

**FIZIKAI TELJESÍTŐKÉPESSÉG ÉS AUTONÓM IDEGRENDSZERI
ELTÉRÉSEK ELHÍZOTT GYERMEKEKBEN**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Török Katalin

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Gyermekklinika

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Dénes

2016

RÖVIDÍTÉSEK

ABPM	ambuláns vérnyomás monitorizálás
BF	test-zsír tartalom
BMI	test tömeg index
BP	vérnyomás
CAN	cardiovascularis autonóm neuropathia
CRF	fizikai teljesítőképesség
CV	cardiovascularis
DBHR	mély légzést kísérő szívfrekvencia változások
ED	terhelés időtartama
HELENA	“Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence” keresztmetszeti tanulmány
HDL-c	“high density lipoprotein” koleszterin
HOMA	homeostasis model assessment
HR	szívfrekvencia
HR₀	nyugalmi szívfrekvencia
HR_{peak}	terhelésvégi szívfrekvencia
LAT	anaerob küszöb
LAT-BW	testsúlyra normalizált anaerob küszöb
LBM	sovány testtömeg
MS	Metabolikus szindróma
OGTT	orális glukóz tolerancia teszt
OT	felállást kísérő szisztolés vérnyomás változás
PA	fizikai aktivitás
PWC-130	fizikai teljesítmény (physical working capacity) 130/perc szívfrekvenciánál
PWC-130-BW	testsúlyra normalizált fizikai teljesítmény 130/perc szívfrekvenciánál
PWC-150	fizikai teljesítmény 150/perc szívfrekvenciánál
PWC-150-BW	testsúlyra normalizált fizikai teljesítmény 150/perc szívfrekvenciánál
PWC-170	fizikai teljesítmény 170/perc szívfrekvenciánál
PWC-170-BW	testsúlyra normalizált fizikai teljesítmény 170/perc szívfrekvenciánál
RHR	nyugalmi szívfrekvencia
ROC	“receiver operating characteristics” analízis
S/L	felállást közvetlenül kísérő szívfrekvencia változások
SH	tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás változások
SNS	sympathicus idegrendszer
TC	össz-koleszterin
TC/HDL-c ratio	össz-koleszterin/ HDL-koleszterin arány
VO₂rest	nyugalmi oxigén fogyasztás
VO₂rest-BW	testsúlyra normalizált nyugalmi oxigén fogyasztás
VO₂max	maximális oxigén fogyasztás
VO₂peak	terhelés végi oxigén fogyasztás
VO₂peak-BW	testsúlyra normalizált terhelés végi oxigén fogyasztás
VO₂rest-BW	testsúlyra normalizált nyugalmi oxigén fogyasztás

I. BEVEZETÉS

Az elmúlt három évtizedben a gyermekkori elhízás gyakorisága rohamosan nőtt. Annak ellenére, hogy napjainkra a preventív intézkedések hatására a gyakorisági adatok több országban stagnálást, illetve kis csökkenést is mutatnak, a gyermekkori elhízás jelentős népegészségügyi probléma maradt.

Az elhízáshoz kapcsolódó hypertonia, hiperinsulinaemia, kóros glukóz tolerancia és dyslipidaemia egymástól független rizikófaktorai a felnőttkori cardiovascularis és cerebrovascularis betegségeknek. Ezen rizikófaktorok egyidejű fenállását Metabolikus szindrómának (MS) nevezzük, mely mind gyermek, mind felnőtt korban előfordulhat. Munkacsoportunk vizsgálata a MS előfordulását 8,9% gyakoriságúnak találta elhízott gyermekeknél.

Gyermekkorban a csökkent fizikai aktivitás (PA) és fizikai teljesítőképesség (CRF) együtt jár cardiovascularis rizikófaktorok (CV) kialakulásával a későbbi életévekben. Napjainkban a PA és a CRF elhízott gyermekeknél általánosságban csökkent. A PA-t nehéz objektíven mérni, ezért tudományos vizsgálatokban a CRF meghatározása preferált. A testmozgás, fizikai aktivitás során a CV és respiratoricus rendszerek szorosan egymással kölcsönhatásban működnek és próbálják biztosítani az ideális gáz- és anyagcsere állapotot a vázizomzat fokozott energia szükségletéhez. Fizikai aktivitás során mind a CV, mind a respiratoricus rendszer fokozott igénybevételnek van kitéve. A fizikai teljesítőképesség mérésére jól használható a cardiopulmonalis terheléses vizsgálat (spiroergometria). Elhízott egyéneknél a fizikai terhelés nagyobb stresszt, fokozott munkavégzést fog igényelni, mind a CV, mind a respiratoricus rendszer részéről.

Az, hogy az elhízott egyéneknél tapasztalható csökkent fizikai teljesítőképesség mennyiben tulajdonítható a megnövekedett testtömegnek, mennyiben a csökkent PA-nak és mennyiben az elhízáshoz társuló anyagcsere változásoknak nem egységesek a vélemények, jelenleg is vitás.

Felnőttkorban végzett vizsgálatok adatai szerint az elhízás hosszú időtartamú fenállásával együtt gyakrabban fordul elő ischaemiás szívbetegség, malignus kamrai szívritmuszavar és hirtelen halál. Ezen komplikációk kialakulásában a MS komponensei mellett az autonóm idegrendszeri eltéréseknek is jelentős szerepe van. A szívet, érrendszert ellátó autonóm idegrendszer rostjainak funkciózavara esetén cardiovascularis autonóm neuropathia (CAN) és annak tünetei alakulnak ki. A CAN patomechanizmusa intenzív kutatások, fontos kérdések tisztázódása ellenére ma sem teljesen ismert.

Kialakulásában biokémiai, anyagcsere változásokat, microangiopathiás eredetű károsodást, részben a hyperglycaemia közvetlenül idegelemeket érintő következményét feltételezik, melyek vascularis és endothel funkciózavarokhoz, nyugalmi tachycardiához, ritmus zavarokhoz, orthostaticus hypotoniához, kóros balkamra funkcióhoz és csökkent fizikai teljesítő képességhez vezethetnek. Felnőtteken végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy elhízásban és MS-ban fokozott sympatheticus idegrendszeri (SNS) aktivitás és nyugalmi állapotban csökkent SNS-i válaszkézség áll fenn. Az autonóm neuropathia klinikai formája jól ismert felnőtteknél (diabetes, hypertonia, elhízás), a gyermekgyógyászok a gyakorlatban csak ritkán találkoznak ezzel a kórképpel, gyakorisága diabeteses gyermekeknél 1-2%. A cardiovascularis reflexesztek (Ewing-féle öt standard teszt) alkalmasak a CAN vizsgálatára, ilyen módon lehetőséget adhatnak azon gyermekek kiszűrésére és prevenció programokba bevonására, akiknél szubklinikai formában neuropathia áll fenn.

