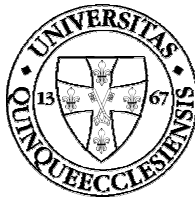


GYERMEKKORI ELHÍZÁS: OKOK ÉS KÖVETKEZMÉNYEK

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Erhardt Éva



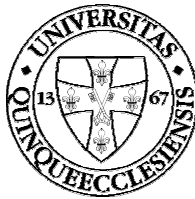
**Pécsi Tudományegyetem, ÁOK
Gyermekegyógyászati Klinika**

2007

GYERMEKKORI ELHÍZÁS: OKOK ÉS KÖVETKEZMÉNYEK

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Erhardt Éva



**Pécsi Tudományegyetem, ÁOK
Gyermekegyógyászati Klinika**

Programvezető: Prof. Dr. Molnár Dénes

2007

BEVEZETÉS

Az utóbbi évtizedekben, különösen az 1990-es évektől kezdve, az elhízás előfordulása növekvő tendenciát mutat világszerte, nemcsak a fejlett ipari, hanem a fejlődő országokban is. Magyarországon iskolás gyermekekben végzett reprezentatív vizsgálat szerint az elhízás prevalenciája 1983-1984 és 1993-1994 között 12%-ról 16%-ra emelkedett. Az elhízás komoly kockázati tényező, a kövér emberek fokozottan veszélyeztetettek a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM), hypertonia és egyéb cardiovascularis, vese, valamint daganatos betegségek szempontjából, gyakrabban fordul elő infertilitás, szülési problémák és egyéb kórállapotok, úgymint orthopediai problémák, epekövesség stb.. Más szempontból viszont az elhízás nagymértékben megelőzhető életmódbeli változásokkal, változtatásokkal.

Az elhízásnak számos oka ismert, multifaktoriális megbetegedés, azaz genetikai, környezeti, kultúrális és pszichoszociális tényezők is szerepet játszanak kialakulásában.

Az obesitas számos olyan syndroma - úgymint Prader-Willi (PWS), Cohen, Alström, Bardet-Biedl - része, melyek már genetikailag feltérképezettek. Az első humán elhízásra hajlamosító gént előzőleg rágcsálóban azonosították, mely monogénes elhízásért felelős. A legtöbb esetben azonban az obesitas ill. a kóros zsíreloszlás poligénes eredetű, ritkán a mendeli szabályok szerint öröklődő (monogénes elhízás) betegség. A ritka elhízással járó syndromákon kívül számos úgynevezett kandidátus (hajlamosító) gén ismert, melyek minor gének, polimorfizmusaik egy része kapcsolatba hozható a kövérséggel és ennek metabolikus következményeivel. Ilyenek a hőtermelésben (β 3-adrenoreceptor /3-BAR/ gén és szétkapcsoló fehérjék /uncoupling proteins/), a táplálékfelvétel szabályozásában részt vevő fehérjéket, valamint a zsírszöveti mediátorokat kódoló gének mutációi.

A catecholaminok hatását az adrenoreceptorok négy altípusa szabályozza. A humán 3-BAR elsősorban a fehér, viscerális zsírszövetben expresszálódik, a lipolízis és termogenezis szabályozásában vesz részt. Az energiametabolizmus szabályozásában leírt fontos szerepe onnan ered, hogy a gén 64-es lókuszában létrejövő mutáció az aminosavláncban egy triptofán/arginin cserét eredményez, s ez alacsony 3-BAR aktivitással jár, ami az energiafelszabadító folyamatok csökkent voltát és ezáltal a viscerális zsírszövet felszaporodását eredményezi. Ezt a polimorfizmust (Trp64Arg) összefüggésbe hozták az abdominális típusú elhízással, gyors súlygyarapodással, magas testtömegindex-szel (BMI), insulin rezisztenciával és a T2DM korai kialakulásával. Vannak azonban olyan vizsgálatok, melyek ezeket az összefüggéseket nem tudták bizonyítani.

A kövér gyermekek az esetek 25-80%-ában felnőttkorban is kövérek maradnak, és 30-60%-ban jóval nagyobb annak a kockázata, hogy szív-érrendszeri betegségük alakuljon ki ill. e betegségük rosszabbodjon. Bár ennek genetikai okai is vannak, de számos környezeti tényező is szignifikánsan befolyásolja kialakulásukat. A gyermek első kontaktusa a környezettel méhen belül történik. A terhesség alatti alul- v. túltáplálás kapcsolatba hozható az elhízás kialakulásával az élet későbbi szakaszaiban. A prenatális perióduson kívül kritikus szakasz még a serdülőkor a gyermekkori elhízás kialakulásában, valamint ennek perzisztálásában. Fontos, kritikus periódus az úgynevezett “adiposity rebound”, amikor a BMI egy kisgyermekkori mélypont után elkezdi ismét emelkedni. A gesztációs korukhoz képest kissúlyú (sorvadt) újszülöttek (SGA) fokozott kockázatát találták a felnőttkori cardiovascularis betegségek kialakulása szempontjából. Az is ismert azonban, hogy a nagyobb súllyal születettek is veszélyeztetettebbek a későbbi elhízás kifejlődésére.

A veleszületett és szerzett thrombophiliák a legjelentősebb rizikótényezői az anyai vénás thrombosisok ill. ezek szülési következményeinek. Az egyik leggyakoribb veleszületett thrombophilia az V-ös faktor úgynevezett Leiden mutációja. Bár nincs teljes konszenzus a Leiden mutáció és a korai vetélés közötti összefüggés szempontjából, de egyértelmű az összefüggés a Leiden mutáció és a későbbi terhesség megszakadás, a súlyos preeclampsia és intrauterin növekedés elmaradás (IUGR) között.

Az elmúlt 2-3 évtizedben számos vizsgálat igazolta, hogy a kis születési súly és/vagy sorvadtság fokozott kockázati tényező az atherosclerosis, a 2-es típusú diabetes, hypertonia és a metabolicus syndroma kialakulása szempontjából. Ezt a megfigyelés, ami az Egyesült Királyságból, Hertfordshire-ből ered svéd és holland vizsgálatok is megerősítették, bár számos ellentmondó közlemény is ismert. Ez, a felnőttkori betegségek magzati eredetének hipotézise (“fetal origins or thrifty phenotype hypothesis”), amit első leírója alapján Barker hipotézisnek említenek.

A kövér gyermekekben gyakrabban fordul elő 2-es típusú diabetes mellitus és insulinrezisztencia, mely komplikációk az elmúlt években - az elhízás gyakoriságának növekedésével – egyértelműen szaporodtak. A jelenlegi adatok szerint kaukázusi gyermekekben és serdülőkből azonban még mindig jóval alacsonyabb a prevalencia, mint más népcsoportokban, bár reprezentatív, populáció-specifikus vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. 2002. áprilisában, a European Childhood Obesity Group (ECOG) 16 országának képviselője egy kérdőívet töltött ki, ami számos kérdést tartalmazott az elhízás prevalenciájára, a rizikótényezők és az elhízás következményeire vonatkozóan, így a 2-es típusú diabetesre is. Kilenc országban, összesen 184 gyermeknek diagnosztizáltak T2DM-t,

akik közül 144 volt kaukázusi eredetű. A legtöbb gyermek közülük elhízott leány volt és családi anamnézisük pozitív volt a T2DM-ra vonatkozóan. Bár a T2DM gyermekkori kezelési stratégiája általában nem különbözik a felnőttkoriétől, azonban ennek egyszerű extrapolációja nem javasolt. Tekintettel arra, hogy az elhízás az egyik legfontosabb probléma a legtöbb 2-es típusú diabetes mellitusos serdülőben, a diétás tanácsadás feltétlenül szükséges és a betegeket bátorítani kell a nagyobb fizikai aktivitásra vagy legalább az inaktivitás csökkentésére.

