél a vizsgálatok a menstruációs ciklus korai follicularis szakaszában történtek. Végül 33 kis születési súlyú nőt és 37 kis születési súlyú férfit vontunk be.

A gesztációs kor és a születési súly ismeretében a résztvevőket az adott terhességi kor 5 percentilis értéke alapján két alcsoportra osztottuk: a terhességi korhoz képest kis születési súlyú (ún. small for gestational age, SGA) személyekre (15 nő és 17 férfi), illetve a terhességi kornak megfelelő születési súlyú (ún. appropriate for gestational age, AGA) személyekre (18 nő és 20 férfi).

Az egyetemre járó első- és másodéves hallgatók közül kontroll személyeket (14 nőt és 16 férfit) is bevontunk vizsgálatunkba. Esetükben feltétel volt, hogy egyszeres terhességből, időre (legalább a 38. hétre) születettek legyenek, 2500 gramm feletti születési súllyal.

A kis születési súlyú és a kontroll csoportokban hasonló volt a dohányzók aránya (8/70 vs. 3/30). Az összes résztvevő befejezte a középiskolát. A vizsgálati protokollt az I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika etikai bizottsága 1997-ben jóváhagyta, a résztvevők a vizsgálatban való részvételhez írásban beleegyeztek.

3.2 A VIZSGÁLAT MENETE [Szathmári, 2001]:

12 órás éhezést követően reggel 7.30-kor jelentkeztek a Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján a vizsgált személyek. Ezt követően az egyik könyökvenába branült helyeztek, amelyen keresztül történt a vérvétel az ebben a dolgozatban nem szereplő rutin klinikai paraméterek és hormonszintek meghatározására. A vérvételt követően az ún. rutin laboratóriumi paraméterek meghatározására 2 órán belül sor került. A hormon-meghatározásokra levett vért 3000 g-vel 10 percen át centrifugálva a leválasztott szérumot a meghatározásig -20 °C-on tárolták. A hormonvizsgálatok végzésére a mintavétel után hat héten belül került sor. A kis születési súlyú és a kontroll egyének mintái keverten kerültek be az egyes meghatározási sorozatokba. A vérvételt követően a vizsgált személyek közepsugaras vizeletmintát adtak (reggeli második vizeletminta) a kalcium, foszfát, kreatinin, piridinolin és deoxipiridinolin keresztkötés-ürítés meghatározás céljából. Ezt követően került sor az orális cukorterhelésre 75 gramm glukóz adásával. A vérvételi időpontokban, azaz a 30., 60., 90. és 120. percben a vércukor meghatározása mellett vérvétel történt a szérum DHEA, DHEAS, inzulin és kortizol szintek meghatározására. Az ACTH-független DHEA termelés indirekt indikátoraként a DHEA/kortizol arányt a glukóz beadása előtt és után is meghatároztuk és ennek alapján becsültük a hyperinsulinaemia akut hatását a DHEA termelődésére.

Mindezek mellett oszteodenzitometriás vizsgálat végzésére is sor került.

3.3 CSONTPARAMÉTEREK VIZSGÁLATA (a klinikai jellemzőket a 2. táblázat összegzi):

A szérum oszteokalcin szintet (egészséges referencia tartomány: 5–15 ng/ml) kereskedelmi forgalomban kapható radioimmunoassay kittel mértük (RK-60M 125I-Osteocalcin Kit; Izotópintézet, Magyarország). A szérum 25-OH D-vitamin szintet (egészséges referencia tartomány: 60 – 180 nmol/l) kompetitív fehérjekötési módszerrel, szintén radioimmunoassay alkalmazásával határoztuk meg. A szérum parathormon (PTH) (egészséges referencia tartomány: 1,5–6,5 pmol/l) értékeket luminoassay módszerrel mértük. A vizelet deoxipiridinolin (DPD) koncentráció meghatározására kereskedelmi forgalomban kapható HPLC kitet használtunk (Crosslinks Kit; Bio-Rad, Philadelphia, PA, USA); a DPD szinteket pedig a vizelet kreatininszintekre normalizáltuk (egészséges referencia tartomány: 9,4– 20,0 nmol/mmol (ln értékek 2,24– 3,00)).

2. táblázat Csontanyagcsere és mellékvese működés közötti kapcsolat értékelésében résztvevők adatai

	Nők		Férfiak	
	Kis születési súlyúak (n = 33)	normális születési súlyúak (n = 14)	Kis születési súlyúak (n = 37)	normális születési súlyúak (n = 14)
Életkor	20,1 ± 0,6	20,5 ± 0,8	20,5 ± 0,9	20,2 ± 0,9
Testtömeg-index, kg/m ²	21,9 ± 4,8	21,3 ± 2,5	22,0 ± 2,9	22,0 ± 2,9
Születési súly, gramm	1795 ± 435	3157 ± 379	1832 ± 337	3384 ± 357
Születéskori gesztációs kor, hét: medián (tartomány)	32 (27–36)	39 (38–41)	34 (29–36)	40 (38–41)

Osteodenzitometriás vizsgálatok:

A lumbális gerincen (L1-4 csigolya szintjén), a bal femur nyakon, valamint a nem domináns oldali radius középső részének a területén a csontsűrűséget DEXA vizsgálattal értékeltük (Hologic QDR 4500C; Hologic Waltham, MA, USA). Minőségellenőrzésre megfelelő kontrollok használatával naponta sor került; a pontosság 1%–2% volt. A mérési pontosság in vivo variációs koefficiense (CV) a lumbális gerincen 2% volt, a radius és a combnyak esetében pedig nem haladta meg a 3,0%-ot.

3.4 SZÉNHIDRÁTANYAGCSERE-VIZSGÁLATOK

(A klinikai adatokat a 3. és 4. táblázat összegzi.)

3. táblázat A hyperinsulinaemia és hyperandrogenismus közötti kapcsolat értékelése során vizsgált résztvevők klinikai adatai

	Nők			
	SGA	AGA	összes kis születési súlyú	Kontroll
szám	15	18	33	14
életkor (év)	19,9 ± 0,8	20,2 ± 0,6	20,1 ± 0,6	20,5 ± 0,8
testtömeg-index (kg/m ²)	22,2 ± 5,2	21,5 ± 4,5	21,9 ± 4,8	21,3 ± 2,5
születési súly (g)	1724 ± 386	1853 ± 474	1795 ± 435	3157 ± 379
gestációs kor (hét)	34,5 ± 2,2	29,6 ± 2,4	32,0 ± 3,4	39 ± 1,0
menarche időpontja (év)	12,8 ± 1,2	12,8 ± 1,3	12,8 ± 1,3	12,5 ± 0,8

4. táblázat A hyperinsulinaemia és hyperandrogenismus közötti kapcsolat értékelése során vizsgált résztvevők klinikai adatai

	Férfiak			
	SGA	AGA	összes kis születési súlyú	Kontroll
szám	15	18	33	16
életkor (év)	20,0 ± 0,8	20,8 ± 0,6	20,5 ± 0,9	20,2 ± 0,9
testtömeg-index (kg/m ²)	22,8 ± 3,7	21,4 ± 2,8	22,0 ± 2,9	22,0 ± 2,9
születési súly (g)	1632 ± 226	2002 ± 326	1832 ± 337	3384 ± 357
gesztációs kor (hét)	34,8 ± 1,0	33,6 ± 2,0	34,0 ± 1,8	39,7 ± 1,2

Rövidítések: SGA: small for gestational age (gesztációs korhoz képest kis születési súlyú); AGA: appropriate for gestational age (gesztációs korhoz képest megfelelő születési súlyú);

Glükózsztint- és inzulinsztint-mérés

Kereskedelemben kapható reagensekkel, Hitachi 704 klinikai kémiai automatán határoztuk meg a glükóz-szinteket.

A szérum inzulinsztinteket kereskedelmi forgalomban kapható Abbott reagensekkel IMX automatával határoztuk meg. Az egészséges referenciatartomány éhomi inzulin esetében <15 µNE/ml, az OGTT 60. percében mért inzulin esetében <40µNE/ml.

3.5 HORMONSZINT MEGHATÁROZÁSOK

A kortizol (egészséges referencia tartomány: 0,2 – 0,6 $\mu\text{mol/l}$), a DHEA (egészséges referencia tartomány férfiakban: 6,2 – 40,3 nmol/l , nőkben 6,2 – 36,2 nmol/l) és a DHEAS (egészséges referencia tartomány férfiakban: 4,0 – 12,0 $\mu\text{mol/l}$, nőkben 2,7 – 9,0 $\mu\text{mol/l}$) szinteket direkt radioimmunoassay (RIA) technikával határoztuk meg. A radioimmunoassay esetében laboratóriumunkban előállított igen specifikus antiszérumot használtunk [Fehér és Bodrogi, 1982, Bodrogi és Fehér, 1980, 1981]. Az intra- és az interassay variancia a kortizol esetében 6,5, illetve 10,6%; a DHEA esetében 7,2, illetve 11,3%; míg a DHEAS esetében 7,8, illetve 10% volt.

A tesztoszteron (egészséges referencia tartomány: 10–35 nmol/l férfiaknál és 0,3–3,5 nmol/l nőknél), az ösztradiol (egészséges referencia tartomány: 0,10–0,40 nmol/l férfiaknál és a korai follikuláris fázisban 0,20–1,20 nmol/l nőknél), valamint az androsztendion (egészséges referencia tartomány: 3,4–13,1 nmol/l férfiaknál 4,8–16,8 nmol/l nőknél) szinteket extrakciós radioimmunoassay módszerrel mértük. A radioimmunoassay számára laboratóriumunkban előállított, nagymértékben specifikus antiszérumot használtunk [Fehér és Bodrogi, 1982, Bodrogi és Fehér, 1980, 1981]. A szérum nemi hormon kötő globulin (SHBG) szint meghatározásához kereskedelmi forgalomban kapható radioimmunoassay kitesztet használtunk (DRG Internat., Mountainside, NJ, USA).

3.6 STATISZTIKAI ELEMZÉSEK:

3.6.1 CSONTANYAGCSERE-VIZSGÁLATOK:

A vizsgált csontparaméterek a keresztkötést leszámítva normál eloszlást mutattak; utóbbiakat az eloszlás normalizálása érdekében logaritmizáltuk. Az adatokat átlag \pm szórás formában mutatjuk be. Két paraméter között a kapcsolatot lineáris regresszióval értékeltük.

Ezt követően step-wise regressziós modellel értékeltük a kapcsolatokat. Ebben az oszteokalcin szint vagy a vizelet DPD/kreatinin arány szerepelt függő változóként, míg a születési súly, a testtömeg-index, a kortizol, a DHEAS, a tesztoszteron, az ösztradiol, az SHBG, és a szabad ösztradiol index volt a független változó.

A DHEAS szinteknek megfelelően a résztvevőket kvartilisekbe soroltuk. A kvartilisekbe sorolt személyek adatait ANOVA-val hasonlítottuk össze. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értékeket tekintettük.

3.6.2. HORMONVIZSGÁLATOK

SGA és AGA személyek esetén az OGTT előtt és alatt mért hormonszintek nem különböztek egymástól, értékeiket ezért összesítettük és egységes kis születési súlyú csoportként értékeltük.

A normális adateloszlás érdekében az inzulinkoncentrációkat ($\mu\text{NE/ml}$) logaritmizáltuk. Az OGTT alatt a hormon- és a vércukorszint változását a kezdeti értékhez viszonyítva százalékosan adtuk meg. Az OGTT alatt bekövetkező inzulinválaszt a görbe alatti területtel (AUC_{ins}) jellemeztük. A bazális DHEA/kortizol arányt és az OGTT alatt bekövetkező legkisebb DHEA / legkisebb kortizol arányt kiszámítottuk annak érdekében, hogy a hyperinsulinaemiának a mellékvesekéregben zajló androgén és kortizol útvonalakra gyakorolt akut hatását jellemezni tudjuk.

Az OGTT alatt az analitok változását az egyes csoportokon belül egymintás t-próbával, az egyes csoportok közötti különbséget pedig ANOVA-val értékeltük. A paraméterek közötti összefüggést lineáris regresszióval vizsgáltuk. A szignifikanciaszint 0,05 alatt volt.

3.6.3. HARDY-WEINBERG EQUILIBRIUM VIZSGÁLATOK

Az Atherosclerosis folyóiratból először kigyűjtöttük az 1998 és 2003 májusa között megjelent, a genetikai polimorfizmusok patogenetikai szerepét vizsgáló cikkeket. Ezek

közül azokat a cikkeket választottuk ki, amelyek bi-allélikus, mendeli öröklődésű génpolimorfizmusokat vizsgáltak. További feltétel volt a rendelkezésre álló genotípus eloszlásra vonatkozó adat. A polimorfizmusok adatainak kigyűjtése mellett azt is ellenőriztük, hogy a szerzők számoltak-e HWE-t.

A Hardy-Weinberg szabály alapján várható genotípus eloszlást a párosodási táblával lehet kiszámolni, amelyen a párosodások során keletkezett új génfrekvenciák lehetséges variációit kombináljuk.

