

6-18 ÉVES EGÉSZSÉGES GYERMEKEK CSONTANYAGCSERE VIZSGÁLATA

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Csákváry Violetta

Programvezető: Prof. Dr. Kovács L. Gábor

**Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar**

2013

6-18 ÉVES EGÉSZSÉGES GYERMEKEK CSONTANYAGCSERE VIZSGÁLATA

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Csákváry Violetta

Programvezető: Prof. Dr. Kovács L. Gábor

**Témavezetők: Prof. Dr. Kovács L. Gábor
Dr. Salamonné Dr. Toldy Erzsébet**

**Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar**

2013

BEVEZETÉS

A gyermekgyógyászatban alapvető a növekedéssel és fejlődéssel kapcsolatos összetett folyamatok ismerete, a fejlődés optimális menetének követése, valamint a normálistól való eltérés minél korábban történő felismerése. Ez igaz, a csontanyagcsere gyermekkori dinamikus változásaira is. A *csontépítés* (bone modeling) időszakában a csont a nemi jegyeknek megfelelően eléri felnőttkori méretét, ásványi anyagtartalmát. 25-30 éves korra kialakul a csúcs-csonttömeg, mely 70 %-ban genetikusan meghatározott, míg 30 %-ban környezeti tényezők szerepe a meghatározó. A gyermekkori csontfejlődés rendkívül összetett folyamat. Az optimális fejlődéshez az életkornak megfelelő fehérje, kalcium, nyomelem és D-vitamin-bevitel, rendszeres fizikai aktivitás, citokinek, növekedési faktorok, és számos hormon megfelelő szintje szükséges. Gondolunk itt elsősorban a nemi hormonok, növekedési hormon, inzulinszerű növekedési faktor-I (IGFI), thyroxin, és a leptin meghatározó szerepére. A nemi hormonok és a leptin serkentik a chondrocyta proliferációt, az ösztrogének ezenkívül kiemelt szerepet játszanak az osteoblast proliferációban és differenciációban, növelik az osteoprotegerin (OPG) és csökkentik a receptoraktivátor nukleáris faktor-kappa-B ligand (RANKL) képződést. A növekedési hormon hatását mediátorain keresztül (szomatomedin, IGFI) fejt ki. A pajzsmirigyhormon serkentő hatása szintén az IGFI termelés fokozásán keresztül valósul meg. A felnőttkort már az állandó *csontátépülés* (bone remodeling) jellemzi. A csúcs-csonttömeg közel 50 éves korig állandó, ezt követően a *csontbontás* (bone resorption) kerül előtérbe nemek közötti (nőkben 3-4 %/év, férfiakban 0,3 %/év) jelentős mértékű eltéréssel.

A gyermekkori csontfejlődés vizsgálata nem könnyű feladat, hiszen a csont ásványi anyag beépülésének mértéke nemenként, életkoronként, a serdülés Tanner stádiumai szerint változik. A serdülés stádiumainak értékelése Tanner stádiumok alapján történik. A lányok átlagosan 2 évvel korábban kezdenek el serdülni, pubertás alatt a csúcs csonttömegük csaknem 50%-al nő, míg fiúknál közel 15%-os növekedés tapasztalható. Az ásványi anyag beépülés sebessége lányoknál 15 éves, fiúknál 16 éves kor után csökken, lányoknál 18, fiúknál 20 éves kor táján megszűnik. A csontok felépítésében és a test összetételében is a nemi különbségek egyre kifejezettebbé válnak.

A csontmennyiség mérésére kettős foton abszorpciometria [dual energy X-ray absorptiometry (DXA)] terjedt el, ahol úgynevezett felszíni ásványi csontsűrűség mérésre [bone mineral density, BMD (gr/cm²)] van lehetőség. A BMD értékelésére a Z-score elfogadott, mely jelzi a mért BMD eltérését a kor és nem szerinti normális átlagértéktől, normális tartomány $\pm 2,0$ SD. Gyermekkorban a kis sugárterheléssel (0,04 μ Sv) járó, teljes

test denzitometriai vizsgálat javasolt, mely a testméretektől függetlenül egyszerre ad felvilágosítást az axiális és a perifériás csontokról, a test összetételéről, a test zsír és zsírmentes tömegéről valamint arányáról. A csontdenzitometriai paraméterek értékelése az eltérő életmód, éghajlat és genetikai tényezők szerepe miatt hazai referencia tartomány birtokában kívánatos.

A BMD értékek statikus paraméterként értékelhetők, míg a biokémiai markerek a csontforgalom dinamizmusáról is felvilágosítást adnak. Gyakorlatban a csontépítés biokémiai paraméterei közül az osteoblastok által termelt szérumban oszteokalcin (OC) valamint a kollagéncépződés mértékét jelző, szintén az osteoblastok által termelt, I. típusú kollagén extenziós propeptid (P1NP), míg a csontbontás markerei közül a béta-crosslaps (β -Cl) terjedt el. A hazai nemenkénti és életkoronkénti referencia tartomány megléte a megfelelő értékelés elengedhetetlen feltétele.

Gyermekkorban a csonttritkulás vagy helyesebb megfogalmazással a csökkent ásványianyag tartalom elsődleges formáihoz rendkívül ritka kórképek (osteogenesis imperfecta, idiopathiás juvenilis osteoporosis, osteoporosis-pseudoglioma szindróma) tartoznak.