Jól ismert felnőtt betegekénél, hogy autonóm neuropathia fenállása esetén kóros a vérnyomás (BP) diurnális ingadozása. A 24 órás ambuláns vérnyomás monitorizálás (ABPM) lehetőséget teremtett a vérnyomás non-invasiv, előre beállított időközönkénti folyamatos mérésére. Az autonóm idegrendszer circadián ritmusa jól ismert, nappal domináns a sympatheticus tónus, míg éjszaka, alvás közben parasymphathicus túlsúly dominál. O'Brien és munkatársai voltak az elsők, akik felhívták a figyelmet az éjszaka vérnyomás csökkenés elmaradásának negatív prognosztikai jelentőségére hipertóniás betegekénél. Az úgynevezett 'nem-dipper'-eknél fokozott a rizikó célszerv károsodásra: szív (balkamra hypertrophia), idegrendszer (stroke), vese (albuminuria, progresszió veseelégtelenség felé). A vérnyomás kóros diurnális ritmusát leírták diabeteses és hypertonias felnőtteknél és gyermekeknél, azonban elhízott gyermekeknél nem végeztek ilyen irányú vizsgálatokat.

A nyugalmi szívfrekvencia (RHR) jól tükrözi a sympatheticus idegrendszer aktivitását. Mérése egyszerű. Felnőtteknél végzett epidemiológiai tanulmányok kapcsolatot találtak a RHR és a későbbi cardiovascularis mortalitás között. Epidemiológiai és klinikai vizsgálatok alapján a magas RHR nem kívánatos jelenség. Gyermekkorban a RHR jelentőségéről, mint prognosztikai faktor nincsenek adatok.

II. CÉLKITŰZÉSEK

1. Metabolikus szindrómás, nem metabolikus szindrómás elhízott és normál testsúlyú gyermekek fizikai terhelésre adott cardiorespiratoricus válaszáinak összehasonlítása.
2. Szubklinikai autonóm idegrendszeri diszfunkciók jelenlétének vizsgálata különböző cardiovascularis rizikófaktorokkal rendelkező elhízott gyermekekben.
3. A vérnyomás diurnális ritmusának elemzése elhízott gyermekekben. A diurnális ritmussal rendelkező és a diurnális ritmust kevéssé mutató gyermekek cardiovascularis rizikófaktorainak és fizikai terhelésre adott cardiorespiratoricus válaszáinak összehasonlítása.
4. A nyugalmi szívfrekvencia, mint cardiovascularis rizikót becsülő paraméter szűrésre alkalmas hatékonyságának vizsgálata serdülő korú gyermekekben.

III. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

1. Metabolikus szindrómás, nem metabolikus szindrómás elhízott és normál testsúlyú gyermekek fizikai terhelésre adott cardiorespiratoricus válaszáinak összehasonlítása

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegek

A vizsgálatban a Pécsi Tudományegyetem Gyermecklinikájának Anyagcsere Gondozójába túlsúly/elhízás miatt beutalt és gondozott 180 gyermek (103 fiú, 77 leány) vett részt. A cardiovascularis rizikófaktorok meghatározását követően a vizsgálatba bevontunk: 22 fiút, akik a MS kritériumát teljesítő cardiovascularis rizikófaktorokkal rendelkeztek (MS csoport); 17 elhízott fiút, akiknél az elhízás mellett egy rizikófaktor volt észlelhető (Obese csoport). Kontrollként 29 azonos életkorú, normál testsúlyú, nem sportoló fiút választottunk (Control csoport). A MS-t az elhízás, hyperinsulinaemia, hypertonia és/vagy glukóz intolerancia, és/vagy dyslipidaemia egyidejű fenállásakor definiáltuk.

Módszerek

Antropometriai mérések

Testsúly mérés 0,1 kg pontosságú mérlegen. Testmagasság mérés standard módszerek szerint Holtain stadiométerrel. Bőrredő mérések öt testtájon (triceps, biceps, suprailiacalis, subscapularis és alszár) mm-ben, a test bal oldalán. Testtömeg indexet (BMI) a testsúly (kg) és magasság (m²) négyzetének hányadosából számoltunk. Relatív testzsírtartalmat a mért bőrredő értékek felhasználásával Parizkova and Roth egyenlete alapján számítottunk, meghatároztuk a test zsírtartalmat (BF) és sovány testtömeget (LBM). Elhízottnak tekintettük azt, akinek relatív testsúlya 120%-nál több volt és ha a BF fiúknál 25%-nál, lányoknál 30%-nál nagyobb volt.

Vizsgálatok, laboratóriumi vizsgálatok

BP-t a gyermekeknél legalább három alkalommal mértünk higanyos vérnyomásmérővel. Ha a három mérés átlaga a kornak és nemnek megfelelő 95 percentilis értéknél magasabb volt, ABPM-t végeztünk. Ha az ABPM-mel kapott napi átlagértékek közül bármelyik

meghaladta a testmagasságnak és nemnek megfelelő 95 percentilis értékeket a gyermeket hypertoniasnak tartottuk.

Éhgyomri vérminta vételt követően orális glukóz tolerancia tesztet (OGTT) végeztünk, melynek során serum insulin és glukóz szintek mérését végeztük 30, 60, 90, 120 és 180 percnél. Definíciók: hyperinsulinaemia - ha az éhgyomri insulin szint > 20 IU/ml és/vagy az OGTT során mért csúcs insulin >150 IU/ml; glukóz intolerancia – éhgyomri glukóz $\geq 5,6$ mmol/L vagy a 2 órás glukóz az OGTT alatt $\geq 7,8$ mmol/L; dyslipidaemia – magas éhgyomri triglicerid ($>1,1$ mmol/L [<10 éves]; $>1,5$ mmol/L [>10 éves]) vagy alacsony éhgyomri HDL-koleszterin ($<0,9$ mmol/L); hiperkoleszterinémia – éhgyomri összkoleszterin $>5,2$ mmol/L. Az inzulin rezisztenciát a HOMA (homeostasis model assessment) index, (fasting insulin x fasting glucose / 22,5), alapján becsültük.