Feltételezzük, hogy a szülők genotípusainak frekvenciája:

$$P (=AA)+Q (=AB)+R (=BB) = 1,0,$$

valamint „a” az egyik allél prevalenciája:

$$a=AA+0,5\times AB,$$

és „b” a másik allél prevalenciája:

$$b=BB+0,5\times AB.$$

Ebben a konstellációban a párosodási frekvenciák:

$$P^2+2PQ+2PR+Q^2+2QR+R^2 = (P+Q+R)^2 = 1$$

A lehetséges kombinációk prevalenciája:

$$AA: P^2+0,5PQ+0,5PQ+0,25Q^2 = (P+0,5Q)\times(P+0,5Q) = (a)\times(a) = a^2$$

$$AB: 0,5PQ+PR+0,5PQ+0,5Q^2+0,5QR+PR+0,5RQ = PQ+2PR+0,5Q^2+QR = 2(0,5PQ+PR+0,25Q^2+0,5QR) = 2(P+0,5Q)\times(0,5Q+R) = 2(a)\times(b) = 2ab$$

$$BB: 0,25Q^2+0,5QR+0,5QR+R^2 = (0,5Q+R)\times(0,5Q+R) = (b)\times(b) = b^2$$

$$\text{összesen tehát: } a^2+2ab+b^2=1.$$

A fentiek alapján a genotípus-számítások során a várható genotípus eloszlást a következő képletekkel számoltam ki:

$$AA_{\text{várt}} = ((AA_{\text{mért}}+AB_{\text{mért}}/2)/n)\times((AA_{\text{mért}}+AB_{\text{mért}}/2)/n)\times n,$$

$$BB_{\text{várt}} = ((BB_{\text{mért}}+AB_{\text{mért}}/2)/n)\times((BB_{\text{mért}}+AB_{\text{mért}}/2)/n)\times n,$$

$$AB_{\text{várt}} = n-(AA_{\text{várt}}+BB_{\text{várt}}),$$

ahol $n = AA_{\text{mért}}+AB_{\text{mért}}+BB_{\text{mért}}$, tehát az összes mérés összege.

Második lépésként a várt és a mért genotípus eloszlásokat hasonlítottam össze:

$$x = \frac{(AA_{\text{mért}} - AA_{\text{várt}}) * (AA_{\text{mért}} - AA_{\text{várt}}) / AA_{\text{várt}} + (AB_{\text{mért}} - AB_{\text{várt}}) * (AB_{\text{mért}} - AB_{\text{várt}}) / AB_{\text{várt}} + (BB_{\text{mért}} - BB_{\text{várt}}) * (BB_{\text{mért}} - BB_{\text{várt}}) / BB_{\text{várt}}}{(AA_{\text{mért}} - AA_{\text{várt}}) / AA_{\text{várt}} + (AB_{\text{mért}} - AB_{\text{várt}}) / AB_{\text{várt}} + (BB_{\text{mért}} - BB_{\text{várt}}) / BB_{\text{várt}}}$$

Amennyiben x értéke 3,84-nál magasabb volt (ami a chi-négyzet tesztben az 1-es szabadságfok mellett a $p=0,05$ -ös értéknek felel meg), a különbséget szignifikánsnak fogadtam el.

A chi-négyzet teszten alapuló módszer azonban kis n esetén nem alkalmas a p érték pontos meghatározására, ezért azon SNP-k esetén, ahol a különbséget szignifikánsnak találtam, a p értékét az Arlequin szoftware-vel [Excoffier és mtai, 2005] számoltam ki, amely a számításhoz a Guo és Thomson által kidolgozott módszert [1992] használja. Ez a Fisher-teszt analógja, azonban a 2×2 -es kontingencia táblát egy tetszőleges számú sorból álló hármaskontingenciatáblára egészítették ki. A módszer kis esetszám esetén is alkalmas a Hardy-Weinberg egyensúlytól való eltérés pontos mérésére.

4. EREDMÉNYEK

4.1. MELLÉKVESE, SZÜLETÉSI SÚLY ÉS CSONTMARKEREK

Nőkben az oszteokalcin és a születési súly fordítottan arányos volt egymással ($y = 23,6 - 0,0051x$, $r = -0,54$, $p < 0,01$).

Egyenes kapcsolatot mutattunk ki a DHEAS és az oszteokalcin szintek ($y = 7,33 + 0,95x$, $r = 0,34$, $p < 0,05$), illetve a DHEAS és vizelet DPD kiválasztás ($y = 2,42 + 0,059x$, $r = 0,38$, $p < 0,02$) között.

A step-wise regressziós elemzés során a DHEAS és az oszteokalcin közötti kapcsolat továbbra is szignifikáns marad. A születési súly és a szabad ösztradiol index az oszteokalcinnal fordítottan volt arányos (5. táblázat).

DHEAS és vizelet DPD exkréció közötti kapcsolat szignifikáns maradt a step-wise regressziós modellben; egyéb tényezőknek azonban nem volt független hatása a DPD kiválasztására. A kortizol és a BMD értékek nem függtek össze a csontanyagcsere egyetlen markerével sem.

Férfiakban a lineáris regressziós elemzések alapján a születési súly és az oszteokalcin fordítottan arányos ($y = 31,9 - 0,0055x$, $r = -0,45$, $p < 0,01$), csakúgy, mint a születési súly és a vizelet DPD exkréció ($y = 33,9 - 0,0054x$, $p < 0,01$). A step-wise regressziós elemzés során (4. táblázat) a DHEAS és az oszteokalcin, illetve a születési súly és az oszteokalcin közötti fordított összefüggés szignifikáns maradt, míg a DHEAS és a vizelet DPD exkréció közötti kapcsolat nem. A vizsgált személyek életkora és SHBG szintje szignifikáns független hatást gyakorolt a DPD exkrécióra.

A kortizol vagy a BMD értékek férfiakban sem függtek össze a csontanyagcsere jellemző paraméterekkel.

A vizsgált személyeket ezt követően DHEAS szintjük alapján kvartilisekbe osztottuk és az egyes kvartilisekbe került személyek antropometriai paramétereit, BMD értékeit, hormonszintjeit, illetve a csontanyagcsere egyéb paramétereit hasonlítottuk össze. A nőknél kapott eredményeket az 6. és 7. táblázat összegzi. A BMD értékek,

illetve a PTH, és 25OHD szintek a kvartilisek között nem különböztek. Az E és a T szintek esetében sem észleltünk különbséget. Az AD-szintek magasabbak voltak a harmadik és a negyedik kvartilisben, mint az első kvartilisben. Az oszteokalcin és DPD szintek is nagyobbak voltak a negyedik kvartilisben, mint a legkisebb kvartilisben.

A férfiaknál mért eredményeket a 8. és 9. táblázat összegzi. A vizsgálati alanyoknál a kvartilisek nem függtek össze a születési súllyal vagy bármely egyéb laboratóriumi paraméterrel. A BMD, PTH, és 25OHD értékek esetében sem volt különbség az egyes kvartilisek között – hasonlóképpen az átlagos E, AD, T, és SHBG szintekhez. Az oszteokalcin szint viszont szignifikánsan kisebb volt a negyedik kvartilisbe tartozóknál, mint a legkisebb kvartilisben.

5. táblázat Egészséges, kis és normális születési súllyal született fiatal férfiakban és nőkben a csontforgalmat befolyásoló tényezők.

Független változó	Regressziós koefficiens	<i>t</i> érték	<i>p</i> érték	korrigált r^2
Nők (<i>n</i> = 47)				
Függő változó: osteocalcin				
Születési súly - 0,0046	-3,37	0,002	0,45	0,45
DHEAS	0,99	2,12	0,04	
Ösztradiol/SHBG	-233,5	-2,57	0,02	
Függő változó: vizelet DPD exkréción				
DHEAS	0,062	2,65	0,01	0,12
Férfiak (<i>n</i> = 65)				
Függő változó: osteocalcin				
Születési súly	-0,0045	-3,42	0,001	0,36
DHEAS	-1,078	-2,87	0,006	
Függő változó: vizelet DPD exkréción				
Életkor	-0,132	-2,82	0,007	0,20
SHBG	0,015	2,05	0,04	

6. táblázat Csontsűrűség értékek, csontforgalom különböző születési súlyú fiatal nőkben

DHEAS szintek	1. kvartilis	2. kvartilis	3. kvartilis	4. kvartilis
Átlag (tartomány) ($\mu\text{mol/l}$)	4,7 (4,00– 5,31)	6,3 (5,31– 6,90)	7,7 (6,91– 8,20)	10,9 (8,21–12,80)
	($n = 10$)	($n = 11$)	($n = 12$)	($n = 12$)
Születési súly (g)	2639 \pm 634	2456 \pm 962	1896 \pm 530 ^a	1913 \pm 574 ^a
Testsúly (kg)	56 \pm 9	55 \pm 9	58 \pm 11	64 \pm 14
Testmagasság (cm)	167 \pm 7,7	165 \pm 7,7	163 \pm 6,5	165 \pm 7,5
Csontsűrűség értékek (g/cm^2)				
L1–4	1,02 \pm 0,14	0,98 \pm 0,08	1,02 \pm 0,12	0,98 \pm 0,10
Combnyak	0,87 \pm 0,14	0,85 \pm 0,09	0,83 \pm 0,10	0,89 \pm 0,09
Radius midshaft	0,62 \pm 0,02	0,61 \pm 0,04	0,60 \pm 0,03	0,61 \pm 0,05
Csontforgalom paraméterei				
Oszteokalcin (ng/ml)	11,5 \pm 7,5	15,0 \pm 5,7	12,1 \pm 4,9	18,7 \pm 6,7 ^a
Log DPD/kreatinin (log nmol/mmol)	2,77 \pm 0,27	2,77 \pm 0,43	2,83 \pm 0,30	3,13 \pm 0,34 ^a

7. táblázat Hormonszintek különböző születési súlyú fiatal nőkben

Hormonszintek				
Tesztoszteron (nmol/l)	2,6 ± 0,4	2,7 ± 0,7	3,0 ± 0,4	3,0 ± 0,7
Esztradiol (nmol/l)	0,33 ± 0,14	0,27 ± 0,11	0,37 ± 0,09	0,31 ± 0,13
Androsztendion (nmol/l)	5,1 ± 2,2	6,9 ± 2,0	8,9 ± 2,4 ^a	8,9 ± 3,0 ^a
SHBG (nmol/l)	41,2 ± 17,6	31,4 ± 11,0	30,8 ± 12,8	25,4 ± 12,8
Parathormon (pmol/l)	2,7 ± 1,6	2,4 ± 0,6	3,3 ± 1,5	3,0 ± 1,7
25-OH D- vitamin (nmol/l)	150 ± 87	161 ± 72	125 ± 53	141 ± 60

^a Szignifikánsan különbözik a DHEAS 1. kvartilisában mért értékektől

8. táblázat Csontsűrűség értékek, csontforgalom különböző születési súlyú fiatal férfiakban

DHEAS szintek	1. kvartilis	2. kvartilis	3. kvartilis	4. kvartilis
Átlag (tartomány) ($\mu\text{mol/l}$)	6,0 (4,60– 7,70)	8,4 (7,71– 8,90)	10,0 (8,91–10,70)	12,8 (10,71– 14,20)
	($n = 13$)	($n = 15$)	($n = 14$)	($n = 16$)
Születési súly (g)	2293 \pm 682	2107 \pm 857	2089 \pm 645	2937 \pm 804
Testsúly (kg)	65 \pm 8	69 \pm 14	67 \pm 11	70 \pm 13
Testmagasság (cm)	175 \pm 7,5	176 \pm 8,5	175 \pm 7,9	176 \pm 7,4
Csontsűrűség értékek (g/cm^2)				
L1–4	0,98 \pm 0,10	0,95 \pm 0,10	0,99 \pm 0,11	1,00 \pm 0,09
Combnyak	0,93 \pm 0,11	0,88 \pm 0,11	0,87 \pm 0,11	0,89 \pm 0,10
Radius midshaft	0,69 \pm 0,05	0,69 \pm 0,05	0,70 \pm 0,04	0,69 \pm 0,07
Csontforgalom paraméterei				
Oszteokalcin (ng/ml)	24,1 \pm 10,2	20,7 \pm 7,6	20,1 \pm 8,6	15,7 \pm 6,5 ^a
Log DPD/kreatinin (log nmol/mmol)	3,24 \pm 0,41	3,04 \pm 0,56	3,01 \pm 0,41	2,82 \pm 0,70

^a Szignifikánsan különbözik a DHEAS 1. kvartilisában mért értékektől

9. táblázat Hormonszintek különböző születési súlyú fiatal férfiakban

Hormonszintek				
Tesztoszteron (nmol/l)	16,6±5,0	17,5±4,6	17,0±5,9	17,2±4,0
Ösztradiol (nmol/l)	0,18±0,05	0,19±0,04	0,18±0,04	0,20±0,06
Androsztendion (nmol/l)	6,7 ± 1,8	8,6 ± 3,4	7,4 ± 1,9	7,7 ± 3,0
SHBG (nmol/l)	21,5±13,1	18,5±7,6	16,4±9,2	15,7±5,5
Parathormon (pmol/l)	2,7±1,6	2,5±2,0	2,4±1,3	2,7±1,9
25-OH D- vitamin (nmol/l)	109±77	152±65	160±64	154±84

4.2. HYPERINSULINAEMIA ÉS HYPERANDROGENISMUS

A 2. ábra a DHEA és a DHEAS értékek százalékos változását mutatja OGTT alatt kis születési súlyú és kontroll személyeknél. Férfiakban a DHEA szintek már az OGTT 30. percére csökkentek születési súlytól függetlenül. Ezt követően minden egyes időpontban a bazális értékekhez képest kisebb szinteket mértünk. A legkisebb DHEA szintet kis születési súlyú férfiakban a 120., kontroll férfiakban a 90. percen mértük. Bár a DHEA-szintek csökkenése minden egyes időpontban kis születési súlyú férfiaknál nagyobb mértékű volt a kontroll férfiaknál mért csökkenéshez képest, a két csoport közötti különbség egyik időpontban sem volt szignifikáns. A DHEAS szintek OGTT alatt nem változtak férfiakban.