A felnőttkori cardiovascularis betegségek gyermekkori kezdete mára már egyértelmű népegészségügyi probléma, amivel globálisan és individuálisan is foglalkozni kell. Bár jelenleg még nem ismert, hogy a genetikai, környezeti vagy magzati hatások-e az elsődlegesek e betegségek kialakulásánál, de az biztos, hogy már kora gyermekkorban fontos kiszűrni az erre veszélyeztetetteket. Az elhízás és cardiovascularis betegségek okainak jobb megértése talán egyszer hatékonyabb megelőzést, és a kezelés kidolgozásának lehetőségét teremti meg.

CÉLKITŰZÉS

1. A β 3-adrenoreceptor gén Trp64Arg polimorfizmusa

1.1 A β 3-adrenoreceptor gén, ami egy ismert kandidátus gén, Trp64Arg polimorfizmus előfordulási gyakoriságának felmérése magyar, egészséges és kövér gyermekekben.

1.2 E polimorfizmus és a kövér gyermekek klinikai, valamint metabolikus paraméterei közötti összefüggések analízise.

2. Leiden mutáció; születéskor mért testméretek és késői rizikótényezők

2.1 A Leiden mutáció gyakoriságának felmérése koraszülött és intrauterin növekedésben elmaradt gyermekek matereiben.

2.2 Prepubertalis gyermekekben meghatározni az összefüggést a születéskor mért antropometriai méretek és a késői kockázati tényezők (hypertonia, hyperinsulinaemia, hyperglycaemia, dyslipidaemia) között.

3. Csökkent glucose tolerancia és 2-es típusú diabetes mellitus

3.1 A csökkent glucose tolerancia (IGT) és 2-es típusú diabetes mellitus előfordulási gyakoriságának felmérése kövér, magyar gyermekekben.

3.2 6 hónapos diéta és életmódbeli változások után felmérni a szénhidrát-anyagcsere-zavarban szenvedő gyermekek fizikális és metabolicus statusát.

BETEGEK

Minden vizsgálatot előzetes, részletes felvilágosítást és írásos szülői beleegyezést követően végeztünk, azoknál, akik önként vállalkoztak. Az összes vizsgálat a Pécsi Tudományegyetem, Regionális Etikai Bizottságának engedélyével történt.

1.1 Összesen 295 kövér (fiú: 168) gyermek vizsgálata történt, akiknél bármely krónikus, anyagcsere, endokrin, táplálkozási, növekedési és vesebetegség kizárt volt ill. nem szenvedtek ismert elhízással járó szindrómában. A gyermekeknek akut betegségük sem volt, és nem szedtek gyógyszert. A kontroll csoportot 147 egészséges, nem kövér általános iskolás gyermek alkotta. A gyermekek átlag életkora a két csoportban $12,6 \pm 3,2$ és $12,4 \pm 1,7$ év volt.

1.2 Az Arg64 allélt hordozó kövér gyermekeket ($n=35$, fiú: 23) random választott, az allélt nem hordozó kövér gyermekekkel hasonlítottuk össze ($n=35$, fiú: 20).

2.1 Koraszülött (PM) (PM csoport; $n=50$) és intrauterin növekedésben retardált (IUGR csoport; $n=56$) újszülöttek fehér (kaukázusi) matereit hasonlítottuk össze. Koraszülöttnek tekintettük a 37. gestációs hét előtt születetteket. Az IUGR újszülöttek érettek voltak, a születési súlyuk, testhosszuk és fejkörfogatuk a 10 percentilis alatt (proporcionált újszülöttek) vagy születési súlyuk a 10 percentilis alatt helyezkedett el, míg testhosszuk és fejkörfogatuk normális volt (diszproporcionált újszülöttek).

2.2 229, 6-10 éves gyermek (134 fiú, 95 leány) vizsgálata történt. A gyermekeket négy csoportra osztottuk a következők szerint: 1. csoport: érett, nem dysmaturus (37. gest. hét után születettek, születési súly, testhossz és fejkörfogat a 10-97 percentilis között); 2. csoport: proporcionált dysmaturus (37. gest. hét után születettek, születési súly, testhossz és fejkörfogat a 10 percentilis alatt); 3. csoport: diszproporcionált dysmaturus (37. gest. hét után születettek, születési súly a 10 percentilis alatt, testhossz és fejkörfogat a 10-97 percentilis között); 4. csoport: koraszülöttek (37. gest. hét előtt születettek, születési súly, testhossz és fejkörfogat a 10-97 percentilis között).

3.1-2 Oralis glucose terhelést (OGTT) 289 (153 fiú) (átlag BMI \pm SD: $31,1 \pm 4,6$ kg/m²) kövér serdülőben (átlag életkor \pm SD: $12,9 \pm 2,7$ év) végeztünk. 6 hónapos diétás periódust és életmódbeli változást követően az OGTT-t megismételtük az IGT-s és T2DM-es gyermekekben.

MÓDSZEREK

Antropometriai mérések

A testsúly mérése 0,1 kg pontosságú, digitális mérleggel, könnyű ruhában történt, míg a testmagasságot Holtain stadiométerrel határoztuk meg, 0,1 cm pontossággal. A gyermekeket - az elvégzett összes vizsgálatban - akkor tekintettük kövérnek, ha testsúlyuk a testmagasságra számított testsúlyt 20%-nál nagyobb mértékben haladta meg, és ha testzsírtartalmuk fiúkban 25%-nál, lányokban 30%-nál több volt. A BMI számítása az ismert képlet alapján történt: $\text{testtömeg(kg)/testmagasság}^2$ (m^2), míg a testzsír (BF) tartalmát Parizkova és Roth képletével, a Holtain caliperrel mért bőrredő vastagságokból határoztuk meg. A kontroll, egészséges gyermekek testsúlya kevesebb volt, mint a testmagasságra megadott testsúly 120%-a.

Vérnyomásmérés

A vérnyomásmérések standard körülmények között, megfelelő méretű mandzsettával, nyugalomban, a jobb felkaron történtek. A méréseket ugyanaz a személy, legalább három alkalommal végezte, és ha a mérések átlaga meghaladta az adott életkornak és nemnek megfelelő 95 percentilist, akkor 24 órás vérnyomásmonitorizálás (ABPM) történt, oszcillometriás módon működő, nem invazív készülékkel (Meditech, Hungary). Azokat a gyermekeket tekintettük hypertóniásnak, akiknek a 24 órás ABPM értékei meghaladták a testmagasságra és nemre vonatkozó értékek 95 percentiliseit. (A dysmaturus újszülöttként született, prepubertalis gyermekek vizsgálatánál nem volt lehetőségünk 24 órás vérnyomásmonitorizálásra, ezért ott hypertóniának tekintettük, ha a 3 mérés közül a legalacsonyabb érték is meghaladta a kornak megfelelő 95 percentilist.)

Laboratóriumi vizsgálatok

A 3-BAR gén Trp64Arg polimorfizmusának meghatározása

A kérdéses génszakaszt DNS perifériás vérből (lymphocyta) történő izolálását követően, polimeráz láncreakció (PCR) segítségével amplifikáltuk a következő primerekkel: BstN UP: 5'-CGCCAATACCGCCAACAG-3' and BstN DOWN: 5'-CCACCAGGAGTCCCATCACC-3' (a termék mérete 210 bp). Majd a terméket BstN1 restriktív enzim (Fermentas) emésztésnek vetettük alá. A PCR reakció kondíciót, a

restrikciós enzimek választását az irodalomban elfogadott eljárások szerint végeztük. A képződött DNS fragmenteket 3%-os agaróz gél elektroforézis segítségével szeparáltuk, ill. ethidium bromid festéssel vizualizáltuk.