Terheléses vizsgálatok

A spiroergometriás vizsgálatokat járószalagon a POTE Kórélettani Intézetében végeztük. Az általunk használt ramp protokoll, egy progresszív, fokozatosan növekvő intenzitású terhelési forma. A terhelés maximális időtartama 10 perc, mely során a lejtőszög és sebesség 20 lépcsőben egy előre meghatározott teljesítmény (Watt/kg) eléréséig nőtt. Terhelés alatt a cardiorespiratoricus rendszer vizsgálata Jaeger EOS-sprint rendszerrel történt. A terhelés alatt folyamatos EKG monitorizálás és 3 percenkénti BP mérés történt. A fizikai teljesítőképesség jellemzésére meghatároztuk a terhelés időtartamát (ED), a nyugalmi és maximális szívfrekvenciát (HR_0 , HR_{peak}), a maximális oxigén fogyasztást (VO_2_{peak}), a 170/perc-es szívfrekvenciánál mért teljesítményt (PWC-170) valamint az anaerob küszöböt (LAT).

EREDMÉNYEK

A terhelés időtartama szignifikánsan alacsonyabb volt mind az "Obese" mind a "MS" csoportokban lévőkénél a "Control" csoport tagjaihoz viszonyítva. HR_0 és HR_{peak} változásait mutatja be 1/1 ábra. Az 1/2 ábra demonstrálja PWC-170 és a testsúlyra normalizált PWC-170 értékeket a három csoportnál.

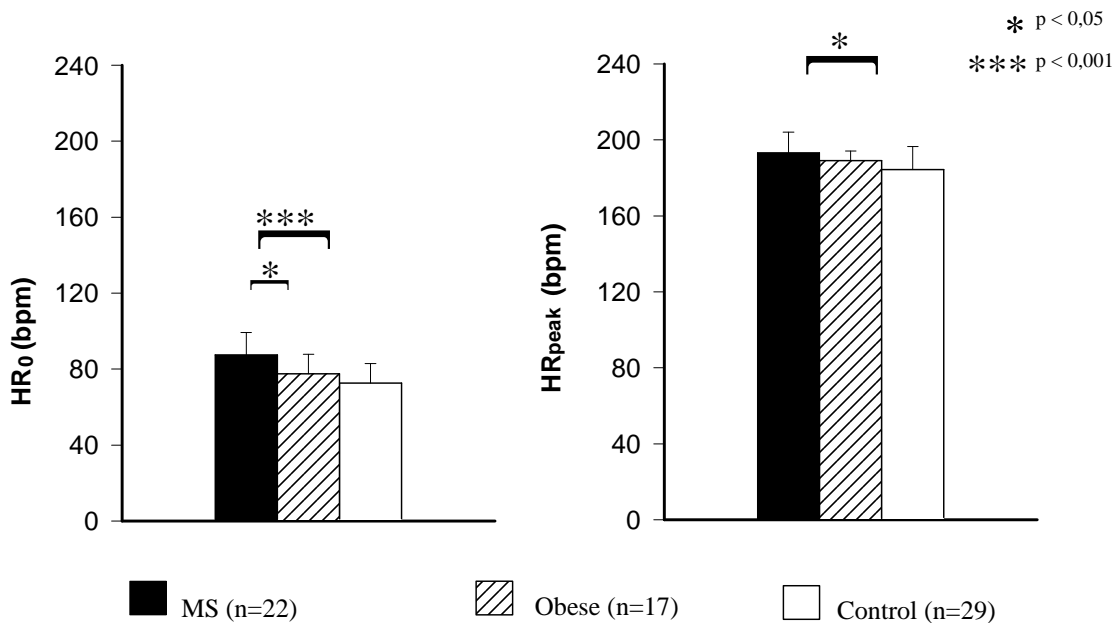
A VO_{2peak} és LAT abszolút értékekben nem különböztek, de testsúlyra normalizált értékeik szignifikánsan alacsonyabbak voltak elhízott gyermekeknél (1/1 táblázat).

1/1 táblázat: LAT, VO_{2peak} értékek, és testsúlyra normalizált értékeik (LAT-BW, VO_{2peak} -BW) (átlag \pm SD)

	MS (n=22)	Obese (n=17)	Control (n=29)
LAT (l/min)	1,53 \pm 0,42	1,53 \pm 0,48	1,61 \pm 0,28
LAT-BW (l/min)	1,33 \pm 0,37 *	1,50 \pm 0,37 @	1,78 \pm 0,37
VO_{2peak} (l/min)	2,70 \pm 0,60	2,51 \pm 0,74	2,47 \pm 0,39
VO_{2peak} -BW (l/min)	2,19 \pm 0,42 *	2,43 \pm 0,45 @	2,91 \pm 0,43