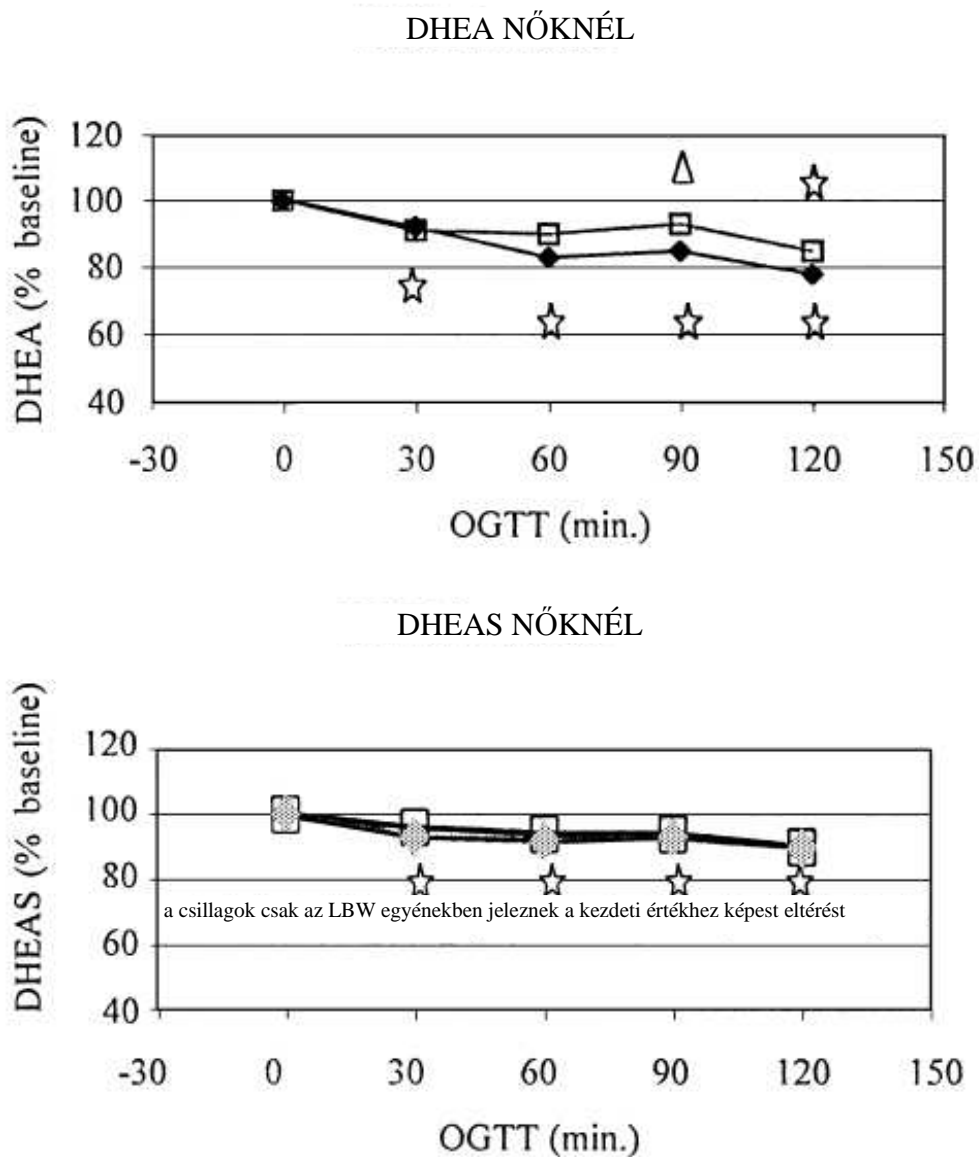
A kis születési súlyú nőkben is csökkentek a DHEA-szintek az OGTT 30. percére; ezt követően a DHEA szintek tovább mérséklődtek és minden egyes időpontban a bazális értékhez képest kisebb értékeket mértünk. Kontroll nőkben a DHEA szintek a bazális értékhez képest csak az OGTT 120. percében lettek kisebbek. Kis születési súlyú nőkben a DHEAS szintek a 30. perctől kezdve csökkentek a bazális érték alá, a maximális DHEAS-szint csökkenés azonban csupán 9% volt. A kontroll nőkben a DHEAS nem változott az OGTT alatt.

A 10. és 11. táblázat a vércukor, az inzulin, a kortizol szintek maximális megváltozását mutatja az orális glükózterhelés (OGTT) teszt alatt. A táblázat tartalmazza a bazális DHEA/kortizol arány és az OGTT alatt mért legkisebb DHEA/legkisebb kortizol arány értékét is.

A bazális vércukor, inzulin, és kortizol szintek, valamint az OGTT alatt bekövetkező maximális vércukor- és inzulinszint-emelkedés független volt a születési súlytól és a nemtől. OGTT alatt a kortizolszint csökkenése független volt a születési súlytól, férfiaknál kissé meghaladta a nőkben mért értékeket. A kiinduláskori DHEA/kortizol szint nem különbözött férfiakban és nőkben, illetve kis születési súlyú és kontroll személyek között. A legkisebb DHEA/legkisebb kortizol szintek aránya OGTT alatt szignifikánsan nagyobbak voltak az OGTT előtt mérteknél kis születési súlyú és kontroll személyeknél egyaránt.

A szérumban a kortizol és a DHEA szintek nőkben és férfiakban szorosan összefüggtek ($r = 0,42, p < 0,01$, ill. $r = 0,50, p < 0,01$). A bazális kortizol és a DHEAS szintek esetében nem találtunk összefüggést. A vércukorszintek változása független volt a DHEA OGTT alatti változásától.

Nőknél az OGTT alatti legkisebb DHEA/legkisebb kortizol arány összefüggött az OGTT alatti maximális inzulinválasszal ($r = 0,45, p < 0,05$) és az AUC_{ins} értékével ($r = 0,48, p < 0,05$) (3. ábra). Férfiaknál nem figyeltük meg ezt az összefüggést.

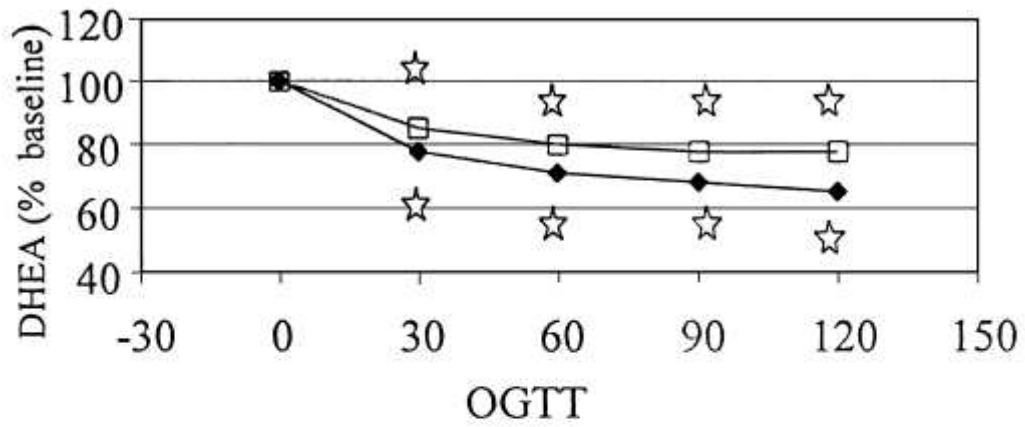


△ szignifikánsan különbözik az LBW és kontroll egyének között

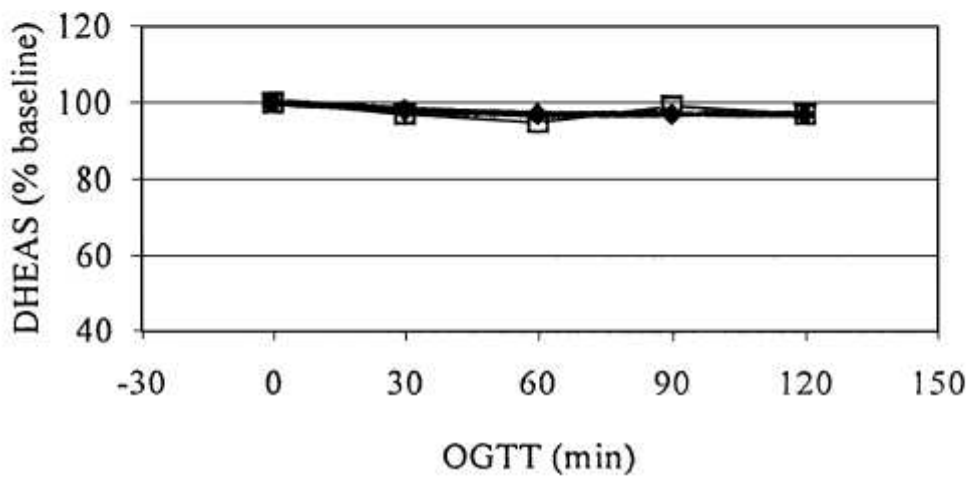
☆ szignifikánsan különbözik a kiindulási értékhez képest

2. ábra. Szérum dehidroepiandrosteron és szulfát (DHEA és DHEAS) szintek orális glükóz tolerancia teszt alatt alacsony születési súlyú (fekete négyszög) és normál születési súlyú (üres négyzet) nőkben.

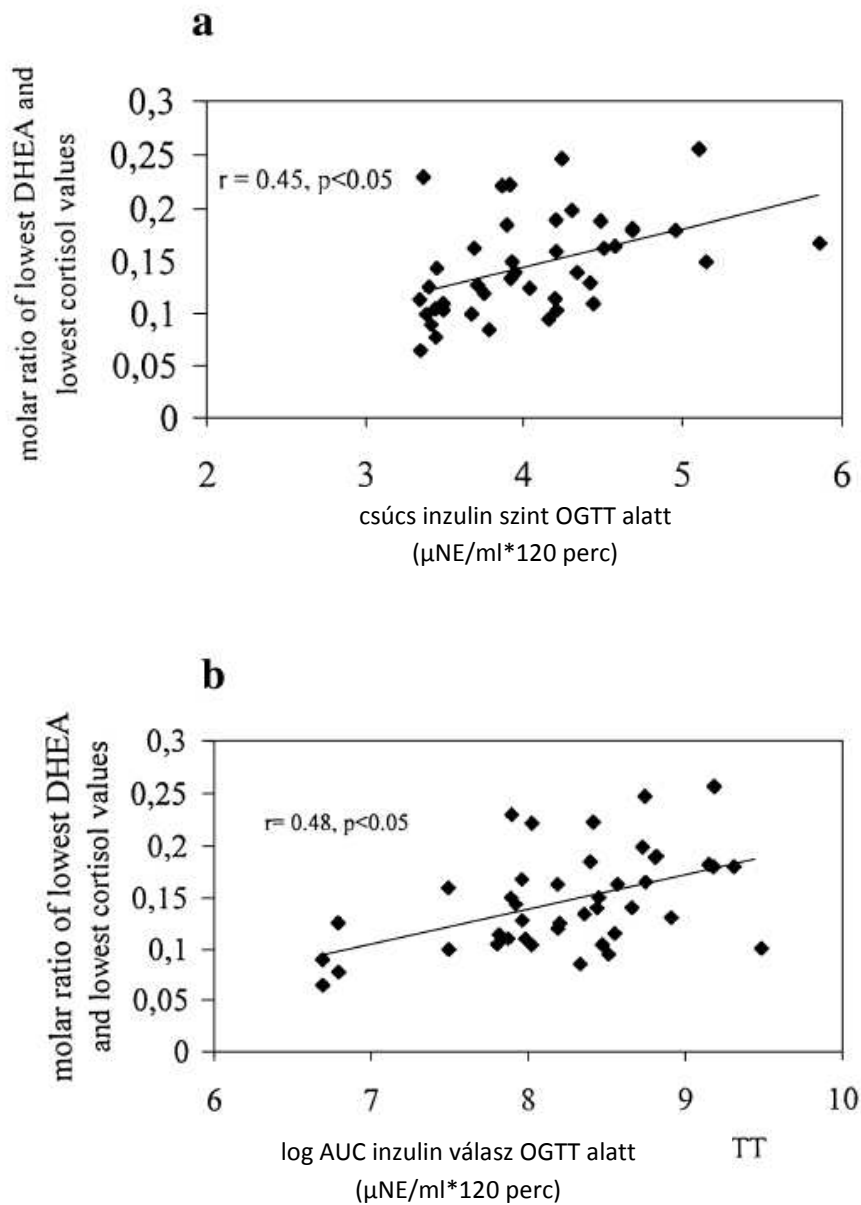
DHEA FÉRFIAKNÁL



DHEAS FÉRFIAKNÁL



3. ábra. Szérum dehidroepiandroszteron és szulfát (DHEA és DHEAS) szintek alacsony születési súlyú (fekete négyzög) és normál születési súlyú (üres négyzet) férfiakban.