V-ös faktor Leiden mutáció meghatározása

A kérdéses génszakaszt - szűrőpapírra vett vérből történt - DNS izolálást követően, Zöller és Dahlbäck által leírt, standard körülmények között, PCR technikával határoztuk meg. A PCR primerek (Ransom Hill Bioscience, Ramona, CA) szekvenciája a következő volt: forward primer: 5'GGGCTAATAGGACTACTTCTAATC3'; reverse primer: 5'TCTCTTGAAGGAAATGCCCCATTA3'. ADNS-t MnlI restrikciós enzim (Stratagene) emésztésnek vetettük alá. A képződött DNS fragmenteket 2,2%-os agaróz gél elektroforézis segítségével szeparáltuk, ill. ethidium bromid festéssel vizualizáltuk.

Biokémiai vizsgálatok

Plasma glucose, serum (Se) insulin és lipid szintek meghatározása történt, éjszakai, 12 órás éhezést követően. Kövér gyermekekben orális glucose tolerancia tesztet (OGTT) végeztünk (1,75 g/kg ideális testsúly, max. 75 g dózis). A glucose oldat elfogyasztása előtt és azt követő 120. percben vért vettünk plasma glucose és insulin szintek meghatározására, glucose-oxidáz és immunoreaktív insulin (RIA-kettős antitest) módszerekkel. Az IGT és DM kritériumaira vonatkozóan az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) ajánlásait vettük irányadónak. Az insulinrezisztencia becslésére a HOMA (Homeostasis Model Assessment) indexet használtuk, az ismert képlet alapján: éhomi serum insulin ($\mu\text{IU/ml}$) x éhomi plasma glucose (mmol/l)/22,5. (A dysmaturus újszülöttként született prepubertalis gyermekek vizsgálatánál az éhomi insulin szint esetén a 20 $\mu\text{IU/ml}$ értéket vettük határértéknek, míg hyperglycaemiának tekintettük, ha az éhomi plasma glucose értéke 6,2 mmol/l -nél volt több.) A serum cholesterin és triglicerid meghatározására enzimikus módszert alkalmaztunk (Boehringer kit), míg a HDL-cholesterin mérése Steele és mtsai módszere alapján történt. Dyslipidaemiát a Magyar Atherosclerosis Társaság ajánlása alapján határoztuk meg, azaz össz-cholesterin szint esetén $>5.2 \text{ mmol/l}$, triglicerid szint $> 1.1 \text{ mmol/l}$ ($< 10 \text{ év}$), $>1.5 \text{ mmol/l}$ ($>10 \text{ év}$) és HDL-cholesterin $< 0.9 \text{ mmol/l}$.

Statisztikai analízis

Minden adat statisztikai feldolgozásánál az SPSS/Win programot használtuk (7.5, 8.0 és 10.0 verzió). Minden eredmény átlag \pm SD értéket reprezentál, hacsak nincs másképp jelezve. Az

átlagok közti különbségek szignifikanciáját Fisher, Chi-square, kétmintás t-próba vagy ANOVA segítségével határoztuk meg, a vizsgálatoknak megfelelően. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha $p < 0,05$ volt.

EREDMÉNYEK

1. A β 3-adrenoreceptor gén Trp64Arg polimorfizmusa

(8, 11, 13, 14; abstr: 2,6)*

1.1 A Trp64Arg polimorfizmus előfordulási gyakorisága az egészséges, normál és kövér gyermekekben nem különbözött. 14 egészséges, nem kövér (fiú: 7) és 35 kövér (fiú: 23) gyermekben lehetett kimutatni a mutációt, mely utóbbiak közül 2 homozigótának, 33 pedig heterozigótának bizonyult.

1.2 A kövér, Arg64 allélt hordozó gyermekeket, random választott, polimorfizmust nem hordozó kövér gyermekekkel hasonlítottuk össze. A gyermekek legfontosabb antropometriai adatai a 1. táblázatban láthatók.

1. Táblázat A polimorfizmust hordozó és nem hordozó kövér gyermekek antropometriai adatai (átlag \pm SD)

	Trp64Trp (n=35) (fiú: 20)	Trp64Arg/Arg64Arg (n=33+2) (fiú: 23)
Életkor (év)	12,3 \pm 2,9	12,6 \pm 2,9
Testmagasság (cm)	155,7 \pm 15,9	161,4 \pm 15,4
Testsúly (kg)	75,6 \pm 17,7	81,2 \pm 23,2 **
BMI (kg/m²)	30,9 \pm 3,9	35,0 \pm 10,9 ***
BF (%)	36,5 \pm 2,3	38,8 \pm 3,9 ***
Systoles vérnyomás (Hgmm)	114,5 \pm 8,3	125,2 \pm 10,1 *
Diastoles vérnyomás (Hgmm)	72,5 \pm 9,0	73,2 \pm 8,4

*** $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$ BMI: body mass index; BF: body fat

A testsúly szignifikánsan ($p < 0,01$) magasabb volt az Arg64 allélt hordozó kövér gyermekekben, mint azokban, akik nem hordozták ezt az allélt. Hasonló különbséget ($p < 0,05$) lehetett észlelni a BMI és BF értékekre vonatkozóan is.

*A zárójelben lévő számok a tézisek alapjául szolgáló közlemények, illetve idézhető abstractok sorszámaát jelzi.

A laboratóriumi vizsgálatok közül az éhomi Se insulin és HOMA index is szignifikánsan ($p < 0,001$) különbözött a két csoportban. Tekintettel arra, hogy a két csoport testsúly és BF tartalmában is szignifikáns különbséget lehetett kimutatni, s e paraméterek összefüggésben állnak az insulin szinttel, valamint a HOMA index-szel, ezért ezen laboratóriumi eredmények közötti különbséget a testsúlyra és testzsírtartalomra korrigálva is kielemeztük, ami során a szignifikáns eltérés a két csoport között változatlanul kimutatható volt. A Se koleszterin, triglicerid és HDL-koleszterin szintek a két csoportban nem különböztek. Az Arg64 allélt hordozó kövér gyermekekben a systoles vérnyomás szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb volt, mint a Trp64Trp genotípusú kövérekben (1. Táblázat)

2. Leiden mutáció;születéskor mért testméretek és késői rizikótényezők

(3,4,5)

2.1 A Leiden mutáció előfordulási gyakorisága magyar (kaukázusi) egészséges populációban 6,33 %, ami más európai felmérések adatainak megfelel. Az IUGR újszülöttek matereinél a heterozigótaság gyakorisága nem különbözött a normális, egészséges populációban talált gyakoriságtól, míg koraszülöttek matereiben 18 % volt a prevalencia, ami viszont szignifikánsan ($p < 0,01$) magasabb, mint az egészséges populációé. A két csoport között is szignifikánsan különbözött a Leiden mutáció előfordulási gyakorisága (PM csoport versus IUGR csoport: 18% versus 7.2%).

2. Táblázat A Leiden mutáció prevalenciája a két csoportban

	Normális	Heterozigóta	Homozigóta
PM csoport(n=50) (koraszülöttek materei)	41 (82)	9 (18)	-
IUGR csoport (n=56) (intrauterine növekedésben elmaradt újszülöttek materei)	52 (92,8)	3 (5,4)	1 (1,8)

A zárójelben százalékos arányban tüntettük fel az eredményeket.

2.2 Jelen vizsgálatunk alapján, az alacsony súllyal született gyermekeknél, 6-10 éves korban még nem mutathatók ki fokozott mértékben a cardiovascularis kockázati tényezők. A gyermekek antropometriai adatait a 3. táblázatban foglaltuk össze.