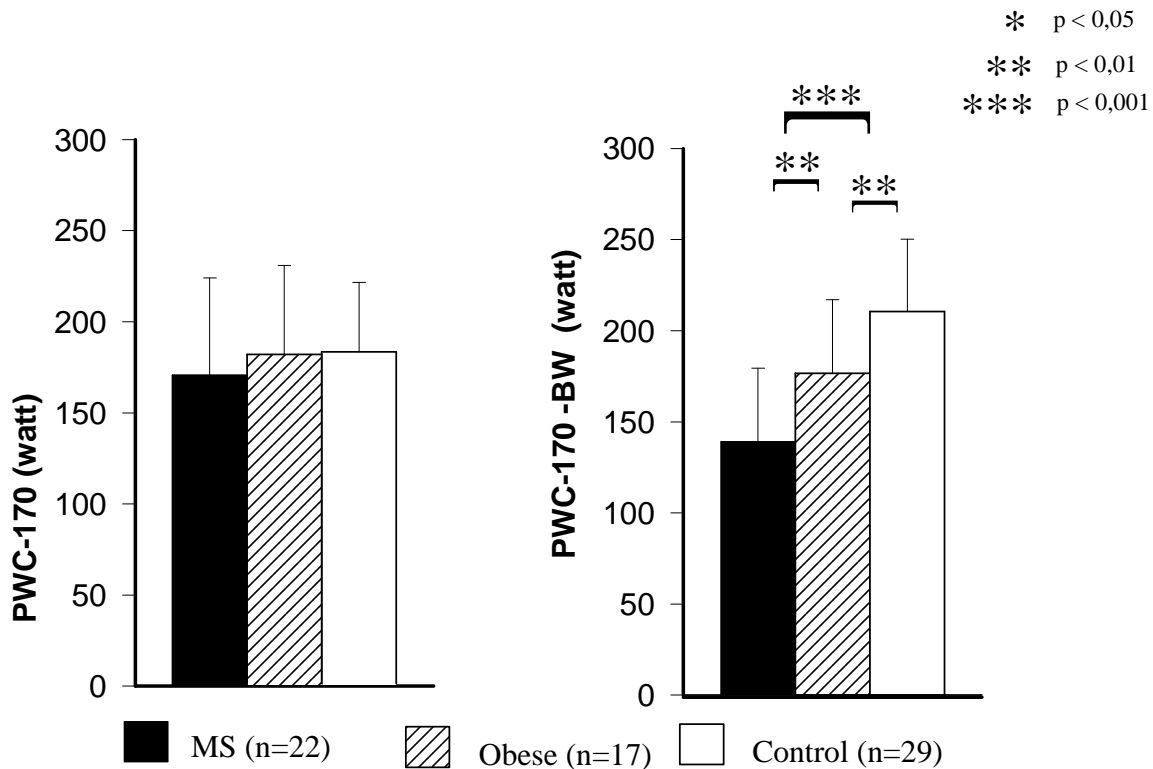
LAT: anaerob küszöb; LAT-BW: testsúlyra normalizált anaerob küszöb; VO_{2peak} : terhelés végi oxigén fogyasztás; VO_{2peak} -BW: testsúlyra normalizált terhelés végi oxigén fogyasztás; MS: Metabolikus szindróma; * $p < 0,05$ MS vs Control; @ $p < 0,05$ Obese vs Control

1/1 ábra: Nyugalmi (HR_0) és maximális szívfrekvencia (HR_{peak})



HR_0 : Nyugalmi szívfrekvencia, HR_{peak} : terhelés végi szívfrekvencia, MS: Metabolikus szindróma

1/2 ábra: Abszolút és relatív PWC-170



PWC-170: fizikai teljesítmény 170/perc szívfrekvenciánál; PWC-170-BW: testsúlyra normalizált fizikai teljesítmény 170/perc szívfrekvenciánál; MS: Metabolikus szindróma

KÖVETKEZTETÉSEK

Eredményeink igazolták, hogy a MS csoportba tartozó gyermekeknek szignifikánsan alacsonyabb a terhelésre adott cardiorespiratoricus válasza (ED, PWC-170-BW, VO_2 peak, AT) összehasonlítva a halmozott rizikófaktorokkal nem rendelkező elhízottakkal. Azt, hogy ezt mi magyarázza – a túlsúly okozta pluszterhelés, az edzetlenség vagy az elhízás szövődményeként jelenlévő metabolikus eltérések, jelen vizsgálat alapján nem lehet pontosan megválaszolni.

2. Szubklinikai autonóm idegrendszeri diszfunkciók jelenlétének vizsgálata különböző cardiovascularis rizikófaktorokkal rendelkező elhízott gyermekekben

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatban a Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinikájának Anyagcsere Gondozójába beutalt 47 elhízott gyermek (23 fiú, 24 leány) vett részt. Normál nyugalmi EKG feltétele volt a vizsgálatban való részvételnek.

A gyermekek antropometriai adatait 2/1 táblázat mutatja be.

2/1 táblázat Antropometriai adatok (átlag \pm SD)

	Fiúk (n=23)			Leányok (n=24)		
Életkor (év)	12,7	\pm	2,5	14,1	\pm	2,4
Testsúly (kg)	82,9	\pm	17,5	80,4	\pm	15,3
BMI (kg/m ²)	31,1	\pm	4,4	30,5	\pm	3,9
BF (kg)	31,0	\pm	7,6	34,7	\pm	8,4

BMI (test tömeg index), BF (test-zsír tartalom)

Antropometriai mérések

Ugyanazon metodikai módszereket használtuk mint az 1. vizsgálatban.

Cardiovascularis reflextesztek

Az autonóm neuropathia rutin vizsgálatára alkalmasak a betegágy mellett elvégezhető cardiovascularis reflextesztek (Ewing-féle öt standard teszt), melyeknek kiértékelését számítógépes program segíti. A vizsgálatok egy része a szívfrekvencia változást regisztrálja különböző légzési manőverek (mély be- és kilégzés, Valsalva-manőver), illetve testhelyzetváltozás (felállás) kapcsán, másik része a vérnyomás változásokat értékeli (felállás, kézizom feszítés). Meghatároztuk: 1 perces időintervallumban a nyugalmi szívfrekvenciát (RHR); mély légzést kísérő szívfrekvencia változásokat (DBHR); felállást közvetlenül kísérő szívfrekvencia változásokat (S/L); felállást követő szisztolés vérnyomás változásokat (OT); tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás változásokat (SH). A szívfrekvencia meghatározása rutinként használt EKG készülékkel történt (Medicor ER31-A); BP mérésre digitális vérnyomásmérő készüléket (Omron HEM-400 C) használtunk. A vizsgálatok megkezdése előtt a gyermekek egy órát pihentek a

laboratóriumban, a vizsgálatokat azonos személy végezte. Referenciaként 130 egészséges 6-18 év közötti gyermek mérési adatait használtuk. A RHR, S/L, SH életkortól függő paraméterek.

EREDMÉNYEK

Eredményeinket a 2/2, 2/3 és 2/4 táblázatok mutatják be. **2/2 táblázat** Kóros cardiovascularis reflexteszt eredmények

Kóros cardiovascularis reflextesztek	Elhízott gyermekek (n=47)	
	n	%
3	5	10,6
2	14	29,8
1	22	46,8
0	6	12,8

2/3 táblázat A kóros teszt eredmények gyakorisága

	Kóros cardiovascularis reflextesztek	%
OT (Hgmm)	19	40,4
S/L	17	36,2
DBHR (ütés/perc)	15	31,9
SH (Hgmm)	8	17
RHR (ütés/perc)	6	12,8

OT: felállást kísérő szisztolés vérnyomás változások; S/L: felállást közvetlenül kísérő szívfrekvencia változások; DBHR: mély légzést kísérő szívfrekvencia változások; SH: tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás változások; RHR: nyugalmi szívfrekvencia.