4. ábra A legalacsonyabb dehidroepiandroszteron (DHEA) és kortizol értékek moláris aránya és orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) alatt a csúcs inzulinszintek (a) és az inzulinválasz (b) közötti kapcsolat a vizsgált nőkben

10. táblázat A vércukor, az inzulin arány orális glükózterhelés (OGTT) teszt alatt egészséges kis születési súlyú (kis születési súlyú) és normális születési súly (kontroll) fiatal férfiakban és nőkben

	kis születési súlyú nők	kontroll nők	kis születési súlyú férfiak	kontroll férfiak
Szám	33	14	37	16
Kezdeti vércukorszint (mmol/l)	4,5 ± 0,5	4,7 ± 0,8	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,5
Legmagasabb vércukorszint OGTT alatt / kezdeti vércukorszint	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,3
Kezdeti inzulin log érték	2,15 ± 0,55	2,11 ± 0,36	1,84 ± 0,54	1,82 ± 0,30
Legmagasabb log inzulin OGTT alatt / kezdeti log inzulin	2,00 ± 0,70	1,91 ± 0,32	1,75 ± 0,52	1,91 ± 0,37

11. táblázat A kortizol szintek és a dehidroepiandroszteron (DHEA)/kortizol arány orális glükózterhelés (OGTT) teszt alatt egészséges kis születési súlyú (kis születési súlyú) és normális születési súly (kontroll) fiatal férfiakban és nőkben

Kezdeti DHEA (nmol/l)	33,6 ± 13,1*	23,6 ± 8,7	29,1 ± 9,7	31,2 ± 8,0
Legkisebb DHEA OGTT alatt (mmol/l)	23,7 ± 9,9	19,8 ± 6,0	18,6 ± 7,5	22,0 ± 6,6
kezdeti kortizol szint (µmol/l)	0,25 ± 0,07*	0,20 ± 0,07	0,26 ± 0,07*	0,22 ± 0,06
Legkisebb kortizol OGTT alatt (µmol/l)	0,14 ± 0,05	0,13 ± 0,06	0,12 ± 0,04	0,12 ± 0,04
Legkisebb kortizol OGTT alatt (µmol/l) / kezdeti log inzulin	0,61 ± 0,16	0,64 ± 0,27	0,52 ± 0,11	0,57 ± 0,28
Kezdeti DHEA/kortizol arány	0,137 ± 0,053	0,124 ± 0,063	0,117 ± 0,038	0,134 ± 0,023
Lekisebb DHEA OGTT alatt / legkisebb kortizol OGTT alatt	0,157 ± 0,057§	0,145 ± 0,035>	0,164 ± 0,081§	0,192 ± 0,085\$

*szignifikánsan ($p < 0,05$) eltérő a kontrollhoz képest; § szignifikánsan ($p < 0,01$) eltérő a bazális értékhez képest; \$ szignifikánsan ($p < 0,01$) eltérő a bazális értékhez képest a teljes csoportban

4.3 HARDY-WEINBERG EQUILIBRIUM ELLENŐRZÉSE AZ ATHEROSCLEROSIS FOLYÓIRATBAN

Munkánk során 134 közleményből 503 genotípus megoszlást értékeltünk újra. A közlemények közül 93-ban (69%) került sor a HWE ellenőrzésére. Számításaink szerint 36 közleményből 45 genotípus nem teljesítette a HW kritériumokat (12. táblázat). A HW kritériumoktól való eltérést azonban csupán nyolc esetben (hat cikkben) jelezték a szerzők; 30 közleményben nem. A 30, HWE-eltérést nem jelző közleményből egyébként 19-nél a szerzők állítása szerint sor került a számításokra

12. táblázat Genotípusok, amelyek nem teljesítik a Hardy-Weinberg feltételt, az „Atherosclerosis“-ban 1998 és 2003 között megjelent cikkekben

Közlemény	SNP	Alanyok	Közölt genotípus eloszlás			Újraszámolt várt eloszlás			HWE p érték
			AA	AB	BB	AA	AB	BB	
Ye és mtsai.	APO B	kontrollok	94	4	2	92	8	0	0,005
Tamminen és mtsai.	CETP	asszociációs vizsgálat	173	70	17	166	83	10	0,020
Herrmann és mtsai.	PON Glu/Arg	kontrollok	362	265	74	349	291	61	0,016
Galinsky és mtsai.	ACE I/D	kontrollok	46	80	72	37	97	63	0,011
Iwai és mtsai.	PAF 4G/5G	betegek	22	37	38	17	47	33	0,037
Ou és mtsai.	MTHFR	betegek	61	84	69	50	107	58	0,001
Mackness és mtsai.	PON1 55	betegek	93	134	25	102	117	34	0,034
Humphries és mtsai.	stromelysin-1 5A:6A	asszociációs vizsgálat	46	204	121	59	178	134	0,010

Verhoeff és mtsai.	MTHFR	kontrollok	38	105	129	30	121	121	0,041
Ferrieres és mtsai.	ACE I/D	asszociációs vizsgálat	136	151	70	125	172	59	0,018
Kee és mtsai.	Apo A1 Pst	kontrollok	66	5	4	63	12	1	0,000
		kontrollok	555	74	7	551	82	3	0,022
Gardemann és mtsai.	AGT 235 M/	betegek	319	582	157	352	517	190	0,000
		betegek	141	244	68	153	221	80	0,027
Yamada és mtsai.	5-HT 2AR T102C	betegek	62	150	43	74	127	55	0,007
Fowkes és mtsai.	MTHFR	kontrollok	21	147	132	30	129	141	0,023
Yamada és mtsai.	PAF	betegek	512	310	28	523	287	39	0,025
Friedlander és mtsai.	APO B SP 27/24	asszociációs vizsgálat	104	80	4	110	67	10	0,013
	APO B SP T2488 (XbaI)	asszociációs vizsgálat	15	107	88	22	92	95	0,030
Hegele és mtsai.	CYP7 A- 278C	asszociációs vizsgálat	286	269	39	298	246	51	0,026
Brousseau és mtsai.	ABC-T1 G596A	betegek	454	484	76	478	437	100	0,000
	ABC-T1 G3456 C	kontrollok	965	43	5	961	52	1	0,000
Zee és mtsai.	CD14 C- 260T	betegek	98	215	74	109	193	85	0,029
Wu és mtsai.	CETP G i. 1 A	asszociációs vizsgálat	63	159	52	74	137	63	0,012

Thamer és mtsai.	ACE I/D	asszociációs vizsgálat	81	218	87	94	193	100	0,012
Yamakawa és mtsai.	HL 514 C/T	asszociációs vizsgálat	57	69	48	48	87	39	0,008
Wang és mtsai.	CYP1A1	asszociációs vizsgálat	562	124	15	555	137	8	0,021
Zito és mtsai.	F12 C26T	betegek	239	150	52	224	181	37	0,000
		kontrollok	553	354	83	538	383	68	0,015
Renner és mtsai.	ACE I/D	betegek	122	234	166	109	259	153	0,031
Gugl és mtsai.	Fracalkine R CX3CR1	kontrollok	268	210	25	277	193	34	0,047
Weisberg és mtsai.	B-HMTFR R/Q	kontrollok	74	35	13	69	46	8	0,013
Hoy és mtsai.	MPO G- 129A	betegek	83	8	2	81	11	0	0,040
			94	9	2	92	12	0	0,043
		kontrollok	394	51	5	391	57	2	0,043
Horinek és mtsai.	APO AV T- 1131 C	kontrollok	2164	355	40	2142	398	18	0,000
Abuzeid és mtsai.	LP-ass. PI A2 Ala 379 Val	kontrollok	121	61	16	116	71	11	0,046

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. MELLÉKVESE ÉS CSONTANYAGCSERE

A korábbi adatok ellentmondásosak voltak azzal kapcsolatban, hogy a születési súly és a felnőttkori csontanyagcsere között fennáll-e kapcsolat [Cooper C és mtsai, 1995 és 1997, Fewtrell és mtsai, 1999]. Szathmári és mtsai. korábban [2000] arról számolt be, hogy a csontanyagcsere kis születési súlyú fiatal férfiakban fokozott. Jelen a vizsgálatunk egyértelműen igazolta, hogy ez a jelenség fiatal kis születési súlyú nőkben is kimutatható.

A születési súly, pontosabban az intrauterin környezet jelentőségét Antoniades és mtsai [2003] is kimutatták 4008 ikerpár bevonásával. Elemzésük célja nőknél az osteoporosis, a porckopás és a születési súly közötti kapcsolat értékelése volt. Kiderült, hogy az átlagosan 47,5 éves nőkben a gerinc és a csípő, valamint a combcsontnyak területén mért csontsűrűség és a születési súly között szoros kapcsolat állt fenn (igaz, a csonttritkulás kockázata nem függött a születési súlytól). A szerzők szerint a kapcsolat hátterében nem genetikai tényezők, hanem olyan intrauterin faktorok állhatnak, mint a gesztációs kor, az anyai dohányzás vagy a táplálkozás minősége. Ezt a lehetőséget más munkacsoportok is felvetették [Cooper és mtsai, 2006].

Megfigyeléseink ismertetése óta közel tíz esztendő telt el. Azóta a témában több vizsgálat történt. Velünk megegyezően a születési súly jelentőségére utalnak a Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults vizsgálat eredményei is [Hovi és mtsai, 2009]. Ennek egyik megfigyelése volt, hogy a 144, átlagosan a 29. gesztációs héten született volt koraszülöttek esetében fiatal felnőttkorban a lumbális csigolyák, illetve a femur nyak területén mért csontsűrűség-értéke (Z-score) kisebb az egészséges születési súlyú kontrollhoz képest. Smith és mtsai [2011] mi vizsgálatunkhoz hasonló korú (átlagosan 23 éves) nagyon kis születési súllyal, illetve normál súllyal született személynél mutatta ki, hogy a nagyon kis születési súlyú csoportban a csontsűrűség a lumbális gerincen 5,7%-kal, a femur nyakon 8,6%-kal kisebb a kontrollhoz képest. Ezzel összhangban a vizelettel történő N-terminalis kollagén telopeptid nagyobb volt VLBW egyénekénél.

Vannak azonban eredményeinknek ellentmondó megfigyelések is. Frost és mtsai [2013] egy dán iker-regiszterből 153 olyan egyetűjű ikerpárt válogattak le, akiknél a pár két tagjának a születési súlya nagymértékben eltérő volt. A szérumban a D-vitaminszint, a csont-turnover laboratóriumi markerek, valamint a femur nyakon, a lumbális gerincen és a teljes testen mért csontsűrűség tekintetében a születési súlynak semmilyen hatását nem észlelték, ha azokat a felnőttkori testmagasságra korrigálták. (Utóbbi azért volt fontos, mert a kisebb születési súlyú gyermekek felnőttkori testmagassága elmaradt a normális születési súlyú testvérétől.) Frost és mtsai és a mi eredményeink közötti eltérés egyik magyarázata az lehet, hogy a vizsgálatunkban résztvevő személyek döntő hányada koraszülött volt – szemben az ikervizsgálatban szereplőkkel, akik terminusra jöttek világra. Frost és mtsai vizsgálatának eredménye felveti annak a lehetőségét is, hogy a vizsgálatunk során észlelt különbség háttérben is egy olyan faktor áll, ami a születési súlytól független volt, de mi figyelmen kívül hagytuk – annak ellenére, hogy az adatrögzítés során a lehető legrészletesebb anamnézis felvételére törekedtünk. Ilyen tényező lehet a korai életszakaszban a gyermeket körülvevő környezet (az alacsony társadalmi osztály, rosszabb szociális körülmények egyaránt hajlamosítanak koraszülésre).

Crandall és mtsai [2013] az Egyesült Államokban 729 középkorú személynél vetették össze az antropometriai paramétereket, életmódbeli szokásokat, illetve a gyermekkori társadalmi és gazdasági státuszt a csontanyagcserevel és a csontsűrűséggel. Az átlagosan 57 éves résztvevők közül azoknál, akik gyermekkorukban jobb körülmények között éltek, a lumbális csontsűrűség 0,27 SD-vel nagyobb volt a legrosszabb körülmények között élőkhez képest. (Az érettségi meglétének hasonló hatása volt a csontsűrűségre. A vizsgálatunkban részt vevő személyek túlnyomó hányadának azonban volt érettségije, így ez nem állhatott a különbség háttérben). Brennan és mtsai [2011] nyolc vizsgálat metaanalízise alapján szintén a szocioökonómiai státusz jelentőségére mutattak rá.

A születési súly és a csontanyagcsere közötti kapcsolat mellett vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a kis születési súlyú populációban a csontanyagcsere és a mellékveseműködés összefügghet egymással. Szathmári és mtsai korábbi [2000 és 2001] megfigyelései szerint fiatal felnőtt kis születési súlyú személyeknél nemtől függetlenül nő a kortizolszint, míg a DHEAS szint emelkedése a fiatal felnőtt kis születési súlyú

nőkre jellemző. Adataink alapján a születési súly fordítottan, míg a DHEAS szintek egyenesen arányosan függnék össze az oszteokalcin szintekkel nőkben. Ezek a paraméterek a szabad ösztradiol indexszel együtt a szérumban oszteokalcin szintek variabilitásáért közel 50%-ban (korrigált $r^2 = 0,45$) a felelősek. A DHEAS és az oszteokalcin közötti kapcsolat a születési súlyra való korrekciót követően is szignifikáns maradt. Hasonló kapcsolatot találtunk a DHEAS és a DPD exkréciója között. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a DHEAS fiatal felnőtt nőknél emelheti az oszteoblaszt és az oszteoklaszt aktivitást, illetve, hogy ez a hatás független a születési súlytól.

Korábbi adatok alapján az endogén androgének fokozzák a trabekuláris csontokban a csontanyagcserét [Beneton és mtsai, 1991]. A DHEAS hatásai és az androgének csontanyagcseréje gyakorolt hatásai hasonlóak, ami arra utal, hogy a DHEAS döntően androgén aktivitással rendelkezik fogamzóképes korú nőkben. (Megjegyzendő, hogy az ösztradiol nőkben a DHEAS-sal ellentétes hatású az oszteokalcin és az ösztradiol között kimutatott fordított összefüggés alapján).