3. Táblázat A gyermekek antropometriai adatai a vizsgálat időpontjában (prepubertális állapot) (átlag±SD)

	Érett újszülöttek			Koraszülöttek
	normális (n=24)	proporcionált IUGR (n=90)	diszproporcionált IUGR (n=25)	(n=90)
	1. csoport	2. csoport	3. csoport	4. csoport
Életkor (év)	8,8±1,5	8,1±1,5	8,7±1,7	9,2±1,6
Ts (kg)	32,2±7,4	24,9±7,2* **	28,0±8,6	30,1±9,2
Tm (cm)	134,4±10,1	122,6±9,3 **	128,2±9,9	130,3±8,3
BF (%)	22,9±6,8	20,5±5,9	20,2±4,4 **	20,9±6,4
LBM (kg)	24,4±4,2	19,6±4,6* **	22,2±6,7 **	23,4±6,2

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$

Ts: Testsúly, Tm: Testmagasság, BF: body fat (testzsír);

LBM: lean body mass (zsírmentes testsúly)

IUGR: Intrauterine growth retarded (intrauterin növekedésben elmaradt)

Ts: $p < 0,001$ 1. vs. 2. csoport; $p < 0,01$ 2. vs. 4 csoport

Tm: $p < 0,001$ 1. vs. 2., 2. vs. 4 csoport

BF: $p < 0,001$ 1. vs. 3.csoport

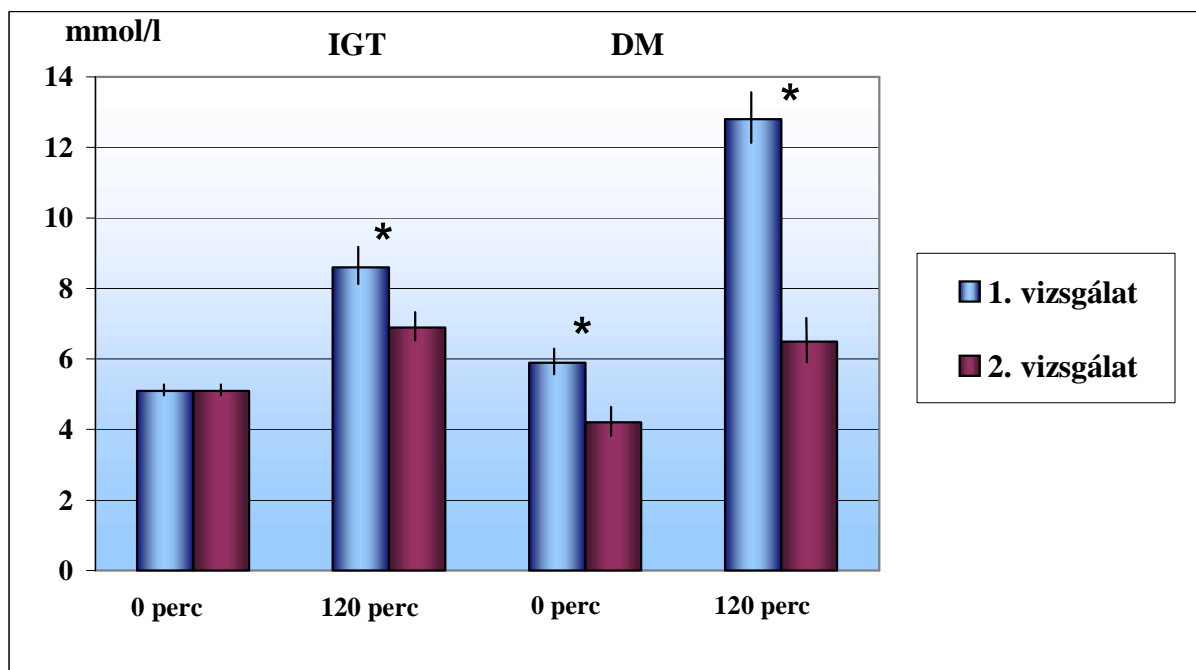
LBM: $p < 0,001$ 1. vs. 2., 3. csoport, $p < 0,01$ 2. vs 4 csoport

A gyermekek testsúlya és testmagassága a 2. csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az 1. és 4. csoportban (2. csoport vs. 4. csoport: $p < 0,01$; 2. csoport vs. 1. csoport: $p < 0,001$). A laboratóriumi eredmények minden csoportban normálisak voltak. Dyslipidaemia előfordulása az 1. csoportban 21 %, a 2. csoportban 17 %, a 3. csoportban 16% és a koraszülöttekben 28 % volt. Szignifikáns különbséget a négy csoportban kimutatni nem lehetett. Az átlag systoles és diastoles vérnyomásértékek ugyancsak hasonlóak voltak a négy csoportban. Hypertoniát az 1. és 3. csoportban 12,5 %-ban, a 2. csoportban 5,6 %-ban és a 4. csoportban 8,9 %-ban találtunk.

3. Csökkent glucose tolerancia és 2-es típusú diabetes mellitus

(1,2,6,7,9,10,12; abstr: 1,3,4,5,7)

3.1 Tekintettel a kevés európai, különösen magyar populációs adatra célunk volt, hogy felmérjük az IGT és T2DM előfordulási gyakoriságát panasz- és tünetmentes, kövér gyermekekben. IGT ötven kövér gyermekben (17,3 %) volt kimutatható, míg a T2DM prevalenciája 1,7 % ($n=5$) volt, azaz szénhidrát-anyagcserezavart összesen 19,0 % -ban ($n=55$) találtunk.

