

Az Epstein-Barr vírus infekciót Trinity Biotech Capia Virus Viral Capsid Antigen (VCA) IgM és IgG kiték segítségével verifikáltuk, míg a Hepatitisz A fertőzést anti-Hepatitis A vírus IgM antihodias detecting enzyme-immunoassay (EIA) kitél igazoltuk (Dia. Pro, Diagnostic Bioprobes, Italy).

A statisztikai számításokhoz Wilcoxon matched pairs tesztet és lineáris regressziós analízist használtunk. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ értékben állapítottuk meg.

3.2. Az adipokinek l-karnitin pótlás során bekövetkező változásai végszádiúmiú veseelégtelenségben

Longitudinális vizsgálatainkba tíz beteget (6 férfi, 4 nő) választottunk be, mindegyikük végszádiúmiú vesebetegségben szenvedett. Legalább 6 hónapja rendszeres hemodialízisben részesült, egyiküknél sem volt kimutatható diabétesz mellitusz. Életkoruk $63,4 \pm 16,7$ év volt. Egyiküknél sem zajlott akut megbetegedés, szívbetegség, és nem részesültek korábban karnitin adásában. Vesebetegségük etiológiái megoszlása a következő volt: nefrokalcinózis (2), krónikus pyelonefritisz (4), krónikus glomerulonefritisz (4). A legtöbb beteg antihipertenzív gyógyszerelésben részesült (ACE-gátlók 4, kalcium csatorna blokkolók 4, béta-blokkolók 6, egyéb 2), de egyikük sem kapott vérzsírszékentő szereket. Továbbá calcitriol, kalcium karbonát, vas és erythropoietin szerepelt még gyógyszerik között. Az átlagos heti erythropoietin adag a vizsgálat kezdetekor 3400 ± 3405 IU, a 12. héten 3000 ± 3018 IU, míg a 28. héten 3100 ± 2998 IU volt.

A rutin laboratóriumi vizsgálatokhoz a vérmintákat a hemodialízis előtt gyűjtöttük, amikor a betegek stabil klinikai állapotban voltak. Ezek a vizsgálatok a következőket foglalták magukban: vérkép, szérum vas, urea nitrogén, glükóz, összehéjje, C-reaktív protein, koleszterin, triglicerid és elektroliit státusz.

A betegeknél heti három alkalommal történt hemodialízis, reggelente, 4 órás időtartamban. A hemodialízis Fresenius 5008 B berendezésekkel, Helixone/Fresenius polysulfon high-flux dializáló membránokkal történt (FX 60 és FX 80). Minden betegnél ugyanolyan dializáló folyadékot használtunk: $36,5^\circ\text{C}$, nátrium koncentráció 138 mmol/l, kalcium koncentráció $1,5$ mmol/l, konduktivitás 14mS/cm . A vizsgálati periódus során a hemodialízis paramétereit nem változtattuk, a beavatkozás hatékonyságát minden esetben a $\text{KtV} > 1,2$ -vel jeleztük.

3.2.1. A karnitin szupplementáció protokollja

A vizsgálatot 28 héten keresztül folytattuk, és 3 különböző időszakra osztottuk. Az első héten nem történt karnitin adás (0. hét). A következő 12 hét során következtet a karnitin szupplementáció (1-12. hét), ami az utánkövetési időszakban folytatódott (13-28. hét), ebben a periódusban további karnitin kezelés nem történt, a betegeket úgy tekintettük, hogy karnitin hiányukat pótoljuk. A 12 hetes aktív kezelési időszakban a betegek minden hemodialízis után 1 gr l-karnitint kaptak intravénásan (Sigma-Tau Arzneimittel GmbH Düsseldorf, Germany). Az l-karnitin iv. beadását követően a kezeltek kb. 2 percen keresztül fiziológias sóoldattal történő ámosást kaptak az érintett vénájukba.

A rutin laboratóriumi vizsgálatokkal egy időben vérmintákat vettünk szérum karnitin (heparin tartalmú cső), valamint adipokin (EDTA tartalmú cső) szintek meghatározására. A mintagyűjtés éhgyomri állapotban, közvetlenül a hemodialízis kezdete előtt történt. A vérminták centrifugálása, és a szérum alapos elemektől történő szétválasztása után, a vizsgálati mintákat -70°C -on tároltuk a mérésekig. Szérum karnitin és adipokin meghatározások a 0. héten (kiindulási állapot), a 2., 4., 8., 12. héten (aktív kezelési időszak), valamint a 24., 25., 26., 27. és 28. héten (kezelés utáni időszak) történtek.