Másodlagos formák kialakulásával azonban a veszélyeztetett populációkban komolyan számolnunk kell. Ide tartoznak azok a gyermekek, akiknél egyrészt az életkörülmények (táplálkozás, életmód), másrészt számos és a mindennapi gyakorlatunkban előforduló krónikus betegség fennállása illetve rendszeres gyógyszeres kezelés miatt a csontfejlődés és az ideális csúcs-csonttömeg kialakulása károsodik. A csontképződés és a csontreszorpció egyensúlyának megbomlását leggyakrabban endokrinológiai, gasztroenterológiai, haematológiai, autoimmun kórképek, valamint krónikus vese- és májbetegségek esetén tapasztaljuk. Hazai adatok alapján a krónikus betegségek gyakoriságának növekedésével (coeliakia esetén 1:85/gyermeklakosság), és az egyre fiatalabb életkorban történő kialakulásával (1-es típusú diabetes mellitusban az 5 év alatti életkorban évi 5,2%-os incidenciával) kell számolnunk. Fenti másodlagos formák esetén a pontos követés céljából denzitometriai és biokémiai vizsgálatok egy időben történő elvégzése már a diagnózis felállításakor javasolt.

A gyermekgyógyászatban a megelőzésnek kiemelt szerepe van, hiszen az ifjúság egészségvédelme annál hatékonyabb, minél korábbi életkorban kezdünk vele foglalkozni. Feladatunknak érezzük az egészséges és a krónikus betegségben szenvedő felnövekvő nemzedék minél ideálisabb csúcs-csonttömegének elérését és megőrzését, a csontanyagcsere korszerű denzitometriai és biokémiai vizsgálatainak igénybevételével.

CÉLKITŰZÉSEK

Hazánk dunántúli régiójában a denzitometriás mérések német gyermek referencia tartományok alapján történnek és a csontanyagcsere biokémiai vizsgálatainak értékeléséhez gyermek referencia tartományok nem állnak rendelkezésre. A csontanyagcsere zavarok korai felismeréséhez, kezeléséhez hazai nem-, és életkor szerinti osteodenzitometriai valamint biokémiai paraméterek referencia tartományának ismerete szükséges. Ezen cél vezérelt minket, amikor Szombathely három iskolájában egészséges gyermekek csontanyagcsere vizsgálatát végeztük el, a serdülés dinamikus változásainak követésére, a Tanner stádiumok figyelembe vételével.

1. 6-18 éves gyermekek lumbális csont ásványianyag-tartalom és csont biomarkerek referencia tartományának meghatározása, táplálkozási szokásaik és fizikai aktivitásuk felmérésével.

2. 6-16 éves gyermekek teljes test ásványianyag-tartalmának, testösszetételének és szérum 1-es típusú teljes prokollagén amino-terminális propeptid (P1NP) referencia tartományának meghatározása.

3. Teljes test és lumbális BMD valamint a testösszetétel, csontanyagcsere-paraméterek, nemi hormonok kapcsolatának vizsgálata.

4. 6-10 éves gyermekek D-vitamin ellátottságának felmérése.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A Helsinki Deklaráció szellemében a gyermekek szülei előzetes tájékoztatást követően írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatba, amelyhez a regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyre rendelkezésre állt. Vizsgálatainkat a Vas Megyei Markusovszky Kórház Gyermekendokrinológiai Gondozójában három korcsoportban végeztük. A vizsgálatok korcsoportonként eltérő időpontban történtek: I. korcsoport (2008. április-május), II. korcsoport (2005. április-május), III. korcsoport (2003. október -2004. január). Csontdenzitás méréseket DEXA módszerrel, Lunar Prodigy géppel végeztünk. Biokémiai vizsgálatok elektrokemilumineszcens, teljesen automatizált immunoassay (ECLIA, Elecsys 2010 Roche) módszerrel történtek. A 3. pont kivételével az adatokat Rop Stat programcsomaggal dolgoztuk fel. Leíró statisztikaként az eloszlások elemzését követően, átlagot és SD-t vagy mediánt és kvartiliseket adtunk meg. A nemek közötti összehasonlítást t-próbával vagy Mann-Whitney teszttel végeztük. Statisztikailag szignifikánsnak a 0,05-nál kisebb p értékeket tekintettük.

1. A vizsgálatban kizárólag egészséges, krónikus betegségben nem szenvedő, összesen 406 gyermek (175 fiú, 231 leány) vett részt, átlagéletkoruk $13,5 \pm 2,8$ év volt. Családi és egyéni anamnézisükről, étkezési, italfogyasztási, sportolási szokásaikról a szülők által kitöltött kérdőív alapján értesültünk. Az étkezési szokásoknál felmértük a napi kalcium- és D-vitamin bevitt természetes forrásokból illetve vitaminkészítmények, étrend kiegészítők formájában történő fogyasztásból. Korcsoportoknak megfelelően a szükséges napi kalciumbevitt, alsó tagozatosoknál 800 mg/nap, felső tagozatban 1000 mg/nap, középiskolásoknál 1200 mg/nap mennyiségben határoztuk meg. Felmértük a diákok körében a szénsavas üdítő- és kóla fogyasztás mértékét is, valamint a gyermekek fizikai aktivitását, versenyszerű illetve alkalmyszerű és/vagy iskolai keretek között történő testmozgás történt-e. A vizsgálatban résztvevő gyermekek nem testnevelés tagozatos iskolába jártak, testnevelés alól felmentett nem volt közöttük. Antropometriai mérések (testmagasság, testsúly) adataiból testtömeg index (body mass index, BMI (kg/m^2)) és BMI Z-score meghatározásokat végeztünk az Országos Longitudinális és Gyermeknövekedés Vizsgálat eredményei alapján. A serdülés stádiumait mindkét nemből a Tanner kritériumok alapján értékeltük. Lumbális (L1-L4) BMD (gr/cm^2) és BMC (gr) [bone mineral content (csont ásványi anyag tartalom)] méréseket végeztünk. A csontépítés markerei közül, szérumban oszteokalcin, míg a csontbontás jellemzői közül szérumban β -crosslaps vizsgálat történt.