2/4 táblázat Cardiovascularis reflexeszt eredmények (átlag ± SEM)

	Elhízott gyermekek (n=47)			Kontroll (n=130)		
RHR (ütés/perc)	81,7	±	1,9	84,2	±	2,2
DBHR (ütés/perc)	24,9*	±	1,3	32,8	±	0,6
S/L	1,1	±	0,1	1,3	±	0,1
OT (Hgmm)	-9,3*	±	1,2	-2,5	±	1,5
SH (Hgmm)	10,7*	±	1,4	12,8	±	1,3

* p<0,05 Elhízott vs Kontroll

OT: felállást kísérő szisztolés vérnyomás változások; S/L: felállást közvetlenül kísérő szívfrekvencia változások; DBHR: mély légzést kísérő szívfrekvencia változások; SH: tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás változások; RHR: nyugalmi szívfrekvencia.

KÖVETKEZTETÉSEK

Cardiovascularis autonóm idegrendszeri eltérések, kóros reflexeszt eredmények nem ritkán fordulnak elő elhízott gyermekeknél. Fontos lehet a kiszűrése és prevenció programokba bevonása azoknak, akiknél a kóros reflexeszt eredmények halmozottan fordulnak elő. Ezen gyermekeknél, ha az eltérések perzisztálnak fokozott rizikó lehet felnőttkorban hipertonia, szívritmus zavarok, hirtelen halál előfordulására. Fontos lenne a jövőben olyan tanulmány végzése, ami azt vizsgálja, hogy hosszú távú mozgásprogram hogyan befolyásolja a cardiovascularis autonóm idegrendszeri eltéréseket elhízott gyermekekben.

3. A vérnyomás diurnális ritmusának elemzése elhízott gyermekekben

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegek

A vizsgálatban a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika Anyagcsere Szakrendelésén jelentkező 73 elhízott gyermek (51 fiú, 22 leány; életkor [átlag \pm SD]: 14,2 \pm 2,3 év; életkor megoszlás fiúknál [minimum - maximum]: 7,1 – 18,4 év, leányoknál: 8,8 – 18,2 év) vett részt. A gyermekeknél antropometriai méréseket, laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk, majd más napokon 24 órás ABPM és futószalagon spiroergometriás terheléses vizsgálat történt. Az antropometriai és laboratóriumi vizsgálatok, valamint a terheléses vizsgálatok ugyanazon metodikával történtek mint az 1. vizsgálatban. Elhízottnak tekintettük azt a gyermeket, akinek a BMI értéke a Cole és munkacsoportja által meghatározott életkorra vonatkoztatott BMI standardok 95 percentilis értékei felett voltak.

Vérnyomás mérések

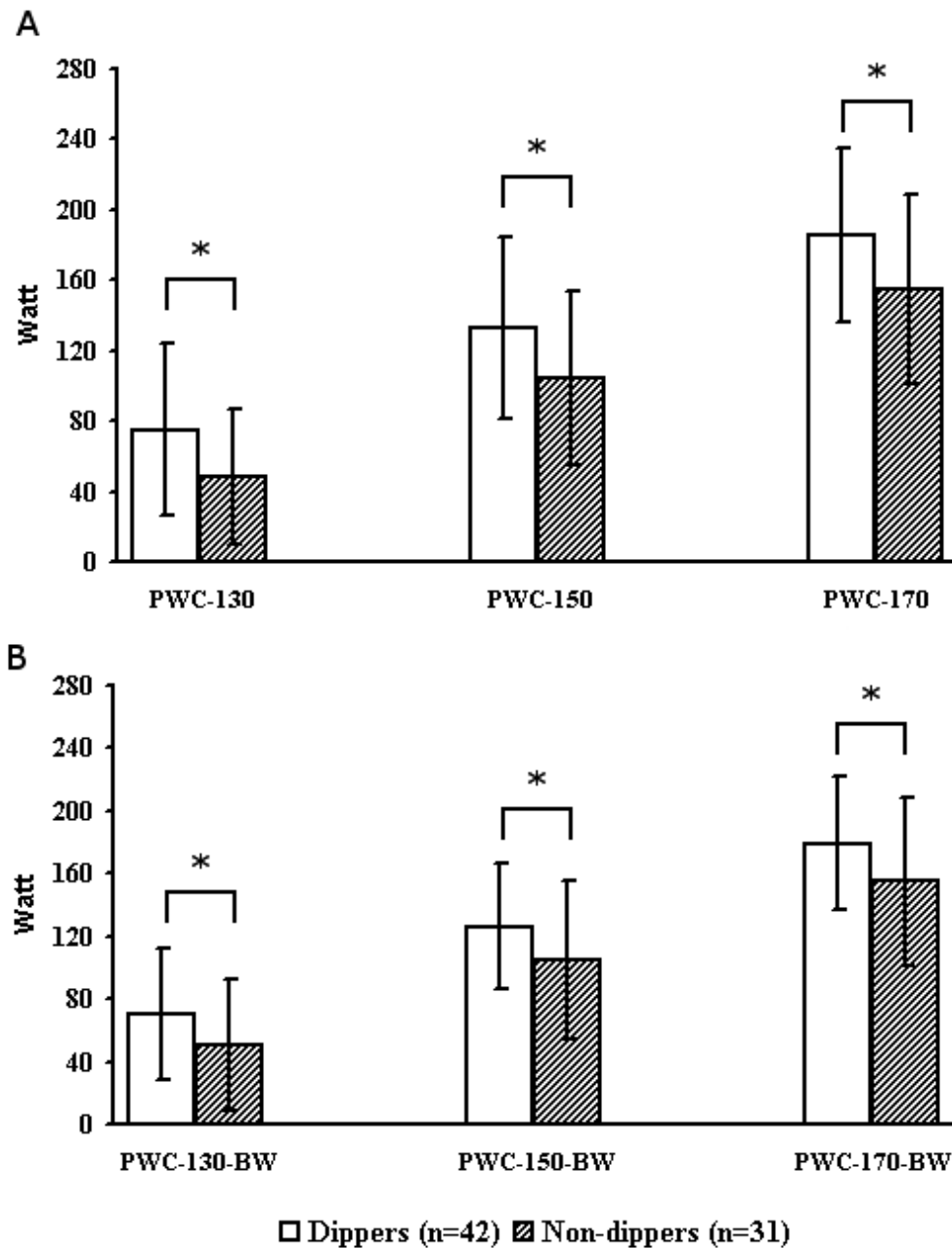
Az ABPM vizsgálatot megelőzően három alkalommal vérnyomásmérést végeztünk hagyományos higanyos vérnyomásmérővel. A három mérés átlagából számoltuk ki az alkalmi szisztolés és diasztolés vérnyomásértékeket. Hypertóniásnak tartottuk azokat, akiknek alkalmi BP értéke elérte vagy meghaladta az egészséges gyermekpopuláció mérési adataiból meghatározott 95-ös percentilis értékeket. Az ABPM méréseket oszcillometriás módszerrel (Meditech, Hungary) végeztük, hétköznapokon, nem domináns karon, megfelelő mandzsettaszélességet választva. A méréseket előre beállított idő szerint nappal 20 percenként, éjszaka 30 percenként végeztük. A nappali és éjszakai időtartamot a gyermek egyéni időbeosztása határozta meg. A készülékhez tartozó számítógépes program (ABPM Report Management System) segítségével határoztuk meg az átlag napi, nappali és éjszakai vérnyomás értékeket és szívfrekvenciát. Minden egyes ABPM adatsort megelőzően átnéztük és a műtermékeket eltávolítottuk. A vizsgálatban bentmaradáshoz 84%-ban határoztuk meg a sikeres mérési adatok arányát. Hypertóniásnak tartottuk a gyermeket, ha a 24 órás átlag szisztolés vagy diasztolés vérnyomása meghaladta a testmagasság és nem szerint meghatározott 95 percentilis értékeket (Soergel és munkatársai). Maszkolt hypertóniásnak definiáltuk azokat, akiknek a 24 órás ABPM-mérés alapján hypertóniás vérnyomásértékei voltak, de az alkalmi vérnyomásmérések alapján