A rutin biokémiai vizsgálatok standard laboratóriumi módszerekkel történtek. A szérum szabad és acil-karnitin szintjének meghatározása elektron spray ionizációs tandem tömegspektrometriával történt.

A szérum ghrelin szint mérését radioimmunoassay (RIA) módszerrel (a kit típusa Medagnost, Reutlingen, Germany), míg a leptin, adiponektin, rezisztin és inzulin meghatározását enzime linked immunosorbent assay (ELISA) segítségével végeztük (a kit típusa Medagnost, Reutlingen, Germany). Kor. nem és BMI tekintetében megegyező, egészséges, önkéntes egyének szolgáltattak kontroll csoportként a zsírszöveti hormonok szérumszintjének értékelésében.

A statisztikai analíziseket SPSS (11.5 verzió, SPSS Inc. Chicago, Ill. USA) statisztikai programmal végeztük. Az adatok normalitásvizsgálatához Kolmogorov-Smirnov tesztet használtunk. A változókat átlag $\pm$ SD formában adtuk meg. Az egyes csoportok összehasonlítását ANOVA tesztet végeztük, amennyiben szignifikáns variancia igazolódott Bonferroni tesztet alkalmaztunk. A változók közti összefüggéseket egyváltozós regressziós analízissel értékeltük. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ értékben állapítottuk meg.

3.3. Az endotél diszfunkció és az adipokinek végstádiumú veseelégtelenségben

Ebben a klinikai felmérésben mind a betegek, mind a laboratóriumi és statisztikai módszerek megegyeznek az előző fejezetben tárgyalta betegcsoporttal. Vizsgálatunkban az endotél károsodás markereként a szérumban aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) szintet használtuk. Az ADMA koncentráció meghatározásához a mintákat a hemodialízis előtt gyűjtöttük. A vérminták centrifugálása, és a szérumban alkalos elemektől történő szétválasztása után a vizsgálati mintákat -20°C -on tároltuk a mérésekig. Az ADMA koncentráció meghatározása egy nemrég kifejlesztett folyadék kromatográfias tandem tömegspektrometriás módszerrel történt.

4. Eredmények

4.1. A szérumban ghrelin, inzulin és adipokín szintek változásai akut hepatitiszben

A szérumban ghrelin és adiponektin értékeket szignifikánsan emelkedetnek találtuk az akut májgyulladás során, összehasonlítva a gyógyulás utáni értékekkel (831.40 ± 276.44 vs. 736.21 ± 274.91 pg/ml, $p < 0.0001$; és 22.91 ± 12.93 vs. 15.16 ± 8.81 µg/ml, $p < 0.001$, egyenként).

Az adiponektin szérumszintje szignifikáns összefüggést mutatott a kor-, és nem-specifikus BMI percentilis értékekkel ($p = 0.0062$, $r = -0.53$, CI: -0.392 től -0.073 -ig). Az adiponektin BMI-vel való összefüggése ismert, és a nemzetközi irodalomban jól dokumentált jelenség, nem függ össze a hepatitisz jelenlétével, ugyanakkor a mi beteganyagunkban is jól demonstrálható volt.

A májgyulladás súlyosságát a szérumban bilirubin és GPT emelkedettség mértékével jellemeztük. Klinikailag az esetek mérsékelt és közepes súlyos kategóriába voltak sorolhatóak, a májenzim emelkedettségét, mint indikátort, önkényesen választottuk a betegség súlyossági mércejének.

Lineáris regressziós analízis alapján szignifikáns összefüggés volt kimutatható a hepatitisz súlyossága, és a szérumban ghrelin, valamint reziszin értékek között ($p = 0.0053$, $r = -0.54$, CI: -3392 től 664.4 -ig; valamint $p = 0.011$, $r = -0.507$, CI: 0.0021 -től 0.0003 -ig, egyenként). Ezek a korrelációk sokkal kifejezettebbeknek adódtak, ha a GPT értékek logaritmusával számoltunk ($p = 0.0018$, $r = -0.592$, CI: -1.827 -től -0.475 -ig; valamint $p = 0.0015$, $r = -0.6$, CI: -3.46 től -0.93 -ig, egyenként), ami azt jelzi, hogy exponenciális kapcsolat van a ghrelin és a reziszin értékek növekedése, és a májkárosodás mértéke között.