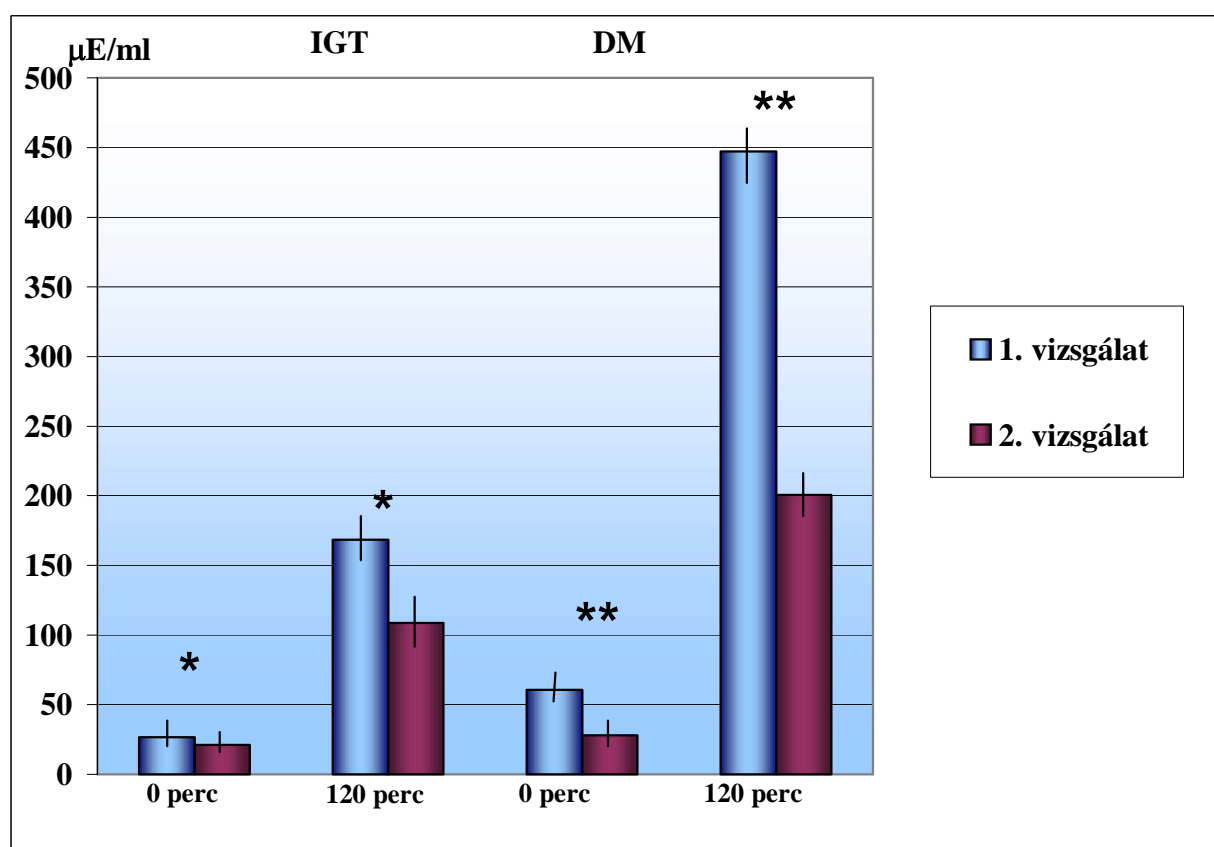


* $p < 0,001$

1. Ábra A plasma glucose értékek (átlag \pm SD) változása 6 hónapos diétás periódust és életmódváltozást követően ($n=36$)

A szénhidrát-anyagszerezavarban szenvedő gyermekeknek életmódbeli változtatást javasoltunk, ami diétából állt, és több, rendszeres mozgásra bíztattuk őket. A szülőkkel együtt a gyermekek dietetikussal konzultáltak. A diéta alacsony kalória tartalmú (kb. 1500 kcal/nap összenergiabevitel) volt, és ezen belül maximum 200-250g/nap szénhidrátbevitelt javasoltunk. 6 hónap után e gyermekeket visszahívtuk az OGTT megismétlésére.

3.2 Harminckettő IGT-s és négy 2-es típusú diabetes mellitusos gyermek vett részt az ismételt OGTT vizsgálatban. Bár a kövér gyermekek testsúlya szignifikánsan nem változott, azonban BMI értékük szignifikánsan csökkent ($30,4 \pm 4,9$ vs $29,0 \pm 4,4$ kg/m²; $p < 0,05$). Az átlag plasma glucose és serum insulin szintek változását az 1. és 2. ábra mutatja. A HOMA index is szignifikánsan csökkent ($6,7 \pm 3,7$ vs $4,9 \pm 3,3$).



* $p < 0,001$ ** $p < 0,05$

2. Ábra Serum insulin szintek (átlag \pm SD) változása 6 hónapos diétás periódust és életmódváltozást követően (n=36)

MEGFIGYELÉSEK ÉS A VIZSGÁLATOK GYAKORLATI KÖVETKEZMÉNYEI

1. A β 3-adrenoreceptor gén Trp64Arg polimorfizmusa

- A Trp64Arg polimorfizmus előfordulási gyakorisága a magyar populációban hasonló volt, a más európai országokban talált gyakorisághoz képest, és egészséges, normál, valamint kövér gyermekekben a prevalencia nem különbözött egymástól. Az Arg64 allél hordozása kövér gyermekekben azonban kapcsolatba hozható az elhízással, insulinrezisztenciával és hypertóniával, bár az esetszámot növelni kell és további vizsgálatok szükségesek ezen összefüggések bizonyítására.
- Tudomásom szerint ez az első, nagyobb számú, gyermekekben végzett, magyar vizsgálat egy, az elhízás kialakulásában szereplő kandidátus gén előfordulási gyakoriságának, valamint ennek cardiovascularis rizikófaktorokra történő hatásának felmérésére.
- Bár az irodalomban ellentmondó eredmények ismertek - nemcsak a 3-BAR Trp64Arg polimorfizmus -, hanem egyéb kandidátus gén szerepéről is az elhízás kialakulásában, de jelen vizsgálatunk alapján, valamint ismerve azt, hogy az obesitas multifaktoriális eredetű, heterogén betegség, mindez felhívja a figyelmet arra, hogy az egyik legfontosabb tényező az elhízás kialakulásának megelőzése lenne, amihez átfogó, sikeres prevenció programok szükségesek, melyek minden gyermek egészséges életmódját segítik, támogatják a családban, az iskolában és a társadalomban.
- Bár a genetikai analízisek a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézetében kezdődtek, de e vizsgálatok folytatása teremtette meg a lehetőségét annak, hogy a Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinikáján létrejöjjön egy tudományos PCR laboratórium.

2. Leiden mutáció; születéskor mért testméretek és késői rizikótényezők

- Vizsgálati eredményeink összhangban vannak azon irodalmi adatokkal, melyek az V-ös faktor Leiden mutációjának szerepét vetik fel koraszülés esetén.
- Jelen eredményeink azt mutatják, hogy alacsony súllyal született gyermekeknél (proporcionált, diszproporcionált dysmaturusok, koraszülöttek) 6-10 éves korban még nem mutathatók ki fokozott mértékben a cardiovascularis kockázati tényezők. További vizsgálatok szükségesek azonban ahhoz, hogy meghatározható legyen vajon a terhesség mely időszaka befolyásolja a születési súlyt és a késői cardiovascularis

rizikótényezőket, valamint fontos lenne az is, hogy a gyermekeket mely életkorban vizsgáljuk e kockázati tényezők hordozása szempontjából.

3. Csökkent glucose tolerancia és 2-es típusú diabetes mellitus

- A T2DM jelen vizsgálatunkban kimutatott prevalenciája alapján úgy tűnik, hogy a kövér gyermekeknek és serdülőknek nem a 2-es típusú diabetes mellitus a legnagyobb problémája. Ennek ellenére a panasz- és tünetmentes kövér gyermekekben összesen 19 %-ban lehetett kimutatni szénhidrát-anyagszere zavart, ezért az amerikai ajánlásnak (ADA) megfelelően a T2DM kövér gyermekek körében történő szűrése hazánkban is nagymértékben ajánlott.
- A IGT és T2DM tünetmentes, kövér gyermekekben jól kezelhető diétával és életmódbeli változtatással, melyek a gyermekek metabolicus statusat is egyértelműen javítják.
- E megfigyelésünk alapján és feltételezve, hogy a T2DM megelőzhető, a primer prevenciónak két eleme nagyon fontos lenne. Mindenekelőtt populációs stratégiák kidolgozása szükséges az életmód, valamint a T2DM környezeti meghatározóinak változtatására. A T2DM irányába - különösen e betegség szempontjából magas kockázatú gyermekekben és serdülőkben - a szűrővizsgálat elengedhetetlenül fontos lenne, ami e gyermekek számára a betegség kialakulásának ill. rosszabbodásának megelőzését is lehetővé tenné.