Férfiakban a születési súly és a DHEAS szintek együttesen a szérumban oszteokalcin szintek esetében észlelt variabilitás több mint harmadáért (korrigált $r^2 = 0,36$) a felelősek. Érdekes módon a DHEAS és az oszteokalcin szintek között fordított arányosságot figyeltünk meg – azaz a kapcsolat iránya pontosan az ellenkezője annak, amit nőknél észleltünk. Ennek alapján a DHEAS ösztrogénszerű hatást fejt ki férfiakban. Több adat bizonyítja, hogy az androgének mellett ösztrogénekre is szükség van férfiaknál a csontozat gyarapodásához és a csontállomány fenntartásához. Öröklött ösztrogénrezisztenciában [Smith és mtsai, 1994] vagy aromatáz hiányban [Morishima és mtsai, 1995] szenvedő férfiaknál az ösztrogénhiány fokozott csontanyagcserével és osteopeniával járt. Ez alapján indokolt feltételezni, hogy egy ösztrogénszerű hormon csökkentheti a csontanyagcsere intenzitását férfiakban.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy bár a DHEAS szintet befolyásolja a születési súly (legalábbis a nőknél), a DHEAS-nak mindkét nemben hatása lehet a csont homeosztázisra. Mindazonáltal a DHEAS és a csontanyagcsere közötti kapcsolat iránya férfiaknál, illetve fogamzóképes nőknél eltérő irányú. A diszkrepancia egyik magyarázata az lehet, hogy a DHEA(S) metabolitok hatása nagymértékben függ a hormonális környezettől. A DHEAS önmagában valószínűleg nem aktív, azonban

androgén- és ösztrogénhatású vegyületekké alakul a szervezetben [Ebeling és Koivisto, 1994].

Ezeknek a hormonoknak a független és potenciálisan additív hatása androgén- vagy ösztrogéndús környezetben nyilvánvalóan eltér. Az androgén metabolitok hatása fogamzóképes és ösztrogénhiányos nőkben jelentkezik, míg normális tesztoszteronszintű férfiakban elhanyagolható. Bonofiglio és mtsai [2004] ezzel összhangban szoros összefüggést találtak pubertáskor előtti lányok esetében a DHEA-szintek és a BMD értékek között.

A DHEAS ösztrogénszerű metabolitjai mindkét nemben kifejthetnek hatásokat. Az 5-androsztén-3beta-17beta-diol (ADIOL) gyenge ösztrogén, ami az ösztrogénreceptorokhoz képes kötődni, Az ADIOL leszoríthatja az aktívabb ösztradiolt az ösztrogénreceptorokról, ezért fogamzóképes nőknél – akiknél magas az ösztrogénszint – dominánsan antiösztrogén hatású. Az ADIOL ezzel szemben férfiaknál ösztrogénszerű hatást fejthet ki, mivel – az ösztradiolnál jóval kisebb mértékben ugyan – de aktiválhatja a szabad ösztrogén receptorokat.

A DHEAS metabolitok androgén- és ösztrogénszerű hatásai a változókor utáni életszakaszban, nőknél egyidejűleg is fennállhatnak [Labrie és mtsai, 1997, Morales és mtsai, 1998]. Cormier összefoglaló közleményében [2001] rámutatott: ha posztmenopauzás nőknek fél – 1 éven át napi szupplementáció révén adták a DHEA-t, kismértékben pozitív csont hatás (csökkent csontreszorpció és fokozott csontépülés) jelentkezett akkor, ha a a szérumban DHEA szint a fiatalkori értékekhez közelített. Exogén DHEA hatására az ösztrogénszerű tulajdonságoknak köszönhetően csökkent a csontfelszívódás üteme, miközben az androgénszerű tulajdonságok eredményeként fokozódott az oszteoblaszt aktivitás. A DAWN vizsgálat azt is kimutatta, hogy DHEA adása esetén nőtt egyes területeken a csontsűrűség [von Mühlen és mtsai, 2008]. Egy éven át napi 50 mg DHEA-t adtak 225 egészséges, 55 és 85 éves kor közötti személynek. Nőknél a tesztoszteron, az ösztradiol és az inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1) szintek emelkedtek, illetve a szérumban C-terminalis 1-es típusú kollagén telopeptid szintje csökkent DHEA hatására. A vizsgálat végére nőknél a lumbális gerincen a csontsűrűség nőtt. Férfiaknál a laboratóriumi paramétereket, illetve a csontsűrűséget sem befolyásolta a DHEA-kezelés.

Gordon és mtsai [1999] hasonló eredményekről számoltak be anorexiás lányoknál. Nozaki és mtsai [2004] fordított arányosságot mutattak ki a szérumban DHEAS szintek és a vizelet DPD szintek között oophorectomizált nőkben.

Ezeket a megfigyeléseket és eredményeket nemrégiben cáfolták: Az exogén DHEA hatását (amit egy időben az ifjúság hormonjaként is aposztrofáltak) Elraiyah és mtsai [2014] szisztematikus irodalomkutatásuk és adatelemzésük során 23 randomizált klinikai vizsgálat alapján 1188 nő adatát értékelték. Összességében a DHEA adás nem befolyásolta a nemi funkciókat, a cukor- és zsírsanyagcserét, illetve a csontsűrűséget posztmenopauzában. Ez több lehetőséget vet fel: (1) a vizsgálat során esetünkben észlelt DHEA, vagy DHEAS – csontforgalom közötti kapcsolat a csontsűrűséget nem befolyásolja; (2) az általunk kimutatott kapcsolat idős korban eltűnik / postmenopausában levő nők esetében tett megfigyelések nem vonatkoztathatók az alacsony születési súlyú fertilis korban levő nőkre; (3) a DHEAS – csontforgalom közötti összefüggés nem a DHEAS, hanem egyéb tényező (pl. más mellékvesehormonszint eltérés) eredménye. (Utóbbi lehetőséget nem támogatja, hogy vizsgálatunkban a kis születési súlyú nőknél és férfiaknál nem találtunk semmilyen kapcsolatot a mérsékelten emelkedett kortizolszint és a csontanyagcserét jellemző paraméterek között); (4) esetleg más a kapcsolat jellege, ha a DHEA(S) szint a kornak megfelelő, a népességre jellemző tartományban van és ilyenkor történik a pótlás.

Hasonlóképp, Davies és mtsai [2011] szisztematikus irodalomkutatásuk során egyéb domének (általános jóllét, lipidprofil, szénhidrát-anyagcsere) vonatkozásában sem észlelte az exogén DHEA vagy DHEAS egyértelműen kedvező hatását.

A DHEA(S) kettős hatására további bizonyíték az az epidemiológiai megfigyelés, miszerint a DHEAS potenciális endogén ösztrogénforrásként védő hatást fejthet ki férfiaknál a kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással szemben, miközben ez a védő hatás legalábbis kérdéses (vagy teljesen hiányzik) nőkben [Barrett-Connor és mtsai, 1995a és 1995b].

(Az utóbbi évek eredményei alapján ez az egyszerűnek tűnő kép sokkal árnyaltabbá vált. Több adat is utal arra, hogy a DHEA(S) az ösztrogénen kívül számos más hormonhatású metaboliton közvetve, illetve saját endogén receptoron keresztül közvetlenül intracelluláris útvonalakat modulál [Traish és mtsai, 2011]. Aktiválja a

nitrogén-monoxid-szintázt, modulálja a γ -amino vajsav receptorokat, az N-metil D-aszpartátot, egyes molekuláris chaperone-okat, mint a sigma receptorok (Sigma-1). Hatására megváltozhat a gyulladásoos faktorok, adhézioos molekulák és reaktív oxigén gyökök termelődése. Azt, hogy ezek a komplex hatások a két nem között milyen mértékben térnek el, illetve játszanak szerepet a csontházrtartásban, az eddigi vizsgálatok alapján nem lehet meghatározni.

Vizsgálatunkban a kortizolszint és a csonthomeosztázist jellemző paraméterek közötti kapcsolat hiánya nem áll összhangban azzal az idős férfiak körében észlelt jelenséggel, miszerint az emelkedett kortizolszint és a csontvesztés összefügg [Dennison és mtsai, 1999]. Vizsgálatunk során nem volt mód a kortizolkötő globulin szintjének a meghatározására, ennél fogva nincsenek adataink arról, hogy az általunk vizsgált személyeknél mekkora volt a szabad kortizolszint. Mindazonáltal magasabb volt kis születési súlyú férfiaknál az SHBG szintje, ami közvetve jelezheti, hogy a kortizolkötő globulin szintje is emelkedhetett ebben a populációban. Ebben az esetben a magasabb bazális kortizolszint inkább csak kompenzálta a magasabb kötőfehérje-szinteket.

Férfiaknál az SHBG szintek szintén befolyásolták a csontanyagcserét. Ez az eredmény megfelel Gillberg és mtsai. [1999], illetve Carani és mtsai. [1997] eredményeinek, akik arról számoltak be, hogy idiopathiás osteoporosisban vagy ösztrogénrezisztencia miatt bekövetkező osteoporosisban szenvedő férfiaknál nagyobb az SHBG szintje.

Eredményeinket összegezve megállapítottuk, hogy a születési súllyal fordítottan arányosan fokozott a csontanyagcsere kis születési súlyú férfiaknál és nőknél. Azt is megfigyeltük, hogy az endogén DHEAS szintek a születési súlytól függetlenül befolyásolják az oszteokalcin szinteket és a vizelet DPD kiválasztást.

Adataink alapján a DHEAS és metabolitjainak a csontrendszerre gyakorolt hatásai a hormonális környezettől függenek. Dominánsan androgén hatást fejtenek ki nagy ösztrogén szinttel rendelkező fertis nőknél, míg a magas tesztoszteronszintű férfiaknál inkább ösztrogénszerű hatásúak.

5.2. MELLÉKVESE ÉS HYPERINSULINAEMIA

Az akut hyperinsulinaemia adrenalis androgénekre gyakorolt hatására vonatkozó adatok ellentmondásosak. A kísérletesen előidézett szuprafiziológiás hyperinsulinaemia a DHEAS gyors csökkenését idézi elő nőkben [Nestler és mtsai, 1998]. Számos közleményben szintén arról számoltak be, hogy a DHEA és a DHEAS magas-fiziológiás inzulinszintek mellett 30-40%-kal csökken egészséges, illetve magas androgénszintű személyekben [Diamond és mtsai, 1991, Falcone és mtsai, 1990, Hubert és mtsai, 1991]. Ezzel szemben policisztás ovárium szindrómában és obesekben, illetve premenopausában az OGTT során bekövetkező reaktív hyperinsulinaemia alatt gyűjtött adatok alapján a DHEA(S) csökkenésének a mértéke nem éri el a korábban közölt mértéket [Buyalos és mtsai, 1997, Ivandic és mtsai, 1999]. Sőt: egy másik vizsgálat szerint policisztás ovárium szindrómában a DHEA és a DHEAS OGTT alatt egyáltalán nem is változik [Buyalos, 1991].

Az adatok értékelése során számos kérdés felmerül. Mivel a DHEA termelését elsődlegesen az ACTH szabályozza, az ACTH diurnális változása szerepet játszhat az OGTT alatt bekövetkező DHEA szint-csökkenésben. A diurnális ACTH-szint ingadozás zavaró hatásának a kiiktatására a legtöbb vizsgálat DHEAS-t és nem DHEA-t mért, mivel az ACTH a DHEAS termelését kevésbé befolyásolja.

A korábbi OGTT vizsgálatok során észlelt 30- 40%-os akut DHEAS-szint csökkenés valószínűleg nem az ACTH-ingadozás eredményeként jelentkezett, mivel a DHEAS felezési ideje 9 óra. Ehelyett inkább az a valószínű, hogy a hyperinsulinaemia fokozza a DHEAS clearance-ét és ez a mechanizmus lehet a felelős a DHEAS gyors csökkenéséért [Lavallée és mtsai, 1997]. Valóban, az egyéb, a DHEAS változását reaktív fiziológiás hyperinsulinaemia során értékelő vizsgálatok nem észleltek olyan mértékű DHEAS-csökkenést, mint amelyet szuprafiziológiás hyperinsulinaemia mellett tapasztaltak.

A hipotézist, miszerint a hyperinsulinaemia DHEAS-szintet csökkentő hatása csak a legnagyobb inzulinválaszt mutató személyeknél észlelhető, eredményeink is támogatják. A DHEAS OGTT alatti kismértékű csökkenését csak kis születési súlyú

nőkben észleltük, azonban ez a változás az ACTH diurnális ritmusával kapcsolatos fiziológiás jelenség is lehet.

Kimutattuk, hogy az OGTT által indukált hyperinsulinaemia a szérumban a DHEA szintek szignifikáns csökkenésével jár. Mindazonáltal OGTT alatt a DHEA/kortizol arány emelkedett és ez az emelkedés összefüggött az OGTT alatti maximális inzulinválasszal és az AUC inzulin értékkel. Ezért indokolt feltételezni, hogy amíg az OGTT alatt a DHEA és a kortizolszintek az ACTH diurnális ritmusa miatt is csökkennek, jelen lehet a DHEA-termelés ACTH -tól független emelkedése is, ami valószínűleg az OGTT alatti fiziológiás hyperinsulinaemia miatt indukált 17,20-liáz aktivitás-növekedés következménye.

Számos klinikai és kísérletes adat szerint az akut fiziológiás hyperinsulinaemia fokozhatja a DHEA(S) termelést. Martikainen és mtsai [1996] szoros kapcsolatot találtak az éhomi inzulinszintek és az androgénszintek között mellékvese-vénából vett vérben. Ivandic és mtsai [1998] arról számoltak be, hogy az éhomi inzulinszint és a DHEA/tesztoszteron arány összefügg. Szathmári [2001] korábbi vizsgálatában szintén az éhomi inzulin és a DHEA szintek közötti összefüggést észlelt.