A szérumban reziszin értékek a szérumban bilirubin emelkedettségével is szignifikáns változásokat mutattak ($p = 0.042$, $r = -0.418$, CI: -0.043 -tól -0.0009 -ig). Ugyancsak szoros kapcsolat volt igazolható a leptin értékek és a betegség súlyossága között, bár ez nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ($p = 0.0646$, $r = 0.383$, CI: -12.89 -tól 402.4 -ig).

A néhány irodalmi hivatkozásban említett „ghrelin/leptin-imbalance” bár észlelhető volt, beteganyagunkban nem adódott szignifikánsnak ($p = 0.261$, $r = 0.239$, CI: -4.978 -tól 1.421 -ig). Hasonlóan ez mondható el a betegség során észlelt mérsékelt leptinszint csökkenésről (2.25 ± 2.08 vs. 3.1 ± 4.24 ng/ml, $p = 0.269$). A hepatitisz során, és a gyógyulást követően mért inzulin szintekben különbséget nem tudtunk kimutatni. A vizsgálatban részt vett összes páciensnél a szérumban bilirubin (66.6 ± 126.23 vs. 7.3 ± 5.25 µmol/L), a GOT (1127.6 ± 920.65 vs. 40.1 ± 22.14 IU/L) és a GPT (1445.2 ± 1038.35 vs. 33.6 ± 25.95 IU/L) értékek teljes normalizálódását észleltük.

4.2. Az adipokinek l-karnitin pótlás során bekövetkező változásai végstádiumú veseelégtelenségben

A rutin laboratóriumi eredményekben nem észleltünk változást l-karnitin pótlás során. A szupplementációt követően 12-16 héttel azonban mérsékelt, de szignifikáns szérumban triglicerid emelkedést ($p < 0.05$) és szérumban összfehérjét, valamint albumin csökkenést ($p < 0.05$) találtunk.

Vizsgált beteginknél jelentősen csökkent szérumban szabad, acil- és összkarnitin szinteket detektáltunk, összehasonlítva az egészséges kontroll csoporttal (kiindulási értékek). Az l-karnitin adás következtében, annak szérumszintje folyamatosan emelkedést mutatott, csúcsértékét a 12. héten érte el. A pótlás befejezésével az l-karnitin szintek szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető, de még a 24-28. hetekben is magasabb értékeket találtunk, mint a vizsgálat kezdetekor.

A zsírszöveti hormonok szérumszintjei, a kiindulási értékeket nézve egyértelmű, hogy vesebetegekben jelentősen emelkedett hormonszinteket találtunk a kontroll csoporthoz képest. A szérumban inzulin szintek a karnitin pótlás hatására mérsékelt, de tartós emelkedést mutattak 15.5 ± 11.1 µU/ml értéktől (0. hét) 19.9 ± 18.8 µU/ml értékig (12. hét), és ez a tendencia a szupplementációt követően is megmaradt (26.2 ± 17.2 µU/ml, 26. hét). Kezdetben az l-karnitin szérumban reziszin szintet csökkentő hatását észleltük (16.8 ± 14.6 ng/ml értéktől (0. hét) 11.2 ± 4.7 ng/ml értékre (2. hét), valamint 9.3 ± 3.8 ng/ml értékre (12. hét). A karnitin adást követő időszakban a szérumban reziszin értékek változást már nem mutattak 11.8 ± 7.9 ng/ml a

28. héten. A beteg csoportban jóval magasabb leptin értékeket észleltünk az egészséges csoporthoz képest (93.7 ± 89.1 $\mu\text{g/ml}$ kiindulási érték), és ezen értékek nem mutatnak változást sem a karnitin szupplementáció hatására (112.6 ± 133.5 $\mu\text{g/ml}$ a 12. héten), sem annak befejezésével (118.9 ± 118.1 $\mu\text{g/ml}$ a 28. héten).

