

**A PRÉDIABÉTESZES ÁLLAPOT HATÁRTERÜLETI KÉRDÉSEI:  
CSONT - ENERGIA HOMEOSZTÁZIS TENGELY, NEM -  
ALKOHOLOS EREDETŰ STEATOHEPATOSIS ÉS AZ  
INZULINREZISZTENCIA KLINIKAI, ETIOLÓGIAI ÖSSZEFÜGGÉSEI**

**Dr. Buday Barbara**

**PhD értekezés összefoglaló**

**Témavezető:**

**Dr. Lengyel Csaba PhD.**

**Általános Orvostudományi Kar  
Szegedi Tudományegyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola**

**2016**

## Az értekezés alapját képező közlemények

- I. **Buday B**, Izsóné Katz M, Nagy E, Papp Zs, Korányi L: A metabolikus szindróma, 2-es típusú diabetes és a csontvesztés epidemiológiai összefüggései a Balaton felvidék felnőtt lakossága körében. *Ca & Csont* 2007; 10(04): 132-137.
  
- II. **Buday B**, Horváth T, Literáti Nagy B, Kulcsár E, Barta K, Salamon Cs, Péterfai É, Korányi L: A hagyományosan használt inzulinrezisztencia- és béta-sejt-funkciós indexek diagnosztikus értéke. *Diabetologia Hungarica* 2007; 15: 93-105.
  
- III. **Buday B**, Pach FP, Literati-Nagy B, Vitai M, Vécsei Z, Korányi L: Serum osteocalcin is associated with improved metabolic state via adiponectin in females versus testosterone in males. Gender specific nature of the bone-energy homeostasis axis. *Bone* 2013; 57(1): 98-104.  
  
Impact factor (2013): 4.461
  
- IV. **Buday B**, Pach FP, Literáti-Nagy B, Vitai M, Kovács Gy, Vécsei Zs, Korányi L, Lengyel Cs: Sex influenced association of directly measured insulin sensitivity and serum transaminase levels: Why alanine aminotransferase only predicts cardiovascular risk in men?  
  
*Cardiovascular Diabetology* 2015; 14: 55 (1-13).  
  
Impact factor (2015): 4.02

**Az értekezés alapját képező közlemények impakt faktora: 8.481**

## Egyéb közlemények

- I. **Buday B**, Horváth T, Kulcsár E, Salamon Cs, Literáti-Nagy B, Barta K, Vitai M, Józsa R, Vecsei I, Bezzegh K, Kiss J, Péterfai E, Koltay L, Korányi L: The effect of prospective insulin resistance on the relationship between glucose metabolism and bone status. *Hungarian Medical Journal* 2007;1(3). DOI: 10.1556/OH-HMJ.2007.28072

- II.** **Buday B**, Kulcsár E, Lieráti-Nagy B, Horváth T, Vitai M, Vecsei I, Bezzegh K, Kiss J, Péterfai É, Koltay L, Korányi L: Az osteocalcin helye a human cukor- és csontanyagcsere kapcsolatában. *Orvosi hetilap* 2008; 149(52):2453-61.
- III.** Literáti-Nagy B, Péterfai É., Kulcsár E, Literáti-Nagy Zs, **Buday B**, Tory K, Mandl J, Sümegi B, Fleming A, Roth J, Korányi L: Beneficial effect of the insulin sensitizer (HSP inducer) BGP-15 on olanzapine-induced metabolic disorders. *Brain Research Bulletin* 2010;83(6): 340–344.  
Impakt Faktor: 2.498
- IV.** Literáti-Nagy B, Paragh Gy, Szilvássy Z, Kolonics A, Tory K, Literáti-Nagy Zs, Barta K, Horváth T, **Buday B**, Kulcsár E, Péterfai E and Korányi L: Improvement of insulin sensitivity by a novel drug, BGP-15, in insulin-resistant patients: a proof of concept randomized double-blind clinical trial. *Horm Metab Res* 2010; 41(5):374-380.  
Impakt faktorF: 2.414
- V.** Vitai M, **Buday B**, Kulcsár E, Literáti-Nagy B, Vecsei I, Bezzegh K, Péterfai É, Kurucz I, Korányi L: A GRB10 gén (+11275G>A) polimorfizmusának hazai előfordulása és kapcsolata a cukoranyagcserével. *Orvosi Hetilap* 2009;150(40):1845-51.
- VI.** Vitai M, Kocsordi K, **Buday B**, Literáti Nagy B, Enikő Kulcsár E, Bezzegh K, Péterfai, E, Koltay L and Korányi L: Nemhez kötött a katalázgén-polimorfizmus (RS769217) hatása az energia-háztartásra és a csontok állapotára. *Orvosi Hetilap* 2010;151(23): 923-931.
- VII.** Kiss J, **Barbara B**, Literáti-Nagy B, Dr. Faluközi J, Fogarassy Gy, Apró D, Vecsei I, Fék A, Veress G, Korányi L: A koszorúérbetegség és a csontállapot kapcsolata másképp: a lumbalis csigolyadenitízis a koszorúérbetegség pozitív prediktora nőkben? *LAM KID* 2011;1(3):43-47.
- VIII.** **Buday B**, Pach FP, Literáti-Nagy B, Vecsei Zs, Korányi L: A csontátépülés és az energia háztartás nőkre jellemző kapcsolatai. *LAM-KID* 2011;1(2):30-35.