2. Vizsgálatainkat I-II. korcsoportban, 237 gyermek részvételével (104 fiú, 133 leány) végeztük, átlagéletkoruk: $11,6 \pm 2,2$ év volt. Teljes test BMD (TBMD) és BMC (TBMC), teljes zsírtömeg (kg), teljes test zsírmentes tömeg (kg) és úgynevezett végtagi zsírmentes testtömeg (kg) mérések [appendicular lean body mass (APLBM)] történtek. Testösszetétel mérésekből zsírtömeg index [fat mass index (FMI) kg/m^2], teljes test zsírmentes [lean body mass index (LMI) kg/m^2] és végtagi zsírmentes testtömeg index [APLMI (kg/m^2)] számolása történt. Biokémiai vizsgálatainkat, a csontépítés további markerével, a P1NP referencia tartományának életkor és nemek szerinti meghatározásával egészítettük ki.

3. Munkánk során a 2. pontban említett két korcsoportban lévő gyermekeknél ($n=237$) végzett csontdenzitás méréseink megegyeznek a 2. pontban leírtakkal. Biokémiai vizsgálatok közül szérum OC, β -Cl, parathormon intakt (PTHi), ösztadiol (E2), total tesztoszteron (T), P1NP, thyreoida stimuláló hormon (TSH), folliculus stimuláló hormon (FSH) meghatározásokat végeztünk. Vizsgáltuk serdülés előtt (Tanner I) és serdülőkorban (Tanner II-IV) a csonttömegre a testösszetétel, csont biokémiai paraméterek, nemi hormonok és a parathormon hatását. Statisztikai elemzéseket (IBM SPSS szoftver (20.0 változat) egyváltozós és stepwise (lépésenkénti) többváltozós lineáris regresszióval végeztük. A mintában a függő változók: TBMD, L1-L4 BMD, a független változók: OC, β -Cl, nemi hormonok (E2, T) és testösszetétel paraméterek (zsírtömeg index és végtagi LMI) voltak.

4. 86 (43 fiú) kizárólag prepubertásban (Tanner I) lévő gyermek szérum 25(OH)D3-vitamin, PTHi és kérdőíves feldolgozás alapján napi D-vitamin bevitelének elemzése történt. A D-vitamin ellátottságot a nemzetközileg elfogadott ajánlásoknak megfelelően szérum 25(OH)D3 (nmol/l) szinttel jellemeztük. D-vitamin hiányról $\leq 50,0$, szérum 25(OH)D3 szint esetén, 50,1-75,0 nmol/l értéknél elégtelen D-vitamin ellátottságról, míg $>75,0$ nmol/l szérum 25(OH)D3 érték felett optimális D-vitamin ellátottságról beszélünk. Vizsgáltuk a szakmai ajánlásoknak megfelelően 3 éves korban befejezett D-vitamin-pótlás miként befolyásolja a kisiskolások D-vitamin ellátottságát, valamint a csontok ásványi anyag tartalmát.

VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

1. 6-18 éves gyermekek lumbális BMD, BMC, valamint szérum oszteokalcin és β -crosslaps referencia tartományának meghatározása, táplálkozási szokásaik és fizikai aktivitásuk értékelése [1,2,3,5,6]* A zárójelben lévő számok a tézisek alapjául szolgáló közlemények sorszámát jelzi.

1. Az I. korcsoportban, prepubertásban (6-10 év) lévő fiúk szignifikánsan magasabbak voltak a lányoknál, ugyanakkor a serdülés korábbi kezdetét lányokban a csont ásványianyag-tartalom beépülés, a L1-L4 BMD és a szérum OC szignifikánsan magasabb értéke igazolta.

A II. korcsoportban (11-16 év) a serdülők auxiológiai paramétereiben szignifikáns különbséget nem észleltünk. Mindkét csontdenzitási paraméter (L1-L4 BMD, BMC) a lányokban, míg a szérum OC, β -Cl fiúkban volt szignifikánsan magasabb, mely alátámasztja a fiúkban később kezdődő, de összességében elhúzódóbb és nagyobb ütemű csont ásványi anyag beépülést.

A III. korcsoportban (14-18 év), vizsgált fiúk auxiológiai, csontdenzitási (L1-L4 BMD, BMC), szérum OC, β -Cl értékei szignifikánsan magasabbak voltak, mint a lányoké. A lumbális ásványi anyag beépülés további jelentős emelkedést mutat mindkét nemben, mely összhangban van ezen időszak pubertáskori növekedési ütemének felgyorsulásával.

2. Lumbális BMD, BMC paraméterek elemzése nemek, életkor, és Tanner stádiumok szerint

Lányok gerincében 11 éves korban felgyorsuló és 12-14 korban legnagyobb sebességet elérő, a fiúk értékeit 11 és 13 éves korban szignifikánsan meghaladó ásványi anyag beépülést a L1-L4 BMD, BMC értékek esetében igazoltuk. Fiúkban 13 éves korban észlelhető a lumbális BMD, BMC értékek emelkedése, 17 éves korban már a lányok értékeit meghaladják, és 18 évesen is még további emelkedést észleltünk a lumbális ásványi anyag beépülésben.