Mindenképpen figyelemre méltó, hogy a szérum adiponektin szint folyamatos, és statisztikailag szignifikáns mértékű emelkedést mutatott a karnitin pótlás során. A kiindulási érték 20.2 ± 12.7 $\mu\text{g/ml}$ -ről a 2. héten 32.7 ± 20.2 $\mu\text{g/ml}$ -re majd a 12. héten 35.4 ± 19.6 $\mu\text{g/ml}$ értékre emelkedett, mindkét esetben $p < 0.03$. Ugyanakkor a karnitinpótlás befejezésével ez a jelenség megszűnt, egyértelmű változás az adiponektin szintben már nem volt észrevehető.

Hasonló változásokat észleltünk a szérum ghrelin koncentrációkban is, összehasonlítva a karnitin szupplementáció előtti, alatti és utáni értékekkel.

Figyelembe véve, hogy a zsírszöveti hormonok az energiaháztartásra kifejtett hatásuk révén komplex kapcsolatban állnak egymással, és feltételezve, hogy a karnitin befolyással bír az adipokinek, megpróbáltunk összefüggéseket találni az egyes hormonok változásaival között. Pozitív korrelációt találtunk mind a szérum inzulin és szérum leptin szintek ($r = 0.525$, $p < 0.0001$), mind a szérum inzulin és reziszin szintek ($r = 0.284$, $p < 0.005$) változásai között. Ezzel ellentétben az adiponektin értékek negatív összefüggést mutatnak mind a leptin ($r = 0.255$, $p < 0.02$), mind a reziszin ($r = -0.213$, $p < 0.04$) értékekkel, és kiemelő, hogy ezen kapcsolatok a karnitin pótlástól függetlenül is megfigyelhetőek voltak.

4.3. Az endotél diszfunkció és az adipokinek végstádiumú veseelégtelenségben

Beteganyagunkban statisztikailag szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a szérum ghrelin szint és a szérum ADMA koncentráció között. Az összefüggés az I-karnitin szupplementáció előtt, alatt és után is kimutatható volt, így az adatokból az a következtetés is levonható, hogy a jelenség a betegek karnitin ellátottságától függetlenül is megfigyelhető ($r = 0.464$, $p = 0.003$, CI: $0.047-0.216$).

Ugyancsak szignifikáns, de negatív korreláció igazolódott a szérum leptin szint és a szérum ADMA koncentráció között, és ez a jelenség csak a karnitin szupplementáció során volt észlelhető ($r = -0.333$, $p = 0.039$, CI: $-0.711-0.1659$).

A többi zsírszöveti hormon és az inzulin esetében egyértelmű összefüggés az ADMA szinttel nem volt kimutatható. Ugyanakkor figyelemre méltó, hogy a szupplementáció utáni utolsó 3 héten szignifikáns ADMA koncentráció csökkenést ($p < 0.05$) észleltünk, amit a karnitin késői hatásával magyaráztunk.

5. Megbeszélés

Az értékezés első részében akut hepatitiszben szenvedő gyermekeknél vizsgáltuk a ghrelin, az inzulin és az adipokinek változásait. Számos korábbi kísérleti megfigyelésre támaszkodva elsőként feltételeztük, hogy nemcsak krónikus, hanem akut májbetegségben is változást mutathatnak ezek a hormonok. Feltételezésünket eredményeink egyértelműen megerősítették, hiszen az aktív betegség során hiperadiponektinémia, hiperghrelinémia, valamint a hepatitisz súlyosságával összefüggést mutató ghrelin és reziszin koncentrációkat detektáltunk. Így elmondható, hogy az adiponektin, mint antiinflammatorikus peptid nemcsak krónikus folyamatokban, hanem akut gyulladásos állapotban is aktív, és kifejt protektív hatását. Úgy gondoljuk, hogy akut májgyulladás esetén, a jelentős adiponektin koncentráció emelkedéshez a csökkent biliáris clearance is hozzájárul. A szintén jelentősen emelkedett ghrelin szint háttérben a szervezet gyulladásra adott válaszképzője, valamint a hepatitisz miatti relatív éhezés áll. Mivel a súlyos gyulladásos megbetegedésben szenvedő embereknél pozitív korrelációt találtak a reziszin koncentráció és a gyulladásos laborjelek között, úgy gondoljuk, hogy a hepatitisz súlyosságával pozitív összefüggést mutató reziszin koncentráció emelkedés a gyulladásos citokinek reziszin termelésre kifejtett direkt hatásával magyarázható.