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

Könyvfejezet

1. E. Malecka-Tendera, E. Erhardt, D. Molnár: Type-2 diabetes in children and adolescents. Childhood obesity p. 167, Editor: giuseppe de Nicola, Napoli, 2004

Közlemények

2. Molnár D., Török K., Decsi T., Csábi Gy., Erhardt É.: Az elhízás következményei gyermekkorban. Táplálkozás-Allergia-Diéta 3/3-4: 9-15, 1998
3. Erhardt É., Molnár D., Storcz J., Márkus A., Török K.: Az intrauterin tápláltság szerepe a cardiovascularis kockázati tényezők alakulásában 6-10 éves gyermekekben. Orv Hetil 140(46): 2563-2567, 1999
4. E. Erhardt, J. Stankovics, D. Molnár, K. Adamovich, B. Melegh: High prevalence of factor V Leiden mutation in mothers of premature neonates. Biol Neonate 78(2): 145-146, 2000 **IF: 1.258**
5. Decsi T., Erhardt É., Márkus A., Molnár D.: Plasma lipids, phospholipid fatty acids and indices of glycaemia in ten-year-old children born as small for gestational age or preterm infants. Acta Paediatr 88:1-7, 1999 **IF: 1.130**
6. Decsi T., Csábi Gy., Török K., Erhardt E., Minda H., Burus I., Molnár S., Molnár D.: Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children with and without metabolic cardiovascular syndrome. Lipids 35 (11): 1179-84, 2000 **IF: 1.769**
7. Erhardt É., Nyikos O., Csernus K., Molnár D.: Szénhidrátanyagcsere-zavarok előfordulása és változása diéta hatására kövér gyermekekben. Gyermekgyógyászat 54/4: 415-422, 2003
8. Erhardt É., Czákó M., Csernus K., Molnár D., Kosztolányi Gy.: A beta3-adrenoreceptor gén Trp64Arg polimorfizmus kapcsolata cardiovascularis kockázati tényezőkkel. Metabolizmus II/3: 147-150, 2004
9. E. Erhardt, D. Molnár: Is type 2 diabetes mellitus a significant problem in European adolescents ? Scand J Nutr 4/48: 155-160, 2004
10. E. Malecka-Tendera, E. Erhardt, D. Molnár: Type 2 diabetes mellitus in European children and adolescents. Acta Paediatrica 94: 543-546, 2005 **IF: 1.277**
11. E. Erhardt, M. Czákó, K. Csernus, D. Molnár, Gy. Kosztolányi: The frequency of Trp64Arg polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene in healthy and obese

Hungarian children and its association with cardiovascular risk factors. Eur J Clin Nutr 59: 955-959, 2005 **IF: 2.163**

12. Erhardt É, Molnár D: 2-es típusú diabetes mellitus és elhízás gyermekkorban. Orvostovábbképző Szemle (Különszám) 12-15, 2005
13. Bokor Sz, Csernus K, Erhardt É, Burus I, Marosvölgyi T, Molnár D, Decsi T: A béta-3 adrenoreceptor gén Trp64Arg polimorfizmusának összefüggése a zsírsavellátottsággal elhízott gyermekekben. Gyermekgyógyászat 2: 125-129, 2006
14. Répásy J, Bokor Sz, Csernus K, Erhardt É, Molnár D: Béta-3 adrenoreceptor gén Trp64Arg polimorfizmusának szerepe elhízott gyermekek energiaegyensúlyában. Gyermekgyógyászat 4: 423-431, 2006

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ IDÉZHETŐ ABSTRACTOK

1. E. Erhardt, D. Molnár, Gy. Soltész: Impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in obese Hungarian children. J Pediatr Endo and Metab 15 (Suppl 4): 1077, 2002 **IF: 1.146**
2. E. Erhardt, M. Czakó, D. Molnár: The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in healthy and obese Hungarian children. Int J Obes Relat Metab Disord 27 (Suppl 1): S71, 2003 **IF: 2.794**
3. E. Erhardt, D.Molnár: A rare complication that can be ignored.Int J Obes Relat Metab Disord 27 (Suppl 2): S7, 2003 **IF: 2.794**
4. E. Malecka-Tendera, E. Erhardt, D. Molnár: Prevalence of type 2 diabetes mellitus in European children. Int J Obes Relat Metab Disord 27 (Suppl 2): S26, 2003 **IF: 2.794**
5. E. Malecka-Tendera, E. Erhardt, D. Molnár, ML Frelut: Type 2 diabetes – is it an important health problem in European obese children? Int J Obesity Relat Metab Disord 27 (S1): S85, 2003 **IF: 2.794**
6. E. Erhardt, K. Csernus, M. Czakó, D. Molnár: Frequencies of single-nucleotide polymorphisms of some candidate genes playing role in thermogenesis in Hungarian children. Int J Obesity Relat Metab Disord 28 (Suppl 1): S106, 2004 **IF: 3.459**
7. E. Erhardt, K. Csernus, Sz. Bokor, D. Molnár: Frequency and effect of Ala12 allele of PPAR γ on cardiovascular risk factors in Hungarian children. Int J Obesity Relat Metab Disord 29 (Suppl 2): S146, 2005 **IF: 4.482**

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK ÉS ABSTRACTOK

1. Erhardt É., Molnár D.: A bioelektromos impedancia analízis értékelése gyermekekben. *Pediáter* 4, 231-36, 1995
2. Molnár D, Jeges S, Erhardt É., Schutz Y.: Measured and predicted resting metabolic rate in obese and non-obese adolescents. *J Pediatrics* 127/4, 571-77, 1995 **IF: 2.859**
3. Erhardt É., Molnár D., Schutz Y.: No blunted postprandial thermogenesis in obese adolescents. *Int J Obesity* 19, 86, 1995 (abs) **IF: 1.832**
4. Molnár D., Erhardt É., Csábi Gy., Schutz Y.: Increased postabsorptive fat oxidation in obese adolescents. *Int J Obesity* 19, 42, 1995 (abs) **IF: 1.832**
5. Molnár D, Erhardt É., Schutz Y.: Postprandial thermogenesis in obese adolescents. *Pediatr Res* 38, 445, 1995 (abs) **IF: 2.857**
6. Erhardt É., Csábi Gy: Kövérség, életkor, nem és pubertás hatása a nyugalmi anyagcserére gyermekekben. *Pediáter* 5/2, 105-16, 1996
7. Erhardt É., Molnár D., Györkö Béláné, Angsterné Tarján Ágnes: Diétás felmérés kritikája. *Gyermekgyógyászat* 47/4, 308-11, 1996
8. Erhardt É., Harangi F.: Two cases of musculoskeletal syndrome associated with acne. *Pediatric Dermatology* 14/6, 456-459, 1997 **IF: 0.381**
9. Erhardt É., Hermann R., Soltész Gy., Kozári A.: Familiáris Addison-kór. *Gyermekgyógyászat*, 4: 447-50, 1997
10. Kozári A., Erhardt É., Pintér A., Szilágyi K., Magyarlaci T., Kálmán E., Soltész Gy.: Hashimoto betegség talaján kialakuló follicularis pajzsmirigy carcinoma. *Gyermekgyógyászat*, 4: 451-54, 1997
11. D. Molnár, T. Decsi, I. Burus, K. Török, É. Erhardt: Effect of weight reduction on plasma total antioxidative capacity in obese children *Int J Obes Relat Metab Disord* 22/4, 23, 1998 (abs) **IF: 3.003**
12. E. Erhardt, R. Hermann, S. Davidovics, A. Kozári, E. Kálmán, G. Soltész: Graves disease associated with papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Regulations* 32/4, 215, 1998 (abs)
13. R. Hermann, E. Erhardt, G. Soltész: Neurofibromatosis with Noonan's phenotype. *Endocrine Regulations* 32/4, 215, 1998 (abs)
14. É. Erhardt, J. Sólyom, J. Homoki, S. Juricskay, Gy. Soltész: Correlations of blood-spot 17-hydroxyprogesterone profiles and urinary steroid profiles in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13: 205-210, 2000 **IF: 0.638**
15. Molnár D., Török K., Erhardt E., Jeges S.: Safety and efficacy of treatment with an ephedrine/caffeine mixture. The first double-blind placebo-controlled pilot study in adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(12): 1573-8, 2000 **IF: 2.982**
16. Erhardt É., Morava É., Czakó M., József I., Decsi T.: Izomhypotonia háttérben felfedezett Prader-Willi syndroma esete. *Gyermekgyógyászat* 51/4: 382-384, 2000
17. Hermann R., Erhardt É., Kajtár P., Soltész Gy.: Beckwith-Wiedemann-syndroma bilaterális nephroblastomatosissal. *Gyermekgyógyászat* 51/4: 385-389, 2000
18. Hermann R., Erhardt É., Peter M., Sólyom J., Soltész Gy.: DAX-1 gén stopmutációja miatt kialakult X-kromoszómához kötött adrenalis hypoplasia congenital és hypogonadotrop hypogonadismus. *Gyermekgyógyászat* 51: 349-351, 2000
19. Sütő A., Erhardt É., Hermann R., Kozári A., Soltész Gy.: Véletlenül felfedezett tartós hypokalaemia esete (Gitelman-szindróma). *Gyermekgyógyászat* 51: 72-76, 2000
20. Kozári A., Erhardt É., Hock András, Soltész Gy.: Unilaterális, praepubertális gynecomastia. *Gyermekgyógyászat* 51/4: 373-374, 2000
21. T. Decsi, Gy. Csábi, K. Török, E. Erhardt, H. Minda, I. Burus, Sz. Molnár, D. Molnár: Indicators of enhanced delta-6 and diminished delta-5 desaturase activities in obese