3. Gyermekek és serdülők életmódbeli szokásainak elemzése

Kalcium és D-vitamin bevitel

A makroelemek közé tartozó kalcium a csontok keménységének és nyomásszilárdságának fenntartásában nélkülözhetetlen és a D-vitamin szubsztrátjaként is nevezik. Korcsoportonkénti elemzéseinknél a kisiskolások (I. korcsoport) napi kalcium bevitele mindkét nemből meghaladta az életkori ajánlást (800 mg/nap). A II. korcsoport tagjai is közel elérték az életkornak megfelelő szükségletet (> 1000 mg/nap). Serdülők (III. korcsoport) körében a kalciumbevitel elmaradt az életkori szükséglettől (1200 mg/nap). A D-vitamin bevitel viszont mindhárom korcsoportban jelentősen elmaradt az életkori szükséglettől (400 NE illetve 1000 NE/nap).

Szénsavas üdítőital fogyasztás

Kisgyermekkorban a kólafogyasztás még kevésbé elterjedt, egyéb szénsavas üdítőitalok közkedveltebbek. A II. korcsoportban a serdülők több mint harmada iszik kólát és egyéb szénsavas üdítőitalt naponta. III. korcsoportban a fiúk több mint fele rendszeres kólafogyasztó, a lányok közel harmadával szemben. Egyéb szénsavas üdítőitalt a fiatalok közel fele fogyaszt naponta mindkét nemből.

Sportolási szokások korcsoportonkénti felmérése

A kisiskolások több mint fele aktívan sportol, még a serdülőknél az aktív sportolási kedv csökkenését észleljük, a fiúk közel harmada (32%), míg a lányok kevesebb, mint fele (40 %) sportol rendszeresen. A III. korcsoportban tovább romlik a helyzet. A fiúk harmada még aktívan sportol, de a lányoknak csak közel 20 %-a űz versenyszerű sportot.

2. 6-16 éves gyermekek teljes test ásványianyag-tartalmának, testösszetételének és szérumban P1NP referencia tartományának meghatározása [1, 5]

1. TBMD, TBMC értékek életkor, nemek és Tanner stádiumok szerinti elemzése

A két nem kisfokú TBMD értékének emelkedése 10 éves korig csaknem együtt halad. A lányok TBMD értéke 12 éves korban már szignifikánsan magasabb a fiúkhoz képest. Csak 16 éves korban haladja meg a fiúk értéke a lányokét. A TBMC paraméterek emelkedése 8 éves kortól már mindkét nemből jelentős mértékű, a lányok értékei 11 éves kortól meghaladják a fiúkét, majd 14 éves korban már a fiúk paraméterei előzik meg a lányokét.

2. Testösszetétel elemzések nemek, életkor és Tanner stádiumok alapján

Testösszetétel paraméterek vizsgálatánál a teljes zsírtömeg értékek lányokban kezdettől fogva meghaladják a fiúk értékeit, 16 éves korban lévő csúcsponttal, a fiúknál kisértékű emelkedés 15 éves korban észlelhető. Teljes és végtagi zsírtömeg értékek emelkedése mindkét nemben 13 éves korig közel azonos ütemű emelkedést mutatott, a fiúk serdülésének kezdetével nagyobb ütemű emelkedés észlelhető, 16 éves korban elért csúcserkével.

3. 6-16 éves gyermekek biokémiai (szérum OC, Cl, P1NP) paramétereinek együttes elemzése nemek, életkor és Tanner stádiumok szerint

Munkánkban 6-18 éves fiúk és lányok szérum OC, β -Cl (I-III. korcsoport), P1NP (I-II. korcsoport) értékei azonos életkorban, de különböző Tanner stádiumban eltérést mutattak, mely jól tükrözi a növekedési sebesség változásait. Lányokban mindhárom csont turnover marker emelkedése (szérum OC, β -Cl, P1NP) 11-12 éves korra tehető, míg fiúkban 2 évvel később, ugyanakkor jelentősebb ütemű növekedéssel, 13-14 éves korban éri el csúcspontját. A serdülés kezdetének eltérő időpontját a két nem között jól szemléltetik elemzéseink szignifikáns eltérései ($p < 0,05$). Lányokban a növekedési ütem csökkenését, 13 éves kortól a csont turnover markerek csökkenése is követi. Fiúkban mindez 14-15 éves korra tehető, a csökkenés mértéke kisebb ütemű. A felnőttkor küszöbén, a növekedési ütem lassulásával, a csont biokémiai paraméterei jelentős csökkenést mutatnak a serdülés fokozott ütemű növekedéséhez képest.

3. Teljes test és lumbális BMD és a testösszetétel, csontanyagcsere-paraméterek, nemi hormonok kapcsolatának vizsgálata [8]

A csontanyagcsere a kisiskoláskortól a serdülőkorig számos tényező összetett hatása és folyamatos változása jellemzi, így az élettani változásokat az egyes Tanner stádiumokra lebontva is elemeztük. Kisgyermekkorban annak ellenére, hogy fizikális vizsgálatnál a nemek közötti különbség még nem számottevő, a csontdenzitometriai vizsgálatok már jelentős különbségeket igazoltak. A növekedés ütemének mérséklődésekor a csontmarkerek szintjének mindkét nemben történő csökkenését észleltük. Serdülőkorban az OC szignifikáns negatív hatását igazoltuk a lumbális BMD-re fiúkban és a TBMD, TBMC értékekre lányokban. A csont biomarkerek szintjének csökkenése korábban kezdődik és korábban is fejeződik be lányokban és a negatív hatása a csonttömegre (lumbális és teljes test) a serdülőkori gyors növekedési ütem csökkenésével áll összhangban. Fiúkban csak a lumbális csonttömegre

gyakorolt negatív hatása a serdülés befejeződésének későbbi és elnyújtott időtartamából adódhat. Prepubertásban lévő lányok szignifikánsan magasabb, de még normális tartományban lévő PTH értékei a csontépítés egyik tényezőjeként a hamarabb kezdődő serdülés jelének tartjuk. Lányokban mindkét Tanner stádiumban szignifikáns pozitív összefüggést igazoltunk a zsírtömeg index és TBMD, TBMC értékek között. Mindkét nemben és Tanner stádiumban a csonttömeg és az ösztrogén szintek között pozitív, míg a csonttömeg és a végtagi LMI között a legerősebb pozitív szignifikáns kapcsolat igazolódott. A csonttömeget egy tényező önálló, kizárólagos meghatározó szerepével jellemezni nem lehet. Munkánkban a csonttömeget leginkább meghatározó tényezőnek a végtagi LMI bizonyult.