normotóniás tartományba estek. Kivonva a nappali átlag vérnyomásból az éjszakai átlag vérnyomást, és azt megadva a nappali értékek százalékában számoltuk az éjszakai vérnyomásesést. Ha az éjszakai szisztolés és diasztolés vérnyomásesés fiziológiás tartományban volt (>10%) - 'dipper', ennek hiányában 'nem-dipper' csoportba soroltuk a gyermekeket.

EREDMÉNYEK

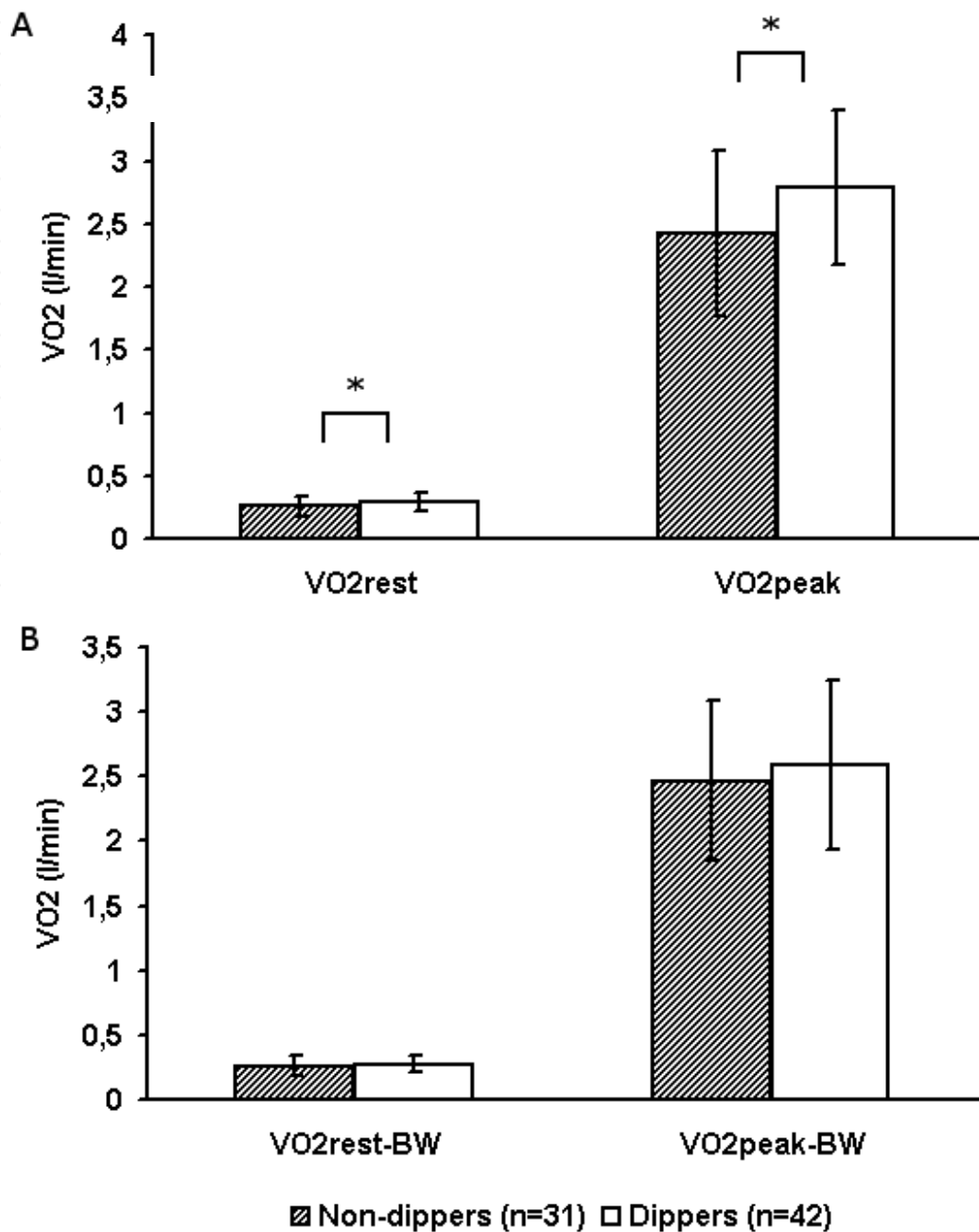
Az elhízott gyermekek 42 %-a (fiúk 41 %-a, leányok 45 %-a) volt 'nem-dipper'. Az életkor a két csoportban nem különbözött szignifikánsan. A 'dipper'-ek testsúlya szignifikánsan magasabb volt 'nem-dipper' társaiknál ($93,4 \pm 17$ kg vs $83,1 \pm 17,5$ kg, $p < 0,05$), de az elhízás mértékében (BMI, BF) nem volt különbség a két csoport között. Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a szérum összkoleszterin, triglicerid, HDL-koleszterin, inzulin, OGTT eredmények és HOMA index tekintetében. Nem volt szignifikáns különbség az alkalmi vérnyomás, az átlag nappali szisztolés és diasztolés vérnyomásértékekben a két csoport között, de az átlag éjszakai vérnyomásértékek szignifikánsan emelkedettek voltak a 'nem-dipper' csoportban. A cardiovascularis rizikófaktorok közül a hyperinsulinaemia, kóros OGTT, dyslipidaemia gyakorisága hasonló volt a két csoportban. Míg a hypertonia prevalenciája az ABPM mérések alapján szignifikánsan gyakoribb volt a 'nem-dipper' csoportban ($93,4 \pm 17\%$ vs $45,2 \pm 83,9\%$; $p < 0,001$), az alkalmi vérnyomásmérések alapján azonban nem volt különbség a két csoport között. A maszkolt hypertonia százalékos aránya szignifikánsan magasabb volt a 'nem-dipper' csoportban ($19,0\% \pm 32,3\%$; $p < 0,001$). Összehasonlítva a spiroergometriás terheléses vizsgálatok eredményeit a PWC-130, -150, -170-et és testsúlyra normalizált értékeiket szignifikánsan alacsonyabbak voltak a 'nem-dipper' csoportban ($p < 0,05$) (3/1 ábra). A nyugalmi és maximális oxigén fogyasztás (VO_{2rest} , VO_{2peak}) szignifikánsan magasabb volt a 'dipper' csoportban (3/2 ábra). Sem a terhelés időtartamában, sem a nyugalmi és maximális szívfrekvencia értékekben, sem a nyugalmi és terhelésvégi vérnyomásértékekben, anaerob küszüb értékekben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