- children with metabolic cardiovascular syndrome. (abs) *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 31 Suppl.2, 2000 **IF: 1.580**
22. H. Minda, T. Decsi, K. Török, E. Erhardt, I. Burus, Sz. Molnár, D. Molnár: Relationship between serum fatty acids and insulin sensitivity in obese children. (abs) *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 (2): S90, 2001 **IF: 2.196**
 23. T. Decsi, Gy. Csábi, K. Török, É. Erhardt, H. Minda, I. Burus, Sz. Molnár, D. Molnár: Omega-6 fatty acids in obese children with metabolic cardiovascular syndrome. (abs) *Ped Res* 49: 274, 2001 **IF: 3.289**
 24. T. Decsi H. Minda, R. Hermann, A. Kozári, É. Erhardt, I Burus, Sz. Molnár, G. Soltész: Fatty acid composition of plasma lipid classes in diabetic children. (abs) *Ped Res* 50: 282, 2001 **IF: 3.289**
 25. H. Minda, T. Decsi, É. Erhardt, I. Burus, D. Molnár: N-6 polyunsaturated fatty acids and insulin resistance in obese children. (abs) *Ped Res* 52: 781, 2002 **IF: 3.382**
 26. T. Decsi, H. Minda, R. Hermann, A. Kozári, É. Erhardt, I. Burus, Sz. Molnár, Gy. Soltész: Polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocyte membrane lipids of diabetic children. Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids 67(4): 203-210, 2002 **IF: 0.958**
 27. T. Decsi, E. Erhardt, H. Minda, K. Török, I. Burus, D. Molnár: Childhood obesity itself is not related to altered fatty acid status. (abs) *Ped Res* 52: 781, 2002 **IF: 3.382**
 28. K. Csernus, É. Lányi, E. Erhardt, D. Molnar: Markers of renal glomerular and tubular dysfunction in childhood obesity. (abs) *Int J Obes Relat Metab Disord* 27 (S1): S4, 2003 **IF: 2.794**
 29. Kozári A., Erhardt É., Soltész Gy.: Prolactinomás eseteink. *Gyermekgyógyászat* 54/4: 458-460, 2003
 30. Nagy E., Csernus K., Erhardt É., Molnár D.: Elhízáshoz társuló zsírmáj gyermekkorban. (abs) *Obesitologia Hung. Suppl* (3): 17, 2003
 31. K. Csernus, E. Erhardt, E. Lányi, D. Molnár: Effect of childhood obesity on glomerular and tubular protein excretion. (abs) *Int J Obesity Relat Metab Disord* 28 (Suppl 1): S42, 2004 **IF: 3.459**
 32. Nagy E., Erhardt É., Csernus K., Molnár D.: Az elhízás és az uncoupling protein-2 exon 8 ins/del polimorfizmusának szerepe a gyermekkori zsírmáj kialakulásában.(abs) *Obesitologia Hungarica* 4 (Suppl 2): 54. 2004
 33. Csernus K., Lányi É., Erhardt É., Molnár D.: A gyermekkori elhízás és metabolikus szindróma hatása a glomeruláris és tubularis fehérjeürítésre.(abs) *Gyermekgyógyászat* 55(S2): 18, 2004
 34. Lányi É., Csernus K., Erhardt É., Molnár D.: Keringő aktív ghrelin szintjének változása orális glükózterhelés során kövér gyermekekben. (abs) *Gyermekgyógyászat* 55(S2): 54, 2004
 35. Csernus K, Erhardt É, Molnár D: Non-alcoholic fatty liver disease in childhood obesity and role of uncoupling protein-2. (abs) *Int J Obes* 28(Suppl 3): S110, 2004 **IF: 3.459**
 36. K. Csernus, E. Lányi, E. Erhardt, D. Molnár: Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr* 164: 44-49, 2005 **IF: 1.382**
 37. E. Erhardt, K. Csernus, D. Molnár: Examination of synergetic effects of some candidate genes playing role in thermogenesis. (abs) *Obesity Reviews* 6 (Suppl 1): S125, 2005
 38. E. Lányi, K. Csernus, E. Erhardt, D. Molnár: Plasma levels of active form of ghrelin during an oral glucose tolerance test in obese children. (abs) *Obesity Reviews* 6 (Suppl 1): S123, 2005

39. Erhardt É, Kozári A, Lányi É, Hudák I, Gömöri É, Dóczi T, Soltész Gy: M. Cushing gyermekkori esete. Gyermekgyógyászat 4: 472-476, 2006
40. Decsi T, Szabo E, Burus I, Marosvolgyi T, Kozari A, Erhardt E, Soltesz G: Low contribution of n-3 polyunsaturated fatty acids to plasma and erythrocyte membrane lipids in diabetic young adults. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 76(3): 159-64, 2007 **IF: 2.261**
41. Lanyi E, Csernus K, Erhardt E, Toth K, Urban B, Lenard L, Molnar D: Plasma levels of acylated ghrelin during an oral glucose tolerance test in obese children. J Endocrinol Invest 30(2): 133-7, 2007 **IF: 1.469**
42. Bokor S, Csernus K, Erhardt E, Burus I, Molnar D, Decsi T: Association of n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids to -866 G/A genotypes of the human uncoupling protein 2 gene in obese children. Acta Paediatr 96(9): 1350-4, 2007 **IF: 1.297**