4. 6-10 éves gyermekek D-vitamin ellátottságának felmérése [7, 9]

A fiúk szignifikánsan magasabb szérumszintje ellenére az optimális D-vitamin ellátottság jelenleg javasolt, szérumszintje (>75 nmol/l) értékét a gyermekek mindössze 16 %-nál igazoltuk. A kisiskolások több mint 75 %-nál mindössze 200 IU/nap D-vitamin-bevitelt állapítottunk meg, a napi 400 IU/nap szükséglettel szemben. A kisiskolások alacsony D-vitamin bevitelének és nem megfelelő szérumszintjének a napjainkban terjedő tejtermékeket egyre inkább mellőző étkezési szokásokra hívja fel a figyelmet. Ezek miatt szükséges lenne a táplálékok D-vitaminnal történő dúsítása illetve a D-vitamin pótlás mennyiségének és időtartamának meghatározása.

KÖVETKEZTETÉSEK

Munkánkban 6-18 éves egészséges gyermekek és fiatalok csontdenzitometriai, testösszetétel és biokémiai paramétereinek referencia tartományát határoztuk meg nemek, életkorok és Tanner stádiumok szerint hazánk dunántúli régiójában. A csontanyagcsere paraméterek (biokémiai, denzitometriai, testösszetétel elemzések) mindkét nemben, a serdülés nemek közötti eltérő idejét követve, összhangban álltak a serdülés ütemével, és az erre az időszakra jellemző felgyorsult növekedési ütemmel. Eredményeink ugyanakkor felhívják a figyelmet az azonos életkorú, de eltérő Tanner stádiumú fiatalok csontanyagcsere paramétereinek értékelésénél a Tanner stádiumok figyelembevételét, a csonttömeg fejlődésének megbízhatóbb követése céljából. Másképp értékelendő a már serdülés stádiumait mutató gyermek életkorához képest alacsonyabb csont turnover vagy csonttömeg értéke, mint azonos életkorú, de még prepubertásban lévő társának szintén alacsony értéke. A serdüléssel összhangban az előzőekben bemutatott növekedési ütem felgyorsulását, és a csonttömeg értékeinek emelkedését váránk.

Csonttömegre ható tényezők összetett szerepét igazoltuk prepubertásban és serdülőkorban mindkét nemben. A csonttömeget leginkább meghatározó tényezőnek a végtagi LMI bizonyult mindkét nemben, de az ösztrogén, tesztoszteron és a lányokban a zsírtömeg index szerepe is jelentős. Serdülőkorban az oszteokalcin szignifikáns negatív hatását lányokban mindkét, míg fiúkban csak egy csonttömeg (lumbális) paraméter tekintetében igazoltuk, ami a serdülés lányokban csaknem befejeződő, fiúkban pedig fokozatosan csökkenő ütemével magyarázható.

Kisiskolások nem megfelelő D-vitamin szintje és az életkori szükséglethez képest alacsonyabb D-vitamin-bevitele felhívja a figyelmet a jelenleg érvényben lévő szakmai ajánlás újraértékelésére, illetve a D-vitamin klasszikus és úgynevezett nem vázrendszeri kedvező hatásai miatt az élelmiszerek D-vitaminnal történő dúsítására, a felnövekvő nemzedék minél optimálisabb csúcs-csonttömegének elérése céljából. Eredményeink adatokat szolgáltatnak a csont denzitometria és biokémia referencia tartományok hazai meghatározásához és a mindennapi gyakorlatban történő bevezetéséhez.

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Varga A, **Csákváry V**, Toldy E, Oroszlán Gy, Kovács L.G.: Serdülők csontanyagcsere vizsgálata. Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina, **2004**. 31. 30.
2. **Csákváry V**, Toldy E, Bödecs T, Puskás T, Oroszlán Gy: Serdülők csontanyagcsere vizsgálata. Markusovszky Pályázat **2005**.
3. Toldy E, **Csákváry V**, Oroszlán Gy, Kovács G. L: Changes of bone metabolism during puberty. Clinica Chimica Acta **2005**, Suppl. 5. TP 226. S250
4. Toke J, Czirjak G, Patocs A, Enyedi B, Gergics P, **Csákváry V**, Enyedi P, Toth M: Neonatal severe hyperparathyroidism associated with a novel de novo heterozygous R551K inactivating mutation and a heterozygous A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor gene. Clinical Endocrinology **2007**; 67: 385-392. **IF: 3,37**
5. **Csákváry V**, Puskás T, Bödecs T, Lőcsei Z, Oroszlán Gy, Kovács L.G, Toldy E: Serdülők csontanyagcsere-markereinek vizsgálata a nyugat-dunántúli régióban Orvosi Hetilap **2009**; 150: 1963-71.
6. Szalay S, Catomio Cs, Mittli Ö, **Csákváry V**, Hadarits F., Toldy E: Csontanyagcsere markerek vizsgálata egészséges fiatalokban. Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 2009. 34. évfolyam, Suppl. P-51.
7. **Csákváry V**, Oroszlán Gy, Toldy E: Gyermekek csontanyagcsere vizsgálata a D-vitamin ellátottság függvényében. Markusovszky Pályázat **2011**.
8. **Csákváry V**, Erhardt E, Vargha P, Oroszlán Gy, Bödecs T, Torok D, Toldy E, Kovács GL: Association of lean and fat body mass, bone biomarkers and gonadal steroids with bone mass during pre- and midpuberty. Horm Res Paediatr. **2012**; 78: 203-211. **IF: 1, 571**
9. **Csákváry V**, Puskás T, Oroszlán Gy, Lakatos P, Kalman B, Kovács GL, Toldy E: Hormonal and biochemical parameters correlated with bone densitometric markers in prepubertal Hungarian children. Bone. 2013; 54: 106-112. **IF: 4, 023**