Munkánk második és harmadik fejezetében végstádiumú vesebetegségben vizsgáltuk ugyanezeket a hormonokat. Ismereteink szerint, eddig sem a karnitin, sem az ADMA kapcsolatait nem vizsgálták hasonló betegcsoportban. Eredményeinkből kiemelő, hogy I-karnitin pótlás hatására jelentős adiponektin szint emelkedés észlelhető, ugyanakkor a többi hormon változásait a karnitin nem befolyásolta. Ahogy azt a dolgozatban részleteztük az adiponektin fokozza a mitokondriális β -oxidációt, és csökkenti a lipogenezist. Figyelembe véve eredményünket, miszerint az I-karnitin hiperadiponektinémiait okozott, feltételezzük, hogy az I-karnitin indukálta, emelkedett szérum adiponektin szint lassítja a kardiovaskuláris komplikációk kialakulását végstádiumú veseelégtelenségben. Bár a karnitin szupplementációtól független, de szoros pozitív összefüggés igazolódott az inzulin leptinnel és reziszinnel való kapcsolatban, ugyanakkor ezzel ellentétes változás volt megfigyelhető az adiponektin leptinnel és reziszinnel történő együttes vizsgálatakor.

Az endotél diszfunkció indikátoraként tekinthető ADMA esetében a szérum ghrelin és leptin koncentrációkkal sikerült összefüggéseket kimutatnunk. A hiperghrelinémiait úgy magyaráztuk, hogy az ADMA emelkedéssel jelzett primer vaskuláris változásra a ghrelin

termelés adaptív/protéktív fokozódása következik be, hogy az erek funkcionális és morfológiai integritását megőrizze. Így elmondható, hogy a ghrelin védi az endotél sejtek intaktaságát, tehát az endotél diszfunkció ellen hat, amit nagy valószínűséggel a NF- κ B gátlásán keresztül fejt ki. Az ADMA leptinnel igazolódott negatív összefüggése háttérben is nagy valószínűséggel az L-karnitin β -oxidációt fokozó hatása áll, és a jelenséget a korábban részletezett „obesity paradox” folyamattal magyarázzuk.

Mind a ghrelin, mind a zsírszöveti hormonok felfedezésük óta egyre inkább a klinikai kutatások középpontjába helyeződnek. Munkasorozatunknak is sikerült több szoros összefüggést igazolni ezen hormonok különböző kórtálapotokban bekövetkező változásairól. Fontos megemlíteni, hogy sem a ghrelin, sem az adipokinek az emberi szervezetben betöltött pontos fiziológiai és patofiziológiai szerepe még nem tisztázott. Ugyanakkor saját kutatásunk és a világirodalmi adatok tanulmányozása alapján, kicsit megismerve ezen peptidok tulajdonságait, a következő hipotézis mondató el. Egy egyén kockázata bármely betegségre attól függhet, hogy milyen mértékben képes ellensúlyozni egy gyulladásos állapot okozta stresszhatást. Ha az illető szervezetének válaszreakciója nem megfelelő, akkor jelentkezik a betegség, illetve a betegség progressziója. Ezzel az elmélettel lehet talán a legjobban megközelíteni a szóban forgó hormonok hatásait. Úgy gondoljuk, hogy mind a ghrelin, mind az adipokinek változásai a szervezetünk védekező rendszerét tükörzik, és a különböző gyulladásos folyamatokra adott regeneratív/protéktív válaszreakcióként tekinthetők.

6. Megállapításaink összefoglalása

-Igazoltuk, hogy a zsírszöveti hormonok akut gyulladásos folyamatban is aktívan részt vesznek, így gyulladásos markereknek tekinthetők.

-Az adiponektint, a ghrelin és a rezisztin hepatitisz esetén a májlezio mértékének jelzőjeként értékelhetjük.

- A krónikus vesebetegek körében észlelt eredményeink egyértelműen indokolják az L-karnitin pótlás szükségességét ezen betegek körében, hiszen a karnitin kiváltotta hiperadiponektinémia minden szempontból jóétkony hatást.

-Az endotél diszfunkció markereként tekinthető szérum ADMA koncentrációval a szérum ghrelin és leptin szintek szoros összefüggést mutatnak, így elmondható, hogy ezek a hormonok védik az endotél sejtek intaktaságát, tehát az endotél diszfunkció ellen hatnak.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Sulyok Endre professzor Úrnak a tudományos kutatásokhoz, és a jelen értékezés elkészítéséhez nyújtott segítségét, tanítói és oktató munkáját.