3/1 ábra Fizikai teljesítőképesség 130, -150, -170 ütés/perc szívfrekvenciánál abszolút értékben (A), és testsúlyra normalizálva (B) (átlag ± SD)



*p < 0,05 Dippers vs Non-dippers
 PWC-130, PWC-150, PWC-170: Fizikai teljesítőképesség 130, -150, -170-es szívfrekvenciánál
 PWC-130-BW, PWC-150-BW, PWC-170-BW: Fizikai teljesítőképesség 130, -150, -170-es szívfrekvenciánál testsúlyra normalizálva

3/2 ábra Nyugalmi és maximális oxigén fogyasztás abszolút értékben (A) és testsúlyra normalizálva (B) (átlag \pm SD)



*p < 0,05 Dippers vs Non-dippers
 VO₂rest-BW: testsúlyra normalizált nyugalmi oxigén fogyasztás; VO₂peak: testsúlyra normalizált maximális oxigén fogyasztás

KÖVETKEZTETÉSEK

A 'nem-dipper' jelenség patomechanizmusát és a 'nem-dipper' gyermekeknél észlelt csökkent fizikai teljesítőképességet ezen vizsgálat eredményei nem magyarázzák. A circadián vérnyomás-variabilitás hiánya az autonóm neuropathia korai jelének is tekinthető, mely első jele lehet a kóros vaszkuláris reaktivitásnak. További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy az éjszakai fiziológiás vérnyomáscsökkenés elmaradása hogyan kapcsolódik az autonóm neuropathiához és okoz csökkent fizikai terhelhetőséget elhízott gyermekeknél.

A 'nem-dipper' jelenség klinikai és prognosztikai jelentőségét illetően az egyes tanulmányok eredményei ellentmondásosak. Ezt magyarázhatja a mérések korlátozott reprodukálhatósága. Ezen metodikai, technikai problémák kiküszöbölését a standardizált mérési körülmények biztosításával próbáltuk elérni.

4. A nyugalmi szívfrekvencia, mint cardiovasculáris rizikót becsülő paraméter szűrésre alkalmas hatékonyságának vizsgálata serdülő korú gyermekekben

MÓDSZEREK

Beteg

A *“Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence”* (HELENA) keresztmetszeti vizsgálat célja az volt, hogy felmérje az Európai serdülő korú fiatalok életmódját és táplálkozási szokásait. Az adatgyűjtés 10 Európai városban folyt 2006 október és 2007 december között. A 12,5-17,5 év közötti életkorba tartozás volt a HELENA vizsgálatban való általános részvételi feltétel.

Összesen 3528 gyermek felelt meg ezen általános beválasztási kritériumnak, akik közül egyharmad (1089 gyermek) volt random kiválasztva minden egyes centrumból vérminta vételre. Végül 769 gyermek vett részt a vizsgálatban. A gyermekeknél laboratóriumi vizsgálatok (össz-koleszterin, “high density lipoprotein koleszterin” (HDL-c), insulin, glukóz meghatározások); antropometriai mérések; nyugalmi szívfrekvencia és BP mérés; a napi fizikai aktivitás és terhelhetőség felmérése történt.

Nyugalmi szívfrekvencia (RHR) és vérnyomás (BP) mérése

A RHR és BP mérésére a vizsgálatban résztvevő centrumok azonos típusú oszcillometriás elven működő, az Angol Hipertónia Társaság által elfogadott és hitelesített vérnyomásmérő készülékeket használtak - OMRON[®] M6 (HEM 70001). A mérések két alkalommal történtek (10 perces eltéréssel), az alacsonyabb RHR és BP érték került elfogadásra.

Antropometriai mérések

Derék körfogat, testmagasság, testsúly és bőrredő mérések (a test bal oldalán triceps, biceps, suprailiacalis, subscapularis) történtek. Az elhízás, túlsúly definiálása a Cole és munkacsoportja által meghatározott BMI standardok alapján történt.

Fizikai teljesítő képesség

A résztvevők egymástól 20 m távolságra kijelölt vonal mentén futottak oda-vissza. A kezdeti sebesség 8,5 km/h volt, és a sebesség percenként 0,5 km/h-val volt növelve, az ütem hang-jelzés segítségével volt szabályozva. A terhelés befejezésének indoka volt, ha a gyermek kifáradt, illetve ha két alkalommal nem a hangjelzéssel egybeesően érte el a kijelölt vonalat. A $VO_2\text{max}$ (ml/kg/perc) a Leger által meghatározott egyenlet alapján volt meghatározva (fiúknál és leányoknál: $VO_2\text{max} = 31,025 + (3,238 \times S \times 3,248 \times A) + (0,1536 \times S \times A)$; A: életkor, S: terhelés végi sebesség).