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN KONGRESSZUSI KIADVÁNYOKBAN MEGJELENT ABSZTRAKTOK

1. **Csákváry V**, Toldy E, Bödecs T, Kovács L. G, Oroszlán Gy: Serdülők csontanyagcsere vizsgálata In: MEAT XX. Kongresszus, Szolnok, Orvosi Hetilap **2004** Suppl: 8.

2. **Csákváry V**, Toldy E, Puskás T, Bödecs T, Kovács L. G. Oroszlán Gy: Bone metabolism in Hungarian adolescents European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) **2006** Rotterdam P03-452
3. **Csákváry V**, Toldy E, Puskás T, Kovács L. G, Oroszlán Gy: Changes of bone metabolism at the onset of puberty 9th European Congress of Endocrinology Endocrine Abstracts April **2007** Budapest Volume 14. P420
4. **Csákváry.V**, Toldy E, Puskás T, Oroszlán G, Kovacs GL: Investigation of bone metabolism in junior primary school students ICE **2010** Kyoto Suppl. 2. P5-8-3
5. **Csákváry V**, Erhardt É, Vargha P, Bödecs T, Török D, Oroszlán Gy, Toldy E, Kovács L. G: Csontanyagcserét befolyásoló tényezők gyermekkorban MEAT **2012** Szolnok Kongresszusi Kiadvány

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN MEGJELENT EGYÉB KIADVÁNYOK

1. **Csákváry V**, Toldy E, Bödecs T, Puskás T, Kovács L. G, Oroszlán Gy: Serdülők csontanyagcsere vizsgálata V.Magyar Osteológiai Kongresszus **2004** Balatonfüred
2. **Csákváry V**, Toldy E, Bödecs T, Puskás T, Kovács L. G, Oroszlán Gy: Serdülők csontanyagcsere vizsgálata Osteológiai Rehabilitációs Országos Munkacsoport VIII. Kongresszusa **2004** Dobogókő
3. **Csákváry V**, Toldy E. Puskás T, Bödecs T, Oroszlán Gy: Serdülők csontanyagcsere vizsgálata Endoped **2005** Lillafüred
4. **Csákváry V**, Erhardt É, Vargha P, Bödecs T, Török D, Oroszlán Gy, Toldy E, Kovács L. G: Csontanyagcserét befolyásoló tényezők gyermekkorban Endoped **2012** Pécs

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK, ABSZTRAKTOK ÉS ELŐADÁSOK

1. **Csákváry V**, Szabó L: Mc Cune Albright syndroma Gyermekendokrin Kongresszus (Endoped) **1995** Lillafüred
2. **Csákváry V**, Szabó L: Késői megjelenésű congenitalis adrenalis hyperplasia Endoped **1996** Szombathely
3. Balogh M, **Csákváry V**: Diabetesez gyermekek és családtagok edukáltsági szintje MGYT és MDT Gyermekdiabetes Szekció Tudományos konferenciája **1996** Salgótarján
4. **Csákváry V**, Szabó L: Pubertas praecox Endoped **1997** Nyíregyháza
5. Grasselly M, **Csákváry V**, István L, Jáger R, Oroszlán Gy, Schneider F: Újszülöttkorban vércserében és többszörös transzfúzióban részesült gyermekek hepatitis C-vírus seroconversiojának gyakorisága Gyermekgyógyászat, **1997**, 48: 666-669.
6. **Csákváry V**, Szabó L: Pubertas praecox fiúban Endoped **1998** Dobogókő