Köszönettel tartozom Wolfgang Rascher professzornak, az Erlangeri Egyetem Gyermekklinikai igazgatójának, és Melanie Bode-Bögger professzor asszonynak a Magdeburgi Egyetem Klinikai Farmakológiai Intézet igazgatójának a labor diagnosztikai lehetőségek biztosításáért, és hasznos tanácsaikért. Köszönet illeti mindazon munkatársaimat, akik munkámat támogatták, kiemelten Dr. Nyul Zoltán kollégámat az értékezés statisztikai értékelésében nyújtott segítségével.

Közlemények

A dolgozattal kapcsolatos közlemények:

Magyar:

Tóth G., Györke Zs., Sulyok E. Gyermekkori obezitás és emelkedett májfunctio.

Gyermekgyógyászat 2001. május 52/3.

Tóth G., Sulyok E. A zsírszövet mint endokrin szerv. Gyermekgyógyászat 2007. június 58/4.

Külföldi:

Tóth G., Raub M., Nyul Z., et al. Serum ghrelin, insulin and adipokine levels in children with acute hepatitis. Eur J Gastr Hepatol 2009;21:739-743.

Csikly B., Nyul Z., **Tóth G.**, et al. L-carnitine supplementation and adipokines in patients with end-stage renal disease on regular haemodialysis. J Ren Nutr (közlés alatt)

Tóth G., Nyul Z., Sulyok E., et al. Adipokines and endothel dysfunction in L-carnitine supplemented uremic patients on regular hemodialysis. Exp Clin Endocr Diab (közlés alatt)

Egyéb közlemények:

Sulyok E., Lakatos O., **Tóth G.**, Angyal M. Sodium and potassium intake in Hungarian children and adolescents. Pediatric Nephrology 2008. 23:1571-1719.

Tóth G., Sólyom A., Sarlós P. Coeliac disease presenting as intussusception in two 3-olds European Journal of Pediatrics (közlés alatt)

Nemzetközi előadások, poszterek

Tóth G., Sulyok E. Liver function test in childhood obesity. 10th Workshop of the EFCOG Pécs, 2000.

Tóth G., Raub M., Nyul Z., et al. Serum Ghrelin and Leptin levels in children with acute hepatitis. 16. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Erlangen, 2008. (poszter).

A zsírszöveti hormonok klinikai és népegészségügyi jelentősége

Doktori értekezés tézisei

Dr. Tóth Gergely

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József
Programvezető: Prof. Dr. Sulyok Endre
Témavezető: Prof. Dr. Sulyok Endre

Pécs, 2009

1. Bevezetés

Hagyományosan az emberi szervezet jelentős részét alkotó zsírszövetet sokáig egy passzív energiatárolóként tekintették. Ez a megközelítés napjainkban már nem igaz. Ma már tudjuk, hogy a zsírszövet számos bioaktív peptiddel termel, melyeket összefoglaló nevükön adipokinek nevezünk. Az adipokinek egyrészt autokrin/parakrin, másrészt endokrin funkciókkal bírnak. Míg ezen peptidok segítségével a zsírszövet számos szervre és szövetre hat, az ugyancsak itt termelődő receptorok segítségével szoros kapcsolatban áll más hormonális rendszerekkel és a központi idegrendszerrel is.

A zsírszövet komoly endokrin funkcióit hangszóltyozzák a zsírszöveti feleslegről, illetve hiányból adódó anyagcsere változások. Különösen viscerális elhízás esetén inzulin rezisztencia, hiperlipidémia, diszlipidémia, hipertónia, protrombotikus és proinflammatorikus állapotok kialakulásával kell számolnunk. Ez azért különösen fontos, mert az obezitás és a társuló betegségek napjainkban „járványos” méreteket öltenek. Érdekes módon a kóros soványosság vagy zsírszöveti hiány is együtt járhat metabolikus szindrómával. Mindezek alapján a zsírszövetet az életani funkciók, az anyagcsere folyamatok aktív részvevőjeként kell tekintenünk, és törekednünk kell, hogy megismerjük az adipokinek különböző kórállapotokban betöltött szerepét.