- IX.** Pauer J, Fék A, **Buday B**, Literáti-Nagy B, Pach P, Vitai M, Péterfai É, Korányi L: Anyagcsere-eltérések a 2-es típusú cukorbetegség egészséges, első fokú férfi rokonaiban. *Orvosi Hetilap* 2013; 154 (5): 178-186
- X.** Kovács Gy, **Buday B**, Fék A, Literáti-Nagy B, Pauer J, Pach P, Vitai M, Péterfai E, Korányi L: Anyagcsere-eltérések a 2-es típusú cukorbetegség egészséges, elsőfokú nőrokonaiban. *Orvosi Hetilap* 2013; 154(44):1747-53.
- XI.** Fék A, **Buday B**, Kovács Gy, Vitai M, Vecsei Z, Pauer J, Literáti-Nagy B, Bezzegh K, Péterfai É, Korányi L: A genetikai diabeteskockázat hatása a csontanyagcsere-energiaháztartás kapcsolatokra. *Orv Hetilap* 2015;156(25):1007-13.

**Egyéb közlemények impakt faktora: 4.912**

**Összes közlemény impakt faktora: 13.393**

## 1. Bevezetés

Az elhízás és a 2-es típusú diabétesz (T2DM) az egyik legfontosabb globális kihívás a világ egészségügyi rendszereinek, mindamellet az osteoporosis incidenciája is növekvő tendenciát mutat. A növekvő obezitás és T2DM, valamint a növekvő csonttrikulás incidencia valamelyest ellentmondásos, hiszen a növekvő testtömegindex (BMI) a csontvesztés védőfaktorának tűnik. A csontsűrűség 1-es típusú diabéteszben csökkent (BMD=bone mineral density) a törési kockázat pedig növekedett, míg T2DM-ben ez az összefüggés kevésbé egyértelmű, léteznek mind növekvő mind csökkenő BMD-ről szóló beszámoló közlemények.

Az inzulin rezisztencia, inzulin szenzitivitás és az egyéb betegségek/tünetek, mint az osteopenia vagy osteoporosis közötti klinikai összefüggések feltárására szükségünk van egy könnyen elérhető, olcsó, nagyszámú betegen alkalmazható, reprodukálható és szofisztikált módszerekkel validált diagnosztikus módszerre. Mindemellet az inzulin rezisztencia pontos mérése ugyanolyan fontos a T2DM diagnózisában és terápia követésében.

Az inzulinszenzitivitás mérésére ma a ‘gold standard’ eljárásnak megfelelő hyperinzulinemiás euglycemiás klamp a legpontosabb módszer, melyet DeFronzo és munkatársai dolgoztak ki. Ez azonban drága és sok időráfordítással jár, emiatt nagy betegmintán végzett klinikai vizsgálatokban vagy a mindennapi klinikai gyakorlatban rutinszerűen nem használható. A fentiek miatt számos egyszerűbb módszert fejlesztettek ki a klamp helyettesítésére, mint pl. a HOMA (Homeostatic Model Assessment), ami az éhomi vérmintákat használja, vagy számos, az OGTT-ből (orális glukóz tolerancia teszt) származó inzulinszenzitivitási index.