7. **Csákváry V**, Szabó L: Centrális ovarium hypofunctio Magyar Gyermekgyógyász Társaság Északnyugat-Magyarországi Területi Szervezete 49. Tudományos ülése **1998** Hévíz
8. **Csákváry V**, Szabó L: D-vitamin rezisztens rachitis formák Endoped **1999** Szeged
9. **Csákváry V**, Szabó L, Toldy E: Pajzsmirigy funkció Down szindrómában Endoped **2000** Seregélyes
10. **Csákváry V**, Szabó L, Toldy E: Pajzsmirigy dysfunctio Down szindrómában MGYT Északnyugat-magyarországi Területi Szervezete **2000** Ajka poszter
11. **Csákváry V**, Rácz K, Tóth M: Bromocriptin- indukált nyelőcső – és tüdőfibrosis? In: MEAT XVIII.Kongresszus, Lillafüred, Orvosi Hetilap **2000** Suppl I.:9.
12. **Csákváry V**, Kósa É, Lukovits O, Kiss Zs, Szabó L: Neurofibromatosis I. típusának előfordulása endokrinológiai gondozónk betegei között Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság IV. Szimpóziuma **2001** Szombathely
13. Balogh M, **Csákváry V**, Bárány Zs: Pajzsmirigybetegségek szűrésének jelentősége coeliákiás gyermekekben Gyermekgastroenterológiai Kongresszus Szolnok **2002**
14. **Csákváry V**, Tóth M, Horváth K, Patócs A, Toldy E, Oroszlán Gy: Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia- laboratóriumi és radiológiai leletek újszülött- és gyermekkorban In. MEAT XIX. Kongresszus, Gyula, Orvosi Hetilap **2002** 143: Suppl: 975
15. **Csákváry V**, Szabó L: Smith-Lemli-Opitz szindróma a megszületéskor Endoped **2003** Salgóbanya
16. **Csákváry V**, Rácz K, Balogh M: Nanosomia-multifaktoralis etiológia? Pannon Endocrin Club Hétvége **2003** Veszprém
17. **Csákváry V**, Kósa É: Neurofibromatosis Konzultációs Napok **2003** Novákvfalva
18. Kósa É, **Csákváry V**: Az 1. típusú neurofibromatosisban szenvedő gyermekek gondozása, különös tekintettel a szemészeti tünetekre Szemészet, **2003**, 140 s 100.
19. **Csákváry V**: Endokrinológia In: Gyermekgyógyászat és határterületei Gyakorló védőnők részére Szerk: Oroszlán György Wolf Invest Kft. Szombathely **2003**, 369-384.
20. Kósa É, **Csákváry V**: Az 1-es típusú neurofibromatosisban szenvedő gyermekek gondozása-különös tekintettel a szemészeti tünetekre Markusovszky Pályázat **2003**
21. **Csákváry V**, Balogh M, Szabó L, W. Erwa, Oroszlán Gy: Smith-Lemli-Opitz syndrome: a case report XIX.European Congress of Perinatal Medicine Athens **2004** P01.1.47.
22. Tóth M, **Csákváry V**, Patócs A, Oroszlán Gy, Rácz K, Tulassay Zs: A kalcium-érzékelő receptor génjének új mutációja In: Magyar Belgyógyász Társaság XL. Nagygyűlése, Budapest, Magyar Belorvosi Archívum **2004** Suppl.:15

23. **Csákváry V**, Tóth M., Patócs A, Rácz K. De novo heterozigóta Ca²⁺-érzékelő receptor gén mutáció (R551K) okozta újszülöttkori súlyos primer hyperparathyreosis In: MEAT XX. Kongresszus, Szolnok, Orvosi Hetilap **2004** Suppl.: 9.
24. **Csákváry V**, Tóth M, Patócs A, Oroszlán Gy, Rácz K: De novo heterozygota Ca²⁺ érzékelő receptor gén mutáció (R551K) okozta újszülöttkori súlyos primer hyperparathyreosis Magyar Perinatológiai Társaság III.Kongresszus **2004** Nyíregyháza
25. Kósa É, **Csákváry V**: Az 1-es típusú neurofibromatosisban szenvedő gyermekek tünetei-különös tekintettel a szemészeti elváltozásokra Orvosi Hetilap, **2004**, 145: 9, 473-478.
26. **Csákváry V**, Tóth M, Patócs A, Oroszlán Gy, Rácz K: A kalciumérzékelő receptor génjének de novo heterozigóta R551K pontmutációja és A986S polimorfizmusa újszülöttkori súlyos primer hyperparathyreosisban Calcium és Csont **2004**, 7:141-145.
27. **Csákváry V**, Tóth M, Patócs A, Rácz K: De novo heterozygota Ca²⁺ érzékelő receptor gén mutáció (R551K) okozta újszülöttkori súlyos hyperparathyreosis MEAT **2004** Szolnok
28. **Csákváry V**, Sólyom J: Intrauterin virilisatio Endoped **2004** Pécs
29. Tóth M, **Csákváry V**, Patócs A, Oroszlán Gy, Rácz K, Tulassay Zs: A kalcium-érzékelő receptor génjének új mutációja Magyar Belgyógyász Társaság XL. Nagygyűlése, **2004** Budapest
30. Balogh M, **Csákváry V**: Smith-Lemli-Opitz szindróma gastroenterológiai vonatkozásai Gyermekgastroenterológiai Kongresszus **2005** Győr
31. Tőke J, Tóth M, Patócs A, **Csákváry V**, Rácz K, Tulassay Zs: A kalcium-szenzor inaktiváló mutációi által okozott hypercalcaemiás állapotok klinikai és genetikai vizsgálata VI.Magyar Osteológiai Kongresszus **2005** Balatonfüred
32. Grasselly M, **Csákváry V**, Balogh M, Szokolczai A: Szisztémás candida fertőzések Magyar Perinatológiai Társaság Kongresszusa **2005** Gyula (poszter)
33. Toke J, Toth M, **Csákváry V**, Varga I, Oroszlan G, Racz K: Neonatal severe primary hyperparathyroidism associated with a novel de novo heterozygous R551K mutation and a heterozygous A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor gene 7th European Congress of Endocrinology **2005**, September Göteborg P3-82
34. Balogh M, **Csákváry V**: Pajzsmirigybetegségek szűrésének jelentősége coeliákiás gyermekekben Gastroenterológiai Kongresszus **2006** Szeged
35. **Csákváry V**, Szemlédy F, Tóth Cs, Zalatnai A, Oroszlán Gy, Sólyom J: Leány? Fiú? LHR? Endoped **2006** Szeged
36. **Csákváry V**, Szemlédy F, Tóth Cs, Zalatnay A, Oroszlán Gy, Sólyom J: Leydig-sejt hypoplasia Gyermekgyógyászat, **2006**, 9:569-574.