Moggetti és mtsai viszont arról számoltak be, hogy a kísérletesen euglykaemiás állapot fenntartása mellett kialakított hyperinsulinaemia után az ACTH-stimuláció alatt 17-hidroxipregnenolon/DHEA és 17-hidroxiprogesteron/androsztendion arányok nőttek, ami a 17,20-liáz aktivitás relatív csökkenésére utalt [Moggetti és mtsai, 1996]. Az inzulin adrenalis androgéntermelésre gyakorolt ellentmondásos hatásait valószínűleg a vizsgálatok eltérő felépítése magyarázza. Zietz és mtsai [2000] kisebb DHEA/kortizol arányt figyelte meg 2-es típusú diabeteses férfiaknál az egészséges emberekhez képest. Suzuki és mtsai [1999] szerint a kis DHEAS-szintek legfontosabb meghatározója az inzulinrezisztencia. Ezzel szemben azokat a vizsgálatokat, amelyek az inzulin adrenalis androgéntermelést fokozó hatását mutatták, fiziológiás inzulinszintek mellett végezték. Az inzulin és a DHEAS szintek közötti bimodális dóziszfüggő összefüggését támasztják alá azok az adatok is, amelyek szerint a 40 μ NE/ml feletti inzulinszintek a DHEAS lebontását, míg az ez alatti inzulinszintek a DHEAS termelését fokozzák [Farah és mtsai, 1990]. Az inzulin DHEA(S)-termelésre kifejtett dóziszfüggő, bimodális hatása a DHEA és a DHEAS korfüggő csökkenésében is szerepet játszhat. Idősödő személyeknél a hyperinsulinaemia progresszív módon alakul ki az inzulinrezisztencia és

az inzulin-clearance következtében. A bazális inzulinszintek és az OGTT alatti inzulinválasz mértéke 50- 100%-kal magasabb idős, mint fiatal populációban [Paolisso és mtsai, 1999]. Idősekben az inzulinszintek abban a tartományban mozognak, amelyek mellett kisebb a DHEAS szint.

Saját vizsgálatunkban az OGTT alatti maximális átlagos inzulinválasz nem haladta meg a 40 μ NE/ml feletti értéket. Abban a tartományban mozogtak, amelyek a DHEA(S) termelés indukciójával járnak. Eredményeink alapján nem lehet megmondani, hogy fiatal kis születési súlyú felnőtteknél a szuprafiziológiás inzulinszintek indukálják-e a DHEA(S) lebontását. Mivel későbbi életkorban az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes kockázata ebben a populációban különösen nagy, középkorú és idős kis születési súlyú személyeknél mindenképpen érdemes vizsgálatokat végezni, hogy náluk észlelhető-e az inzulin DHEA(S) anyagcserére gyakorolt kettős hatása.

Fontos, hogy vizsgálatunk során a DHEA(S) és az inzulin szintjét is befolyásolhatta a születési súly önmaga, ami az OGTT alatti hyperinsulinaemia – mellékvesefunkció között kapcsolat értékelését tovább nehezíti. A kis születési súlyú felnőtteknél nemcsak az inzulinszintek szuprafiziológiásak, de funkcionális adrenalis hyperandrogenismussal is számolni kell. Egy holland vizsgálat során például [Meuwese és mtsai, 2010] a 32. gesztációs kor előtt született fiatal felnőtteknél értékelték a mellékvese működést. Meuwese és mtsai vizsgálatában a részt vevő 393 személynél a mi populációnkhoz korban hasonlóakban, a születési súly fordítottan arányos volt a DHEAS szintekkel férfiakban és nőkben, illetve az androszténdion-szinttel nőkben. Mások viszont [Boonstra és mtsai, 2004] 181, postnatalisan is lassan növekvő, ezért GH-kezelésre szoruló kis születési súlyú gyermek esetében a normál születési súlyú, de később szintén növekedési retardált kontroll gyermekekhez képest nem találtak eltérést a DHEAS szintben. A két csoportban a DHEAS-szintek, illetve a korai serdülés gyakorisága nem tért el. Ezt a vizsgálatot azonban a mi betegcsoportunkhoz képest fiatalabb, 3 – 9 éves korú gyermekekben végezték.

Adatainkkal összhangban Ibanez és mtsai [2009] is kimutatták, hogy az alacsony születési súly esetén gyakoribb az éhomi hyperinsulinaemia. 6 – 8 éves, intrauterin retardált gyermekek bevonásával kiderült, hogy azoknál, akiknek a testtömege az első két életév során utolérte a kortársakét (ez az ún. 'catch-up-growth' jelenség), nagyobb volt a DHEAS szint, illetve emellett gyakoribb volt a hyperinsulinaemia is – ami végső

során hasi elhízással társult. Egy friss metaanalízis – amiben 26 közlemény alapján 20 külön kohorsz adatát dolgozta fel Tinnion és mtsai [2014] – hasonló megállapítást tett.

5.3. HARDY-WEINBERG EQUILIBRIUM AZ ATHEROSCLEROSIS FOLYÓIRAT CIKKEIBEN

A Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) számolása kritikus információkkal szolgál a genetikai polimorfizmusokat vizsgáló tanulmányokban. Ha a kontroll populáció nem teljesíti a HWE-t, az eredményeket körültekintően kell kezelni, mert a megfigyelt genotípus eloszlás a referenciapopulációban nem képviseli az egészséges emberekben mérhető genotípus eloszlást, és emiatt a következtetések értéke korlátozott. Ha a HWE feltétel teljesül a kontroll csoportban, de nem teljesül a vizsgált csoportban, ez egy újabb bizonyíték a betegség és a polimorfizmus közötti kapcsolatra.

Több magyarázata lehet annak, ha a megfigyelt genotípus eloszlás szignifikánsan eltér a várt eloszlástól [Sha és Zhang, 2011]. A modell egyes feltételezései hibásak lehetnek, nem véletlenszerű a párcapcsolatok kialakulása (beltenyészet, vagy az allélikus hatás a párválasztásra), a vizsgált és egy külső populáció között géntranszfer következhetett be, vagy valamilyen hatást gyakorolt a szelekcióra a genetikai variáns. A HWE nem teljesülése esetén mintavételi hiba is előfordulhat: a minta nem egy populációból van, vagy az egyes genotípusok különböző valószínűséggel kerülnek be a mintába [Hedrick, 1983].

Érdekes módon több közleményben leírták, hogy a HWE feltétel teljesült, azonban az újraszámolás során nem tudtuk igazolni állításukat. Emiatt a szakirodalomban is jelzett, általánosan elfogadott programok használata javasolt a HWE számítására. Az Atherosclerosis folyóirat elemzése kapcsán kapott eredmények teljes mértékben megfelelnek a Györffy [2004] által közölteknek, illetve a munkacsoport egyéb folyóiratok (Neurology, Gut, Journal of Investigative Dermatology, Kidney International, Critical Care Medicine) elemzése során kapott eredményeinek [Györffy és mtsai, 2004a, b és c, Németh és mtsai, 2004, Kocsis és mtsai, 2004]. Az általános kijelentés -"a genotípusok eloszlása teljesítette a HW feltételt"- helyett minden egyes

alcsoporra kiszámolt, részletesen leírt HWE eredmények közlése javasolt [Györfly, 2004].

Ezek a megfigyelések nem voltak következmény nélküliek. Részben a munkacsoport által írt közlemények hatására is a HWE számítása mendeli öröklődésmentet követő kórképekkel kapcsolatos vizsgálatok közlése kapcsán általánossá vált. A Neurology folyóirat pl. Kocsis és mtsai jelzése alapján a közléshez feltételként szabta meg a HWE ellenőrzését.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A csontforgalom összefügg fiatal felnőttkorban a születési súllyal. Ezen túl a csontháztartást a dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEAS) szint is nagymértékben meghatározza. A DHEAS csontforgalomra gyakorolt hatása nemtől függ: míg nőknél fertilis korban fokozza, férfiakban csökkenti annak sebességét.

2. A glükóz tolerancia teszt során fellépő reaktív hyperinsulinaemia aktiválhatja a mellékvese-kéregben az androgén útvonalat, ezáltal a dehidroepiandrosteron-termelést. Az akut hyperinsulinaemia hatására mérséklődhet a dehidroepiandrosteron-szint diurnális csökkenésének a mértéke.

3. A mendeli öröklődésmentet követő genetikai polimorfizmusokkal kapcsolatos közlemények eredményeinek a felhasználása kapcsán érdemes az olvasóknak is ellenőrizni a genotípus-eloszlást a Hardy-Weinberg equilibrium számítása révén.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A kis születési súlyú (LBW) fiatal felnőttek mellékvese működése, glükóz anyagcseréje és csontháztartása kismértékben eltér a normálistól. Ez lehetőséget ad arra, hogy a mellékvese-funkció, az inzulinszint-szabályozás és a csontanyagcsere közötti kapcsolatot célzottan vizsgálhassuk.

PhD munkám során a csontanyagcsere paramétereit (csontsűrűség (BMD), szérumszteokalcin (OC), vizelet deoxipiridinolin (DPD) kiválasztás), mellékvese-működés (dehidroepiandroszterin-szulfát (DHEAS), kortizol), nemi hormonok (ösztadiol, tesztoszteron, és SHBG) szintjét, valamint az orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) során az inzulin-, a DHEA(S) és a kortizolszinteket értékeltem egészséges, 19-21 éves kor körüli, normális, vagy kis születési súlyú férfiakban és nőkben, valamint normális születési súlyú kontroll egyéneknél.

Az eredmények alapján (1) a csontforgalom összefügg a születési súllyal és a DHEAS szintekkel. A DHEAS csontanyagcsereére gyakorolt hatása nemtől függ: míg fertilis nőknél fokozza, addig férfiaknál csökkenti annak sebességét. (2) Az OGTT alatti reaktív hyperinsulinaemia aktiválhatja a mellékvesekéregben az androgéntermelést, ezen belül a DHEA termelődését. Ezért az akut hyperinsulinaemia valamelyest ellensúlyozhatja a DHEA OGTT alatt bekövetkező diurnális csökkenését.

Egy másik munka során az *Atherosclerosis* folyóiratban 134 közleményből 503 biallélikus génvariáns megoszlását értékeltem. A közlemények közül 93-ban (69%) került sor a szerzők állítása szerint a HWE ellenőrzésére. Számításaink szerint 36 közleményből 45 genotípus nem teljesítette a HW kritériumokat, azonban ezt csupán nyolc esetben (hat cikkben) jelezték a szerzők; 30 közleményben nem. Ez a megfigyelés felhívja a figyelmet arra, hogy az irodalmi adatok felhasználása során az olvasóknak érdemes ellenőrizni a megadott adatok alapján a genotípus-megoszlást és ennek révén a közölt következtetések helyességét.

8. HEALTH STATUS OF YOUNG ADULTS BORN WITH A LOW BIRTH WEIGHT: INVESTIGATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN ADRENAL FUNCTION, CARBOHYDRATE AND BONE HOMEOSTASIS

SUMMARY

Young adults born with a low birth weight (LBW) present a population characterized by altered adrenal function, slight disturbances of glucose homeostasis and accelerated bone turnover. These specific features provide an opportunity to investigate the interactions between adrenal function, insulin regulation and bone homeostasis. During my PhD work I analyzed bone homeostasis parameters (e.g. bone mineral density (BMD), serum osteocalcin (OC), urinary deoxypyridinoline (DPD) excretion), adrenal function (dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEAS), cortisol), sex steroid levels (estradiol, testosterone, and sex-hormone binding globulin (SHBG)) along with insulin, DHEA(S) and cortisol response during an oral glucose tolerance test (OGTT) in healthy 19-21 years old people born with normal or low birth weight.

These results suggest that bone turnover depends on the subjects' birth weight and DHEAS levels. The effect of DHEAS on bone turnover is gender dependent. DHEAS increases bone turnover in fertile women, while it decreases this in men. Reactive hyperinsulinemia during OGTT might activate the androgen pathway of adrenal cortex including DHEA production. Therefore acute hyperinsulinemia might counterbalance to some extent the diurnal decrease of DHEA during OGTT.

In an independent study I reanalyzed genotype distributions in 134 papers published between 1998 and 2003 on biallelic genetic variants in the journal of Atherosclerosis. 69 per cent of authors stated that they had performed Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) calculations. The distribution of 45 genotypes from 36 papers did not fulfilled HWE criteria. The authors declared the deviation just in 8 cases (6 papers); 30 papers did not mention this fact. This observations warns the interested readers to be cautious when relying to published genetic results and to perform controlling steps to check previous publications

9. IRODALOMJEGYZÉK

Abuzeid AM, Hawe E, Humphries SE, Talmud PJ (2003) HIFMECH Study Group. Association between the Ala379Val variant of the lipoprotein associated phospholipase A2 and risk of myocardial infarction in the north and south of Europe. *Atherosclerosis* 168:283-288.

Antoniades L, MacGregor AJ, Andrew T, Spector TD (2003) Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatology (Oxford)*. 42:791-6.

Bardóczy Z, Györffy B, Kocsis I, Vásárhelyi B (2004) Re-calculated Hardy-Weinberg values in papers published in *Atherosclerosis* between 1995 and 2003. *Atherosclerosis*. 173:141-143.

Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS (1993) Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 341: 938–941.

Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D (1995) Dehydroepiandrosterone-sulphate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. *Circulation* 91:1757–1760

Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D (1995) The epidemiology of DHEAS and cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 774:259–270

Beneton MN, Yates AJ, Rogers S, McCloskey EV, Kanis JA (1991) Stanozolol stimulates remodelling of trabecular bone and net formation of bone at the adrenocortical surface. *Clin Sci* 81:543–549

Biros E, Karan M, Golledge J (2008) Genetic variation and atherosclerosis *Current Genomics* 29: 29-42

Bodrogi L, Fehér T (1980) Radioimmunológiai (RIA) módszer tesztoszteron meghatározására emberi vérből, magzatvízből és testszövetekből. *Izotóptechnika*. 23: 175-181.