Cardiovascularis rizikó faktorok

A vizsgálatban résztvevőknél éhgyomri vérminta vételek történtek, melyeket a helyi laboratóriumokban azonnal lecentrifugáltak és a lefagyasztott mintákat a bonni (Németország) laboratóriumba küldték, ott tárolták -80°C -on a feldolgozásig. A mintákból triglicerid, TC, HDL-c és glukóz meghatározások történtek enzimatisz módszerekkel (Dade Behring). Insulin szint meghatározás Immulite 200 analyser-el történt (DPC Bierman GmbH). Az insulin rezisztenciát a HOMA index alapján becsülték.

Statisztikai számításokkal meghatározásra kerültek az egyes cardiovascularis rizikófaktorok z-score értékei. Meghatározásra került a "halmozott cardiovascularis rizikó index", melyet a következő paraméterekből, azok z-score értékének összesítéséből kalkuláltunk: SBP, HOMA index, triglicerid, TC/HDL-c arány, $VO_2\text{max}$ és a bőrredők összege. Azokat definiáltuk fokozott metabolikus rizikójuaknak akiknél ez az érték $\geq 1SD$ tartományba esett.

EREDMÉNYEK

Fiúknál a napi ajánlott (≥ 60 perc/nap) fokozott fizikai aktivitás szignifikánsan több volt mint leányoknál (27,7 perc/nap (23,3-32,1), 60,7 perc/nap (55,4-66,1, $p < 0,05$). Összehasonlítva a cardiovascularis rizikó faktorokat, fiúknál szignifikánsan magasabb volt a SBP és a TC/HDL arány, leányoknál szignifikánsan magasabb volt a serum TC, HDL-c és triglicerid szint. Fiúknak szignifikánsan magasabb volt a RHR mint leányoknak (78,9 ütés/perc (77,8-80,0), 80,6 ütés/perc (79,3-81,8, $p < 0,05$).

Az egyéneknél RHR prediktív alkalmasságának meghatározása az egyes és a halmozott CV rizikó megbecslésére ROC analízissel történt. A RHR-nek az összes CV rizikó faktorra magas szenzitivitása és alacsony specificitása volt mindkét nemnél. Ez alapján a RHR serdülő korban nem alkalmas a későbbi CV rizikó megbecslésére, függetlenül nemtől, életkortól és a fizikai aktivitástól.

KÖVETKEZTETÉSEK

RHR serdülő korban, mind fiúknál, mind leányoknál nem alkalmas prediktor az egyéni, felnőttkori szív-érrendszeri történések rizikójának becslésére.

IV. AZ ÚJ MEGFIGYELÉSEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Vizsgálat

Az azonos antropometriai paraméterekkel rendelkező, metabolikus szindrómás gyermekek fizikai terhelhetősége alacsonyabb mint a nem hyperinsulinaemiás elhízott társaiké. A metabolikus szindrómás gyermekeknél szignifikánsan alacsonyabb az ED, a testsúlyra korrigált PWC-170, VO₂peak és AT összehasonlítva nem hyperinsulinaemiás elhízott társaikkal.

2. Vizsgálat

Cardiovascularis autonóm diszfunkciók jelenléte nem ritka elhízott gyermekeknél. Az autonóm idegrendszeri eltérések korai detektálása segíthet az elhízott gyermekek olyan csoportjának elkülönítésében és korai prevenciós programba bevonásában, akiknek fokozott rizikójuk lehet felnőttkori szív- érrendszeri történésekre (ritmus zavarok, hirtelen halál, hipertonia).

3. Vizsgálat

Az elhízott gyermekek 42%-ban észleltük az éjszakai vérnyomás csökkenés elmaradását. A 'nem-dipper' állapot egyenlő arányban fordult elő fiúknál és lányoknál. A 'nem-dipper' csoportba tartozó gyermekeknél szignifikánsan gyakoribb volt a hipertonia (az ABPM eredmények alapján), és alacsonyabb volt a fizikai terhelhetőségük. Elhízott gyermekeknél a 'nem-dipper' állapot felnőttkori következményei (balkamra hypertrophia, szubklinikai atherosclerosis, vese funkciós eltérések) egyelőre nem ismertek pontosan, hiányoznak a hosszú távú követéses vizsgálatok. A maszkírozott hipertonia szignifikánsan gyakoribb a 'nem-dipper' elhízott gyermekeknél (32,2%).

4. Vizsgálat

RHR gyermek és serdülő korban nem alkalmas prediktor az egyéni, felnőttkori szív-érrendszeri történések rizikójának becslésére. RHR használata, mint indicator a cardiovascularis rizikó szűrésére gyermek és serdülő korban nemkívánatos előítéletek levonásához vezethet.

VI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt témavezetőmnek, Molnár Dénes Professor Úrnak szeretném megköszönni türelmét, biztatását, aki mindvégig támogatta tudományos kutatói és klinikai munkámat.

Köszönetet mondok Soltész Gyula Professor Úrnak, aki kezdő kutatói és klinikusi munkámat támogatta.

Köszönettel adózom Szelényi Zoltán Professor Úrnak, aki lehetőséget teremtett és adott a spiroergometriás terheléses vizsgálatok végzésére a Kórélettani Intézetben. Hálás vagyok Dr. Pórszász Jánosnak, aki a terheléses vizsgálatok protokolljainak kidolgozásában és gyakorlati beállításában adott értékes tanácsokat.

Köszönet Wittmann István Professor Úrnak, aki helyet és lehetőséget adott a cardiovascularis reflex tesztek elvégzéséhez a II.sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrumban.

Szeretném megköszönni a sok, aktív közreműködést a vizsgálatok kivitelezésében és az adatgyűjtésben Szűcs Magdolnának, Baranyai Magdolnának (†), Girán Juditnak a Kórélettani Intézetből, a Gyermekklinikán Tarján Ágnesnek és a Bel-Endocrin-Diabetes osztály nővéreinek és orvosainak.

Köszönet Jeges Sárának a statisztikai tanácsokért.

Hálásan köszönöm Dr Dirk Wilson gyermekkardiológus segítségét a Cardiff-i Egyetem Gyermekklinikájáról, aki átnézte és nyelvtanilag javította dolgozatomat.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a sok segítséget és támogatást kollégáimnak, barátaimnak és családomnak.