37. Tőke J, Czirják G, Patócs A, Enyedi B, Gergics P, **Csákváry V**, Enyedi P, Tóth M: Neonatal severe hyperparathyroidism associated with a novel de novo heterozygous R551K inactivating mutation and a heterozygous A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor gene Endocrine Abstracts 9th European Congress of Endocrinology **2007**, April Budapest P497
38. Doma G, **Csákváry V**: MRKH szindróma esete, a diagnosztika buktatói Magyar Nőorvos Társaság XXVII. Kongresszusa **2007** Pécs (poszter)
39. **Csákváry V**, Dávid É, Szabó L, Balogh M, Kiss Zs, Oláh A, Balogh I, Savanya M, Bazsó D, Erdélyi Zs: Smith-Lemli-Opitz szindróma családi előfordulása Endoped **2009** Debrecen
40. Csákváry V, Szabó L, Masát P, Oroszlán G, Rác K: Testicular tumors in adrenogenital syndrome (AGS): case report LWPES/ESPE **2009** New York Suppl. R-04.
41. Dávid É, **Csákváry V**, Szabó L, Balogh M, Kiss Zs, Oláh A, Balogh I, Savanya M, Bazsó D, Erdélyi Zs: Smith-Lemli-Opitz szindróma családi halmozódása Fialat Gyermekgyógyászok VIII. Konferenciája **2009** Kőszeg
42. Savanya M, Erdélyi Zs, **Csákváry V**, Oroszlán Gy: A több jobb, vagy akevesebb? Fialat Gyermekgyógyászok VIII. Konferenciája **2009** Kőszeg
43. **Csákváry V**, Szabó L, Masát P, Oroszlán Gy, Gonda G, Rác K: Testicularis tumorok adrenogenitalis szindrómában MEAT **2010** Visegrád. MBA Supplementum 2010/3, 204-205.
44. **Csákváry V**, Balogh M, Patócs A, Opra B, Niederland T, Oroszlán Gy.: Diabetes mellitushoz társuló endokrin kórképek ikertestvérekben Endoped **2011** Győr
45. Balogh M, Csákváry V: Diabetes mellitushoz társuló endokrin kórképek ikertestvérekben XVII. Dunántúli Diabetes Hétvége **2011** Tihany
46. **Csákváry V**, Lőcsei Z, Oroszlán G, Halász Z, Tóth M, Czirják S, Rác K: Cushing' disease in a 14-year old female: difficulties of diagnosis ESPE **2011** Glasgow PAO-107.
48. I. Balogh, K. Koczok, G. P. Szabó, O. Torok, K. Hadzsiev, Gy. Csábi, L. Balogh, E. Dzsudzsák, É. Ajzner, **V. Csákváry**, L. Szabó, A.V.Oláh.: Mutational spectrum of Smith-Lemli-Opitz syndrome patients in Hungary. Mol. Syndromol. **2012**; 3: 215-222.
49. Oláh AV, Szabó GP, Varga J, Balogh L, Csábi G, **Csákváry V**, Erwa W, Balogh I: Relation between biomarkers and clinical severity in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. Eur J Pediatr. 2013; DOI 10. 1007/s00431-012-1925-z.

Köszönetnyilvánítás

Munkámhoz nyújtott segítségükért szeretnék köszönetet mondani:

Dr. Kovács L. Gábor Professzor Úrnak, program és témavezetőmnek, aki évekkkel ezelőtt az akkor még szerény adatok birtokában e témakör tudományos értekezésben történő feldolgozását meglátta. Ezt követően munkámat mindvégig segítette, a felmerülő kérdésekre, problémákra mindig azonnali gyors és hatékony segítséget nyújtott. Hasznos tanácsainak és igényességre buzdító kritikájának az értekezés befejeztével, mindennapi munkámban is nagy hasznát veszem.

Dr. Toldy Erzsébetnek, témavezetőmnek, a gyermekek laboratóriumi és egyéb vizsgálati eredményeinek széleskörű feldolgozásában, rendszerezésében nyújtott segítségéért, tanácsaiért.

Dr. Oroszlán Györgynek, a szombathelyi Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály Osztályvezető Főorvosának, aki a mindennapi gyakorló orvosi munka mellett tudományos munkámhoz mindvégig biztos és nyugodt háttérrel biztosított. Segítőkézségével, tanácsaival mindvégig bátorított, munkámat támogatta.

Vargha Péter Tanár Úrnak, SE Kardiológiai Központ munkatársának az adatok igényes, magas szintű statisztika feldolgozásáért, rendkívüli segítőkészségéért.

Hálásan köszönöm Dr. Erhardt Éva, egyetemi adjunktusnak a segítségét, aki munkámat közel egy éve segíti őszinte kedvességgel és szakértelemmel. A nap bármely órájában tanúbizonytságot tett segítőkészségéről. Folyamatosan bátorított az értekezés folytatására, befejezésére.

Tisztelettel és köszönettel tartozom Szabó László Főorvos Úrnak, aki munkatársának hívott a szombathelyi Endokrinológiai Munkacsoportba, tudományos munkámat kezdettől fogva irányította, támogatta.

Köszönet illeti Grófné Szele Mónikát és Tóth Katalint a szombathelyi Endokrinológiai Gondozó munkatársait, valamint a Központi Laboratórium asszisztensnőit értékes segítségükért.

Végtelenül hálás vagyok Családomnak, Férjemnek, Nagyfiaimnak, Szüleimnek, akik mindvégig szerető, biztos légkört biztosítottak számomra, folyamatosan buzdítottak és erőt adtak az értekezés folytatására, befejezésére. Fiaim számítógépes ismeretei munkámat nagyban segítették. Köszönet türelmükért.

