

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

Tézisek

**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

## **1. BEVEZETÉS**

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.

Több beszámoló szerint a hypothalamus (hypophysis) – mellékvese tengely stimulált a kis születési súlyú újszülöttekben. Ez az élet későbbi szakaszaiban is fennáll. Fiatal, illetve idősebb, kis születési súlyú felnőttekben magasabb bazális kortizolszinteket mértek. Munkacsoportunk korábban funkcionális adrenális hyperandrogenismusra utaló, magasabb dehidroepiandroszteron (DHEA) és dehidroepiandroszteron-szulfát (DHEAS) szinteket észlelt serdülőkorú, kis születési súlyú lányokban és fiatal felnőtt kis születési súlyú nőkben. Ez a hiperkortizolémia és hiperandrogenizmus a kardiovaszkuláris betegségek tekintetében kockázati tényező lehet.

A mellékvesekéreg-túlműködésnek egyéb hatásai is lehetnek; az endogén kortizol- és DHEA- hormonszintek befolyásolhatják a csontsűrűséget és a csontanyagcserét. Igazolt, hogy a kortizolszintek fordítottan arányosak a csontsűrűséggel, mások összefüggést mutattak ki az endogén DHEAS szint és a csontsűrűség között bizonyos betegcsoportokban. A menopausa alatt a kis DHEAS termelés független kockázati tényezőt jelent a csonttörések tekintetében.

A hiperandrogenizmus a szénhidrát-anyagcsere szabályozását is befolyásolhatja; ennek kis születési súlyú csoportokban is jelentősége lehet. Korábbi adatok szerint kis születési súlyú lányoknál az adrenarche korábban kezdődik. Ebben a csoportban az adrenalis hiperandrogenizmus egyértelmű klinikai jelek nélkül van jelen. Ráadásul ebben a népességben magasabb éhomi inzulinszinteket és kifejezettebb inzulinválaszt is mértek orális glükóz tolerancia teszt során. A hiperandrogenizmus és a hyperinsulinaemia közötti kapcsolatot policisztás ovárium szindrómás betegek esetében tett megfigyelések is támogatják.

PhD munkám időszakában 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. 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 vizsgálták. 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.

## **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 egyénekkel 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 termelődéséhez?

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**

1977 és 1979 között a Semmelweis Egyetem I.sz. Nőgyógyászati Klinika Perinatalis Intenzív Centrumában kezelt,  $\leq 2500$  gramm születési súllyal született, de tünet- és panaszmentesen hazaadott, vizsgálat időpontjában 19 éves kor körüli 163 lány és 117 fiú számára küldtek ki felkérő levelet az I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika munkatársai. A válaszadók közül 33 kis születési súlyú nőt és 37 kis születési súlyú férfit vontunk be. Ezen túl kontrollként 30, azonos korú, egészséges születési súlyú személyt is bevontunk.

Az alanyok 12 órás éhezést követően reggel 7.30-kor jelentkeztek vérvételre. A hormon-meghatározásokra és csontparaméterekre levett vérből nyert szérumot a meghatározásig  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolták. A vérvételt követően a vizsgált személyek középsugaras vizeletmintát adtak (reggeli második vizeletminta) a kalcium, foszfát, kreatinin, piridinolin és deoxipiridinolin (DPD) 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.

A laboratóriumi vizsgálatokat kereskedelmi forgalomban kapható kitekkel végeztük.

In silico kutatásunk során 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.

## **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 ösztadiol index az oszteokalcinnal fordítottan volt arányos.

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 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 csontanyagcserét 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 BMD értékek, illetve a PTH, és 25OHD szintek a kvartilisek között nem különböztek. Az ösztradiol és a tesztoszteronszintek esetében sem észleltünk különbséget. Az androszténdion-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 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 ösztradiol, androszténdion, tesztoszteron és SHBG szintekhez. Az oszteokalcin szint viszont szignifikánsan kisebb volt a negyedik kvartilisbe tartozóknál, mint a legkisebb kvartilisben.

## **4.2 HYPERINSULINAEMIA ÉS HYPERANDROGENISMUS**

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. percben 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 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 mértéknél kis születési súlyú és kontroll személyeknél egyaránt.

A szérum kortizol és DHEA szintek nőkben és férfiakban szorosan összefüggtek ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,01$ , ill.  $r = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ). A bazális kortizol és 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<sub>ins</sub> értékével ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ). Férfiaknál nem figyeltük meg ezt az összefüggést.

#### **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. A HW kritériumoktól való eltérést azonban csupán nyolc esetben (hat cikkben) jelezték a szerzők; 30 közleményben nem. A 30, HW-eltérést nem jelző közleményből egyébként 19-nél a szerzők állítása szerint sor került a számításokra

## **5. KÖVETKEZTETÉSEK**

1. A csontforgalom összefügg fiatal felnőttkorban a születési súllyal. Ezen túl a csontháztartást a dehidroepiandroszteron-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 dehidroepiandroszteron-termelést. Az akut hyperinsulinaemia hatására mérséklődhet a dehidroepiandroszteron-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.

## **SAJÁT KÖZLEMÉNYEK**

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

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

Vásárhelyi B, Bencsik P, Treszl A, **Bardóczy Z**, Tulassay T, Szathmari M. 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*. 2003 Dec;50:689-95. IF:1.045