ELŐADÁSOK ÉS POSTEREK A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN

1. A Magyar Elhízásellenes Alapítvány VII. Konferenciája
1996. szeptember 18-22., Balatonlelle
Erhardt É., Molnár D.: *Intrauterin tápláltság szerepe a felnőttkori elhízásban és a kardiovaszkuláris betegségekben*
2. 7th International Workshop of European Childhood Obesity Group
21-22nd November, 1997, Verona, Italy
E. Erhardt, D. Molnár: *Size at birth and later risk factors*
3. A Magyar Elhízásellenes Alapítvány XII. Konferenciája
1999. szeptember 19-20., Siófok
Erhardt É., Molnár D., Stankovics J., Márkus A., Török K.: *Intrauterin növekedés, kardiovaszkuláris rizikófaktorok, Leiden mutáció*
4. 9th European Childhood Obesity Group Workshop
8-10th October 1999, Malmö-Lund, Sweden
E. Erhardt, D. Molnár, J. Stankovics, A. Márkus, K. Török: *Intrauterine growth retardation, cardiovascular risk factors, Leiden mutation*
5. Magyar Diabetes Társaság XV. Kongresszusa
2000.04.13-16., Tihany
Erhardt É., Molnár D., Stankovics J., Török K.: *Kardiovaszkuláris kockázati tényezők, intrauterin növekedés, Leiden mutáció*
6. A Gyermekendokrinológiai Szekció ENDOPEP Tudományos Ülése
2001. május 18-19, Hortobágy, Mátá
Erhardt É., Czakó M., Molnár D., Kosztolányi Gy. Soltész Gy.: *Beta3-adrenoreceptor gén polimorfizmus előfordulása kövér gyermekekben*
7. Magyar Gyermekdiabetológiai szekció Tudományos Ülése
2001. 09.27.-30., Zalakaros
Erhardt É., Molnár D., Soltész Gy.: *Csökkent glucose tolerancia előfordulása kövér gyermekekben*
8. 8th Middle European Workshop on Paediatric Endocrinology (MEWPE)
16-18th November, 2001, Bled, Slovenia
E. Erhardt, M. Czakó, D. Molnár, Gy. Kosztolányi: *The Trp64Arg polymorphism of the beta3 adrenergic receptor gene in normal and obese Hungarian children*
9. 12th European Childhood Obesity Group Workshop
23-25 May, 2002, Prague, Czech Republic
E. Erhardt, M. Czakó, D. Molnár, Gy. Kosztolányi, G. Soltész: *The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in normal and obese Hungarian children*
10. Magyar Diabetes Társaság XVI. Kongresszusa
2002.05.30.-06.02., Debrecen
Erhardt É., Csernus K., Molnár D., Soltész Gy.: *A 2-es típusú diabetes ritka, az IGT viszont gyakori tünetmentes, kövér gyermekekben*
11. 28th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)
18-21 September 2002, Graz, Austria
E. Erhardt, D. Molnár, Gy. Soltész: *Impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in obese Hungarian children.*

12. 12th European Congress on Obesity
29 May-1 June 2003, Helsinki, Finland
E. Erhardt, M. Czakó, D. Molnár: *The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in healthy and obese Hungarian children*
13. A Magyar Gyermekorvosok Társaságának 2003. évi Nagygyűlése
2003. június, Szeged
Erhardt É. Csernus K., Molnár D., Soltész Gy.: Szénhidrát-anyagcserezavarok kövér gyermekekben
14. 13th European Childhood Obesity Group Workshop
25-27 September, 2003, Tenuta Moreno, Mesagne (BR), Italy
E. Erhardt, D.Molnár: *A rare complication that can be ignored (felkért, plenáris előadás)*
15. Magyar Gyermekdiabetológiai szekció Tudományos Ülése
2003. 10.17.-18., Szeged
Erhardt E., Czakó M., Molnár D., Kosztolányi Gy., Soltész Gy.: *β_3 -adrenoreceptor gén Trp64Arg polimorfizmus*
16. A Magyar Diabetes Társaság XVII. Kongresszusa
2004. április 22-25., Tihany
Erhardt É., Czakó M., Molnár D., Kosztolányi Gy., Soltész Gy.: *A beta-3-adrenoreceptor gén, Trp64Arg polimorfizmus előfordulása normál és kövér, magyar gyermekekben.*
17. 13th European Congress on Obesity
26-29 May, 2004, Prague, Czech Republic
E. Erhardt E, K. Csernus, M. Czakó, D. Molnár: *Frequencies of single-nucleotide polymorphisms of some candidate genes playing role in thermogenesis in Hungarian children (poster).*
18. XIV. Symposium of Polish Pediatric Endocrinology
15-17 October, 2004, Wisla, Poland
E. Erhardt: *Is type 2 diabetes mellitus a significant problem in European children? (felkért, plenáris előadás)*
19. 14th European Congress on Obesity
1-4 June, 2005, Athen, Greece
E. Erhardt, K. Csernus, D. Molnár: *Examination of synergetic effects of some candidate genes playing role in thermogenesis (poster).*
20. ECOG International Workshop
29 Sept-1 Oct, 2005, Vienna, Austria
E. Erhardt, K. Csernus, Sz. Bokor, D. Molnár: *Frequency and effect of Ala 12 allele of PPAR γ on cardiovascular risk factors in Hungarian children (poster)*
21. Obezitológiai szimpózium és továbbképző tanfolyam
2005. október, Pécs
Erhardt É.: *A gyermekkori elhízás helyzete és kezelése (felkért előadás)*
22. Gyermekkori Diabetes és Obesitas Továbbképző Tanfolyam
2006. március, Pécs
Erhardt É.: *2-es típusú diabetes mellitus (felkért előadás)*
23. X. Családorvosi konferencia
2007.10. 06., Budapest
Erhardt Éva: *Az elhízás genetikája (felkért előadás)*

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Egy doktori értekezést általában annak az embernek a munkájának tartják, aki PhD fokozatot kíván szerezni, pedig nagyon sok ember segítsége szükséges e munkához. Úgy gondolom én elég szerencsés voltam, hogy az évek során oly sok embertől kaptam, kaphattam támogatást, segítséget, hogy ez az értekezés létrejöjjön.

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Molnár Dénesnek, aki még orvostanhallgatóként fogadott a munkacsoportjába, és mindvégig támogatta kísérleti és klinikai vizsgálataimat. Az Ő nyílt, széleslátókörű gondolkodása, emberi és szakmai értékei, érdemei folyamatosan inspiráltak nemcsak engem, hanem a munkacsoport minden tagját. Mindig érzékeny volt az új elméletekre, ötletekre, s ezzel baráti, segítő légkört teremtett minden fiatal munkatársának.

Végtelenül hálás vagyok Prof. Soltész Gyulának, aki “bevezetett” az Endokrinológia és Diabetes témakörökbe. Nagymértékben támogatta minden munkámat, és folyamatosan bátorított az értekezés elkészítésére.

Nem tudom kifejezni végtelen köszönetemet és hálámat Prof. Méhes Károlynak, aki sajnos már nem érhetette meg e dolgozatot. Ő volt az első oktatóm Gyermekgyógyászatból, s mindig támogatott engem, mióta megismert. Egy különlegesen meleg és barátságos légkört teremtett a klinikán, ami számomra nagyon fontos volt.

Köszönettel tartozom Prof. Kosztolányi Györgynek, aki rengeteget segített abban, hogy a genetikai vizsgálatok elkezdődjenek és később is, folyamatosan bátorított e munka elvégzésében.

E munka nem jöhetett volna létre Czakó Márta és Erdélyi Anna segítségével nélkül, akik leginkább a genetikai vizsgálatok technikai részénél voltak jelen. Czakó Márta az elmúlt évek alatt az egyik legjobb barátnőmmé vált.

Köszönöm Angster Ágnes segítségét különösen a klinikai adatok és minták gyűjtésében.

Köszönetet mondok klinikus kollégáimnak és a “Dr. Mestyán Gyula Bel-Endokrin-Diabetes” osztály összes dolgozójának értékes segítségükért.

Nem tudtam volna “végig járni az utat” az értekezés befejezéséig Férjem és Kisfiam szeretete és folyamatos támogatása nélkül. Legfőképpen pedig végtelen, kifejezhetetlen hálával és köszönettel tartozom Szüleimnek és Testvéremnek, akik eddigi életem során mindig a hátam mögött álltak. Figyelmességükkel és stabil értékrendjükkel mindig erőt adtak, nélkülük nem érhettem volna el életem e pontját. Köszönöm türelmüket és szeretetüket.