Bodrogi L, Fehér T, Korányi L (1981) Radioimmunológiai (RIA) módszer a 17-hidroxi-progeszteron mennyiségének mérésére emberi vérből, magzatvízből és testszövetekből. *Kísérletes Orvostudomány*. 33: 667-671.

Bonofiglio D, Garofalo C, Catalano S, Marsico S, Aquila S, Ando S (2004) Low calcium intake is associated with decreased adrenal androgens and reduced bone age in premenarcheal girls in the last pubertal stages. *J Bone Miner Metab* 22:64–70

Boonstra VH, Mulder PG, de Jong FH, Hokken-Koelega AC (2004) Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels and pubarche in short children born small for gestational age before and during growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:712-717.

Brennan SL, Pasco JA, Urquhart DM, Oldenburg B, Wang Y, Wluka AE (2011) Association between socioeconomic status and bone mineral density in adults: a systematic review. *Osteoporos Int.* 22:517-27.

Brousseau ME, Bodzioch M, Schaefer EJ, Goldkamp AL, Kielar D, Probst M, Ordovas JM, Aslanidis C, Lackner KJ, Bloomfield Rubins H, Collins D, Robins SJ, Wilson PW, Schmitz G (2001) Common variants in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 in men with low HDL cholesterol levels and coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 154:607-611

Brunton PJ, Sullivan KM, Kerrigan D, Russell JA, Seckl JR és Drake AJ (2013) Sex-specific effects of prenatal stress on glucose homeostasis and peripheral metabolism in rats. *Journal of Endocrinology* 217 161–173

Brunton PJ (2013) Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring *Reproduction.* 146:175-189

Buyalos RP, Bradley EL Jr, Judd HL, Zacur HA, Azziz R (1991) No acute effect of physiological insulin increase on dehydroepiandrosterone sulfate in women with obesity and/or polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 56:1179-1182.

Buyalos RP, Geffner ME, Azziz R, Judd HL (1997) Impact of overnight dexamethasone suppression on the adrenal androgen response to an oral glucose tolerance test in women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 12:1138-1141.

Calkins K, Devaskar SU (2011) Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 41:158-176

Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS, Simpson ER (1997) Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 337:91–95

Chang YT, Zhang L, Alkaddour HS, Mason JI, Lin K, Yang X, Garibaldi LR, Bourdony CJ, Dolan LM, Donaldson DL (1995) Absence of molecular defect in the type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3 beta-HSD) gene in premature pubarche children and hirsute female patients with moderately decreased adrenal 3 beta-HSD activity. *Pediatr Res* 37:820-824

Clark PM (1998) Programming of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis and the fetal origins of adult disease hypothesis. *Eur J Pediatr* 157: S7–S10.

Conway GS, Jacobs HS, Holly JM, Wass JA (1990) Effects of luteinizing hormone, insulin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor small binding protein 1 in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 33:593-603.

Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L, Barker D (1995) Childhood growth, physical activity and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res* 10:940–947

Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R, Barker D (1997) Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis* 56:717–721

Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M (2006) Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 17:337-347.

Cormier C, Souberbielle JC, Kahan A (2001) DHEA in bone and joint diseases. *Joint Bone Spine* 68:588-594.

Crandall CJ, Merkin SS, Seeman TE, Greendale GA, Binkley N, Karlamangla AS (2012) Socioeconomic status over the life-course and adult bone mineral density: The Midlife in the U.S. Study *Bone* 51(1): 107–113.

Dahlgren J, Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K (1998) Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 49:353-61.

Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ (2011) Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 96:1642-53.

Dennison E, Hindmarsh P, Fall C, Kellingray S, Barker D, Phillips D, Cooper C (1999) Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3058–3063

Diamond MP, Grainger DA, Laudano AJ, Starick-Zych K, DeFronzo RA (1991) Effect of acute physiological elevations of insulin on circulating androgen levels in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 72:883-887.

Ebeling P, Koivisto VA (1994) Physiological importance of dehydroepiandrosteron. *Lancet* 343:1479–1481

Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS, Seckl JR (1993) Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: Link between fetal environment and adult hypertension? *Lancet* 341: 355–357.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL (1995) Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 16:322-353.

Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, Khairalseed T, Asi N, Undavalli C, Nabhan M, Altayar O, Prokop L, Montori VM, Murad MH (2014) Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99(10):3536-42.

Eriksson J, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D (2000) Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 36:790-794.

Excoffier L, Laval G, Schneider S (2007) Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis *Evolutionary bioinformatics online Evol Bioinform Online* 23;1:47-50.

Falcone T, Finegood DT, Fantus IG, Morris D (1990) Androgen response to endogenous insulin secretion during the frequently sampled intravenous glucose tolerance test in normal and hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 71:1653-1657.

Farah MJ, Givens JR, Kitabchi AE (1990) Bimodal correlation between the circulating insulin level and the production rate of dehydroepiandrosterone: positive correlation in

controls and negative correlation in the polycystic ovary syndrome with acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1075-81.

Fehér T, Bodrogi L (1982) A comparative study of steroid concentrations in human adipose tissue and the peripheral circulation. *Clin Chim Acta*;126:135-141.

Ferrières J, Ruidavets JB, Fauvel J, Perret B, Taraszkievicz D, Fourcade J, Niéto M, Chap H, Puel J (1999) Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in a low-risk European population for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 142:211-216.

Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, Lucas A (2000) Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr* 137:668–673

Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, Lunt M, Cole TJ, Lucas A (1999) Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8–12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res* 14:810–820

Fowkes FG, Lee AJ, Hau CM, Cooke A, Connor JM, Lowe GD (2000) Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and nitric oxide synthase (ecNOS) genes and risks of peripheral arterial disease and coronary heart disease: Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis* 150:179-185.

Francois I, de Zegher F (1997) Adrenarche and fetal growth. *Pediatr Res.* 41:440-442.

Friedlander Y, Leitersdorf E, Vecsler R, Funke H, Kark J (2000) The contribution of candidate genes to the response of plasma lipids and lipoproteins to dietary challenge. *Atherosclerosis* 152:239-248.

Frost M, Petersen I, Andersen TL, Langdahl BL, Buhl T, Christiansen L, Brixen K, Christensen K (2013) Birth weight and adult bone metabolism are unrelated: results from birth weight-discordant monozygotic twins. *J Bone Miner Res* 28:2561-9

Galinsky D, Tysoe C, Brayne CE, Easton DF, Huppert FA, Denning TR, Paykel ES, Rubinsztein DC (1997) Analysis of the apo E/apo C-I, angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase genes as candidates affecting human longevity. *Atherosclerosis* 129:177-183.

Gardemann A, Stricker J, Humme J, Nguyen QD, Katz N, Philipp M, Tillmanns H, Hehrlein FW, Haberbosch W (1999) Angiotensinogen T174M and M235T gene

polymorphisms are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 145:309-314.

Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas P (2000) Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 15:1526–1536

Gillberg P, Johansson AG, Ljunghall S (1999) Decreased estradiol levels and free androgen index and elevated sex hormone-binding globulin levels in male idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 64:209–213

Gordon CM, Grace E, Jean-Emans S, Goodman E, Crawford MH, Leboff MS (1999) Changes in bone turnover markers and menstrual function after short-term oral DHEA in young women with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res* 14:136–145

Gugl A, Renner W, Seinost G, Brodmann M, Pabst E, Wascher TC, Paulweber B, Iglseder B, Pilger E (2003) Two polymorphisms in the fractalkine receptor CX3CR1 are not associated with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 166:339-343.

Guo SW, Thompson EA (1992) Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. *Biometrics* 48:361-372.

Györfly B (2004) A D-vitamin receptor génpolimorfizmusainak jelentősége krónikus betegségek kialakulásában, Semmelweis Egyetem, PhD értekezés, Budapest

Györfly B, Kocsis I, Vásárhelyi B (2004) Biallelic genotype distributions in papers published in *Gut* between 1998 and 2003: altered conclusions after recalculating the Hardy-Weinberg equilibrium. *Gut*. 53:614-5

Györfly B, Kocsis I, Vásárhelyi B (2004) Missed calculations and new conclusions: re-calculation of genotype distribution data published in *Journal of Investigative Dermatology*, 1998-2003. *J Invest Dermatol* 122:644-6.

Hales CN, Barker DJ (1992) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35:595-601.

Hattersley AT, Tooke JE (1999) The fetal insulin hypothesis: An alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 353: 1789–1792.

Hattersley AT, McCarthy MI (2005) What makes a good genetic association study? *Lancet* 366: 1315-1323.

Hedrick PW, Thomson G (1983) Evidence for balancing selection at HLA. *Genetics* 104(3):449-56

Hegele RA, Wang J, Harris SB, Brunt JH, Young TK, Hanley AJ, Zinman B, Connelly PW, Anderson CM (2001) Variable association between genetic variation in the CYP7 gene promoter and plasma lipoproteins in three Canadian populations. *Atherosclerosis* 154:579-587.

Herrmann SM, Blanc H, Poirier O, Arveiler D, Luc G, Evans A, Marques-Vidal P, Bard JM, Cambien F (1996) The Gln/Arg polymorphism of human paraoxonase (PON 192) is not related to myocardial infarction in the ECTIM Study. *Atherosclerosis* 126:299-303.

Holló I, Fehér T, Szücs J (1970) Serum dehydroepiandrosterone, androsterone and cortisol level in primary postmenopausal and other type osteoporosis. *Acta Med Acad Sci Hung.* 27:155-60.

Horinek A, Vrablik M, Ceska R, Adamkova V, Poledne R, Hubacek JA (2003) T-1131-->C polymorphism within the apolipoprotein AV gene in hypertriglyceridemic individuals. *Atherosclerosis* 167:369-370.

Hovi P, Andersson S, Järvenpää AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, Mäkitie O (2009) Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS Med.* 10.1371/journal.pmed.1000135. Epub 2009 Aug 25.

Hoy A, Leininger-Muller B, Poirier O, Siest G, Gautier M, Elbaz A, Amarenco P, Visvikis S (2003) Myeloperoxidase polymorphisms in brain infarction. Association with infarct size and functional outcome. *Atherosclerosis* 167:223-230.

Hubert GD, Schriock ED, Givens JR, Buster JE (1991) Suppression of circulating delta 4-androstenedione and dehydroepiandrosterone sulfate during oral glucose tolerance test in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 73:781-784.

Humphries SE, Luong LA, Talmud P.J, Frick MH, Kesäniemi YA, Pasternack A, Taskinen MR, Syväne M (1998) The 5A/6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP-3) gene predicts progression of angiographically determined

coronary artery disease in men in the LosteocalcinAT gemfibrozil study. Lipid Coronary Angiography Trial. *Atherosclerosis* 139:49-56.

Ibanez L, de Zegher F, Potau N (1998) Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J Endocrinol Invest.* 21:558-66.

Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Suárez L, de Zegher F (2009) Low-birth weight children develop lower sex hormone binding globulin and higher dehydroepiandrosterone sulfate levels and aggravate their visceral adiposity and hypoadiponectinemia between six and eight years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 94:3696-3699.

Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F (1999) Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4739–4741

Ivandić A, Prpić-Krizevac I, Jakić M, Bacun T (1999) Changes in sex hormones during an oral glucose tolerance test in healthy premenopausal women. *Fertil Steril* 71:268-273.

Ivandić A, Prpić-Krizevac I, Sucić M, Jurić M (1998) Hyperinsulinemia and sex hormones in healthy premenopausal women: relative contribution of obesity, obesity type, and duration of obesity. *Metabolism* 47:13-19.

Iwai N, Shimoike H, Nakamura Y, Tamaki S, Kinoshita M (1998) The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor gene is associated with the time course of progression to acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 136:109-114.

Jaddoe VW, Witteman JC (2006) Hypotheses on the fetal origins of adult diseases: contributions of epidemiological studies. *Eur J Epidemiol* 21:91-102.

Kee F, Amouyel P, Fumeron F, Arveiler D, Cambou JP, Evans A, Cambien F, Fruchart JC, Ducimetière P, Dallongeville J (1999) Lack of association between genetic variations of apo A-I-C-III-A-IV gene cluster and myocardial infarction in a sample of European male: ECTIM study. *Atherosclerosis* 145:187-195.

Kocsis I, Györfly B, Németh E, Vásárhelyi B (2004) Examination of Hardy-Weinberg equilibrium in papers of *Kidney International*: an underused tool. *Kidney Int* 65:1956-1958.

Kocsis I, Vásárhelyi B, Györfly A, Györfly B (2004) Reanalysis of genotype distributions published in "Neurology" between 1999 and 2002. *Neurology* 63:357-358.

Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candas B (1997) Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3498–3505

Lavallée B, Provost PR, Kahwash Z, Nestler JE, Bélanger A (1997) Effect of insulin on serum levels of dehydroepiandrosterone metabolites in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 46:93-100.

Lindsay RS, Dabelea D, Roumain J, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC (2000) Type 2 diabetes and low birth weight: the role of paternal inheritance in the association of low birth weight and diabetes. *Diabetes* 49: 445–449.

Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Julier K, Abuasha B, Miller JE, Boulton AJ, Durrington PN (1998) Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 139:341-349.

Martikainen H, Salmela P, Nuojua-Huttunen S, Perälä J, Leinonen S, Knip M, Ruokonen H (1996) Adrenal steroidogenesis is related to insulin in hyperandrogenic women. *Fertil Steril*. 66:564-570.

McTernan CL, Draper N, Nicholson H, Chalder SM, Driver P, Hewison M, Kilby MD, Stewart PM (2001) Reduced placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4979-4983.

Meuwese CL, Euser AM, Ballieux BE, van Vliet HA, Finken MJ, Walther FJ, Dekker FW, Wit JM (2010) Growth-restricted preterm newborns are predisposed to functional adrenal hyperandrogenism in adult life. *Eur J Endocrinol* 163:681-9.

Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi G, Brun E, Balducci R, Toscano V, Muggeo M (1996) Insulin infusion amplifies 17 alpha-hydroxycorticosteroid

intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 81:881-886.

Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS (1998) The effect of six months treatment with a 100-mg daily dose of dehydroepiandrosterone DHEA on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49:421-432

Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K (1995) Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3689-3698

Nawata H, Tanaka S, Tanaka S, Takayanagi R, Sakai Y, Yanase T, Ikuyama S, Haji M (1995) Aromatase in bone cells: association with osteoporosis in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 53:165-174

Németh E, Vásárhelyi B, Györfy B, Kocsis I (2004) Unreported deviations of genotype distributions from Hardy-Weinberg equilibrium in articles published in *Critical Care Medicine* between 1999 and 2003. *Crit Care Med.* 32:1431-3.

Nestler JE, Clore JN, Strauss JF, Blackard WG (1987) The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 64:180-184.

Nielsen DM, Ehm MG, Weir BS (1998) Detecting marker-disease association by testing for Hardy-Weinberg disequilibrium at a marker locus. *Am J Hum Genet* 63:1531-1540.

Nozaki M, Hashimoto K, Nakano H (2004) Relationship between bone resorption and adrenal sex steroids and their derivatives in oophorectomized women. *Fertil Steril* 82:1556-1560

Ou T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, Amemiya H, Fujiwara H, Kawata K, Saito M, Kikuchi S, Noguchi Y, Sugishita Y, Hamaguchi H (1998)

Methylenetetrahydrofolate reductase and apolipoprotein E polymorphisms are independent risk factors for coronary heart disease in Japanese: a case-control study. *Atherosclerosis* 137:23-28.

Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Giugliano D (1999) Advancing age and insulin resistance: new facts about an ancient history. *Eur J Clin Invest* 29:758-769.

Pell JP, Smith GC, Walsh D. (2004) Pregnancy complications and subsequent maternal cerebrovascular events: A retrospective cohort study of 119,668 births. *Am J Epidemiol* 159: 336–342.

Phillips DI, Barker DI, Fall CH, Seckl JR, Whorwood CB Wood PI, Walker BR. (1998) Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 83:757–760

Poulsen P, Vaag A (2001) Glucose and insulin metabolism in twins: influence of zygosity and birth weight. *Twin Res* 4:350-355.

Renner W, Pabst E, Paulweber B, Malaimare L, Iglseder B, Wascher TC, Pilger E (2002) The angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism is not a risk factor for peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 165:175-178.

Rigó J Jr, Boze T, Derzsy Z, Derzbach L, Treszl A, Lázár L, Sobel G, Vászárhelyi B (2006) Family history of early-onset cardiovascular disorders is associated with a higher risk of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 128:148-151.

Rogerson FM, Kayes KM, White PC. (1997) Variation in placental type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity is not related to birth weight or placental weight. *Mol Cell Endocrinol* 128:103–109.

Schoof E, Girstl M, Frobenius W, Kirschbaum M, Dörr HG, Rascher W, Dötsch J (2001) Decreased gene expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human placenta of patients with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1313–1317.

Sha Q, Zhang S (2011) A test of Hardy-Weinberg equilibrium in structured populations. *Genet Epidemiol* 35:671-8

Singhal A, Lucas A. (2004) Early origins of cardiovascular disease: Is there a unifying hypothesis?. *Lancet* 363:1642–1645.

Skogen JC, Overland S (2012) The fetal origins of adult disease: a narrative review of the epidemiological literature. *JRSM Short Rep* 3:59

Smith CM, Wright NP, Wales JK, Mackenzie C, Primhak RA, Eastell R, Walsh JS (2011) Very low birth weight survivors have reduced peak bone mass and reduced insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75:443-449.

Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS (1994) Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man. *N Engl J Med* 331:1056–1061

Suzuki M, Kanazawa A, Hasegawa M, Hattori Y, Harano Y. (1999) A close association between insulin resistance and dehydroepiandrosterone sulfate in subjects with essential hypertension. *Endocr J* 46:521-528.

Szathmári M (2001) A dehidroepiandroszteron és szulfát észterének anyagcsere hatásai. Akadémiai doktori értekezés, Budapest

Szathmári M, Szűcs J, Fehér T, Holló I (1994) Dehydroepiandrosterone sulphate and bone mineral density. *Osteoporos Int* 4:84–88

Szathmári M, Vásárhelyi B, Reusz GS, Tulassay T (2000) Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet* 356:945– 946

Szathmári M, Vásárhelyi B, Szabó M, Szabó A, Reusz GS, Tulassay T (2000) Higher osteocalcin levels and cross-links excretion in young men born with low birth weight. *Calcified Tissue Int* 67:429–433

Szathmári M, Vásárhelyi B, Tulassay T (2001) Effect of low birth weight on adrenal steroids and carbohydrate metabolism in early adulthood. *Horm Res* 55:172–178

Tamminen M, Kakko S, Kesaniemi YA, Savolainen MJ (1996) A polymorphic site in the 3' untranslated region of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene is associated with low CETP activity. *Atherosclerosis* 124:237-247.

Thamer C, Koch M, Haap M, Machicao F, Haring HU, Stumvoll M (2002) Association of the ACE gene I/D polymorphism with insulin sensitivity depends on the presence of additional macroangiopathic risk factors. *Atherosclerosis* 160:257-258.

Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N (2014) Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child* 99:362-368.

Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT (2011) Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 8:2960-82

Tsukahara H, Watanabe Y, Hirano S, Tsubokura H, Kimura K, Mayumi M (1999) Assessment of bone turnover in term and preterm newborns at birth: measurement of urinary collagen crosslink excretion. *Early Hum Dev* 53:185–191

van Montfoort N, Finken MJ, le Cessie S, Dekker FW, Wit JM (2005) Could cortisol explain the association between birth weight and cardiovascular disease in later life? A meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 153:811-817.

Vásárhelyi B. (2007) A perinatális adaptációt befolyásoló genetikai polymorphismusok Akadémiai doktori értekezés, Budapest

von Mühlen D, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Bergstrom J, Bettencourt R (2008) Effect of dehydroepiandrosterone supplementation on bone mineral density, bone markers, and body composition in older adults: the DAWN trial. *Osteoporos Int* 19:699-707.

Verhoeff BJ1, Trip MD, Prins MH, Kastelein JJ, Reitsma PH. (1998) The effect of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation on levels of homocysteine, folate, vitamin B12 and on the risk of premature atherosclerosis. *Atherosclerosis* 141:161-6.

Wang XL, Greco M, Sim AS, Duarte N, Wang J, Wilcken DE (2002) Effect of CYP1A1 MspI polymorphism on cigarette smoking related coronary artery disease and diabetes. *Atherosclerosis* 162:391-397.

Ward AM, Syddall HE, Wood PJ, Chrousos GP, Phillips DI. (2004) Fetal programming of the hypothalamic– pituitary–adrenal (HPA) axis: Low birth weight and central HPA regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1227–1233.

Weisberg IS, Park E, Ballman KV, Berger P, Nunn M, Suh DS, Breksa AP 3rd, Garrow TA, Rozen R (2003) Investigations of a common genetic variant in betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT) in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 167:205-214.

Wu JH, Lee YT, Hsu HC, Hsieh LL (2001) Influence of CETP gene variation on plasma lipid levels and coronary heart disease: a survey in Taiwan. *Atherosclerosis* 159:451-458.

Yajnik CS, Coyaji KJ, Joglekar CV, Kellingray S, Fall C. (2001) Paternal insulin resistance and fetal growth: Problem for the 'fetal insulin' and the 'fetal origins' hypotheses. *Diabetologia* 44:1197-1198.

Yamada S, Akita H, Kanazawa K, Ishida T, Hirata K, Ito K, Kawashima S, Yokoyama M. (2000) T102C polymorphism of the serotonin (5-HT) 2A receptor gene in patients with non-fatal acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 150:143-148.

Yamada Y, Yoshida H, Ichihara S, Imaizumi T, Satoh K, Yokota M. (2000) Correlations between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity and PAF-AH genotype, age, and atherosclerosis in a Japanese population. *Atherosclerosis* 150:209-216.

Yamakawa-Kobayashi K, Somekawa Y, Fujimura M, Tomura S, Arinami T, Hamaguchi H (2002) Relation of the -514C/T polymorphism in the hepatic lipase gene to serum HDL and LDL cholesterol levels in postmenopausal women under hormone replacement therapy. *Atherosclerosis* 162:17-21.

Ye P, Chen B, Wang S. (1995) Association of polymorphisms of the apolipoprotein B gene with coronary heart disease in Han Chinese. *Atherosclerosis* 117:43-50.

Zee RY, Lindpaintner K, Struk B, Hennekens CH, Ridker PM (2001) A prospective evaluation of the CD14 C(-260)T gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 154:699-702.

Zietz B, Cuk A, Hügl S, Büttner R, Straub RH, Bauer B, Daffner P, Schölmerich J, Palitzsch K (2000) Association of increased C-peptide serum levels and testosterone in type 2 diabetes. *Eur J Intern Med* 11:322-328

Zito F, Lowe GD, Rumley A, McMahon AD, Humphries SE (2002) WOSCOPS Study Group West of Scotland Coronary Prevention Study. Association of the factor XII 46C>T polymorphism with risk of coronary heart disease (CHD) in the WOSCOPS study. *Atherosclerosis* 165:153-158.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertáció témájában megjelent közlemények

Bardóczy Z, Györffy B, Kocsis I, Vásárhelyi B (2004) Re-calculated Hardy-Weinberg values in papers published in Atherosclerosis between 1995 and 2003. Atherosclerosis 173:141-143. IF:3.796

Bardóczy Z, Kocsis I, Treszl A, Tulassay T, Vásárhelyi B, Szathmári M (2005) Independent effect of endogenous dehydroepiandrosterone-sulphate levels and birth weight on bone turnover parameters in young adults. J Bone Miner Metab 23(6):483-7. IF:1.464

Vásárhelyi B, Bencsik P, Treszl A, **Bardóczy Z**, Tulassay T, Szathmari M (2003) The effect of physiologic hyperinsulinemia during an oral glucose tolerance test on the levels of dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate (DHEAS) in healthy young adults born with low and with normal birth weight. Endocr J 50:689-95. IF:1.045

Nem a disszertáció témájában megjelent eredeti közlemények

Bardóczy Zs. Demeter A. Sembery K. Ujházy A. Sziller I. Papp Z (1998) Szexuális úton terjedő fertőzések előfordulása serdülő korú leányokon Magy. Venerol. Arch 2;117-120.

Bardóczy Zs. Hajdú J., Rigó J., Csapó Zs (1996) Polyhydramnióval kísért chorioangioma. Esetismertetés. Magy Nőorv L 59:59-61.

Bardóczy Zs., Takács Gy., Sziller I (1997) Aktuális kérdések a gyermeknőgyógyászatban. Házi orvos Továbbképző Szemle 2;323-324.

Bognár L, Bálint K, **Bardóczy Z** (2002) Symptomatic osteolipoma of the tubercinereum. Case report J Neurosurg. 96;(2)361-363. [IF:2.626](#)

Silhavy M., **Bardóczy Zs.**, Ádám Zs., Takács Gy (1998) Féloldali veseagenesiával szövődött uterus dydelphis (urogenitalis adysplasia) Magy Nőorv L 61, 462-464.

Somos P., **Bardóczy Zs.**, Patkós P (1997): A fogamzásgátlás lehetőségei napjainkban. Kórház 1997.4,13-16.

Sziller I., **Bardóczy Zs.**, Demeter A., Újházy A (1997) Az alsó genitális traktus fertőzései és fertőzést utánzó betegségei. Orvostovábbképző Szemle Suppl (2):4-5.

Sziller I., **Bardóczy Zs.**, Molnár Gy., Sembery K., Újházy A., Papp Z (1997) Szexuálisan terjedő betegségek és koraszülés. Magy Venerol Arch 1:7-10.

Sziller I., **Bardóczy Zs.**, Sembery P-né, Papp Z (1997) Cervicalis chlamydia fertőzés kezelése josamycinnel. Magy Venerol Arch 2:125-128.

Sziller I., Újházy A., **Bardóczy Zs.**, Demeter A (1997) A hüvely és a cervix fertőzéseinek korai és késői szövődményei. Orvostovábbképző Szemle Suppl (2):9-10.

Sziller I., Újházy A., **Bardóczy Zs.**, Szendei Gy., Papp Z (1998) A méhen kívüli terhesség gyakoriságának és mortalitásának alakulása Magyarországon (1931-1995) Orv. Hetil. 139;493-498.

Sziller I., Újházy A., **Bardóczy Zs** (1998) Gyermekági fertőzések. Orvostovábbképző Szemle Suppl (5):3-6.

Újházy A., Sziller I., **Bardóczy Zs** (1998) A gyermekági emlőgyulladás kóreredete, tünetei és kezelése. Orvostovábbképző Szemle Suppl (5):7-9.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Konzulensem, prof. dr. Szathmári Miklós közel egy évtizede vont be abba a kutatómunkába, amelynek eredményeit a dolgozat tartalmazza. Az ő ösztönzésére léptem be a képzésbe, irányítása és mentorálása alatt sikerült abszolválnom a PhD címhez szükséges feladatokat.

Kutatómunkámat egy nagyobb lélegzetű vizsgálatsorozat egyik elemeként végeztem. A vizsgálatsorozatot prof. dr. Tulassay Tivadar indította az I. Gyermekklinika munkatársainak a részvételével. PhD munkámhoz való hozzájárulásukat hálásan köszönöm.

A közlemények megírásával kapcsolatos technikai kérdésekben prof. dr. Vásárhelyi Barna és dr. Kocsis István támogatott.