2. Célkitűzések

Munkacsoportunk célja a zsírszöveti hormonok változásainak vizsgálata volt olyan betegcsoportokban, melyeket eddig még nem vizsgáltak és melyekben várhatóan jelentős változásokat észlelhetünk.

1. Mivel az anyagcsere folyamatok egyik központi szerve a máj, vizsgálatokat végeztünk gyermekkorú akut vírushepatitiszben, hogy van-e változás akut májgyulladás során, valamint a gyógyulást követően a zsírszöveti hormonok szérumszintjében.
2. A krónikus urémiában szenvedő betegek körében jelentősen emelkedett adipokín értékek, és nagyon gyakran karnitin hiány észlelhető. A karnitin zsírszármazékban betöltött szerepe jól ismert. Munkacsoportunk azt vizsgálta, milyen hatással van az exogén karnitin szupplementáció az urémiás betegek zsírszöveti hormonjaira.
3. Az adipokineknek jelentős szerepet tulajdonítanak az artérioszklerózis patomechanizmusában is. További vizsgálataink arra irányultak, hogy észlelhető-e összefüggés az endotél károsodás és diszfunkció markerei, valamint a zsírszöveti hormonok változásai között.

3. Beteganyag és módszer

Kutásaink során a fent részletezett betegcsoportokban az adipokinek mellett szérum inzulin és ghrelin meghatározásokat is végeztünk, mert ezen két nem zsírszöveti hormon szorosan kötött az adipokinek változásait. Munkánkat szelvéskörü hazai és nemzetközi együttműködésben, modern laboratóriumi módszerek felhasználásával (RIA, ELISA, tandem tömegspektrometria) végeztük.

3.1. A szérum ghrelin, inzulin és adipokín szintek változásai gyermekkorú akut hepatitiszben

A klinikai vizsgálatba 25 akut vírusos hepatitiszben szenvedő, gyermekkorú beteget vontunk be. Az akut vírusos májgyulladás diagnózisa a fizikális leleten (hepatomegalia, sárgaság, stb.), a vérbio kémiai eredményeken, valamint az akut hepatotróp vírusfertőzést igazoló szerológiai eredményeken alapult. A betegek életkora 2,2 és 17,2 év között volt (átlagéletkor : 10,4 év), 10 beteg volt fiú és 15 beteg volt leány. Az átlagos testtömeg index (BMI) 17,66 $\pm$ 4,94 volt. A statisztikai értékelésekhez kor- és nem-specifikus BMI percentilis értékeket használtunk. A kórházi felvételt megelőző -a hányás, hasmenés, étvágytalanság miatt kialakult- éhezési időszak 2-7 nap volt, átlagosan 4,16 nap. A betegség etiológiáját illetően 20 esetben (80%) Hepatitis A vírus (HAV), 5 esetben (20%) Epstein-Barr vírus infekció igazolódott. A két különböző etiológiájú hepatitiszes csoport adatait együttesen elemeztük, mivel külön értékelve azokat, nem találtunk sem laboratóriumi, sem antropometriai különbségeket közöttük.

A mintagyűjtés szérum adiponektin, leptin, reziszin, ghrelin és inzulin meghatározásra éhgyomri állapotban, reggel 8.00-9.00 óra között történt, és a mintákat az analízisek elvégzéséig -20°C-on tároltuk. Az első vérmintákat a kórházi felvételt követő nap reggelén, a kontroll mintákat a gyógyulást követően 2 hónappal gyűjtöttük. A gyógyulás időpontját a májfunkciós értékek teljes normalizálódásában állapítottuk meg. A vérévételi időpontokban májfunkciós értékek meghatározására is történt minavétel.

A szérum bilirubin, glutamát-oxálacétát transzamináz (GOT), glutamát-piruvát transzamináz (GPT), gamma-glutamil transzferáz (γ GT), alkalikus foszfatáz (ALP), összfehérje és albumin meghatározása rutin laboratóriumi módszerekkel történt. A szérum ghrelin mértéket radioimmunoassay (RIA) módszerrel (a kit típusa Meddiagnot, Reutlingen, Germany), míg a leptin, adiponektin, reziszin és inzulin meghatározását enzime linked immunoassay (ELISA) segítségével végeztük (a kit típusa Meddiagnot, Reutlingen, Germany).