Munkám első részében az egyszerű éhomi és OGTT-ből származó indexek diagnosztikai értékét elemzem, mivel a klinikumban leggyakrabban használt HOMA model nem korrelál jól a klemppel mért inzulinérzékenységgel, ami a ‘valódi’ inzulinérzékenység becslésében problémákhoz vezethet. Célunk volt – részben az összefüggő korállapotok, mint pl. steatohepatosis és klemppel mért inzulin érzékenység közötti összefüggések elemzésével – a mélyebb patofiziológiai összefüggések feltárása az inzulinrezisztencia patogenezisének megértéséhez és diagnózisának pontosításához. További célként tűztük ki az inzulin homeosztázis/energiametabolizmus kapcsolatok nemre specifikus jellemzőinek tisztázását, különös tekintettel a nem alkoholos eredetű zsírmájra (NAFLD), ami az egyik legfontosabb kapocs az inzulin rezisztencia és a kardiovaszkuláris megbetegedések között. Ha megértjük az inzulin rezisztenciához kapcsolódó steatohepatosis patofiziológiáját, amit túlsúlyos inzulin

rezisztens/T2DM betegekben gyakran kísér 'idiopathiás' tarnszamináz (ALT és AST) emelkedés, képesek lehetünk minimális többletbefektetéssel javítani a HOMA model értékét. Természetesen ebben a vonatkozásban a nemre jellemző különbségek figyelembe vétele további fontos szempontként jön szóba.

A T2DM / inzulinrezisztencia és a csont homeosztázis közötti kapcsolatfeltárása érdekében először egy nagy epidemiológiai vizsgálat eredményeit elemztük, ami a Balatonfelvidéken élő több mint 6000 személy adatait dolgozta fel. Az eredmények alapján meglévő klempe adataink alapján egy keresztmetszeti tanulmányt végeztünk, amelyben megmértünk bizonyos csontanyagcsere markereket, így pl. az össz nem-karboxilált osteocalcin (OCN) szinteket és egyéb metabolikus hormonális tényezőket, mint adipocitokineket, lipideket, lipoproteineket és nemi hormonokat. Korábbi humán tanulmányok azt igazolták, hogy a szérum OCN koncentráció fordított összefüggést mutat a vércukorszinttel és testzsírtömeggel és pozitív korrelációt az inzulin szekréciónal, valamint az alacsonyabb inzulinrezisztenciával és magasabb adiponektin koncentrációval. Ezen tanulmányokban legtöbbször a HOMA modelt használták a béta-sejt funkció és az inzulin érzékenység, valamint az OCN cukoranyagcsere gyakorolt hatásainak mérésére. Munkacsoportunk és mások is igazolták ugyanakkor, hogy az éhomi indexek nem mindig korrelálnak a 'valódi' inzulin rezisztenciával, ezért saját vizsgálatunkban a gold standard klempe módszerrel mért inzulin érzékenységet választottuk az inzulinrezisztencia indexének. További fontos adat, hogy nemrégiben igazolták az osteoblasztok esetében azt, hogy képesek fokozni a tesztoszteron termelésődést a herékben, ami nem volt kimutatható a petefészkekben, ezért feltételezhető, hogy a tesztoszteron szerepe a csont-anyagcsere háztartásban feltételezhetően nemre specifikus.

## 2. Vizsgálatunk célja

A fent részletezett adatok és előzetes feltételezéseink alapján legfontosabb célkitűzéseink tehát a következőkben foglalhatóak össze:

1. Az egyszerű éhomi és OGTT-ből származó inzulin érzékenységi indexek diagnosztikus értékének feltárása a gold standard klempe módszerrel összehasonlítva.
2. Új lehetséges irányok meghatározása az inzulinérékenység egyszerű diagnosztikájában.

3. Epidemiológiai összefüggések elemzése a csontvesztés és a diabetes/inzulinrezisztencia között magyar populációban.
4. A csont-energia háztartás tengely molekuláris hátterének feltárása a klemppel mért inzulin érzékenység, OCN és egyéb metabolikus paraméterek közötti összefüggések vizsgálata alapján.
5. Alapvető nemi különbségek kimutatása az inzulin rezisztencia és a kapcsolódó betegségek patogenezisében és manifesztációjában

### 3. Betegek és módszerek – általános megfontolások

#### 3.1. Epidemiológiai tanulmány

Tanulmányunkban 2003–2006 között a Balaton-felvidéken a felnőtt lakosság körében végzett általános szűrővizsgálatok adatait dolgoztuk fel. Minden szűrővizsgálat az ÁNTSZ által engedélyezett lakossági szűrés része volt. A szűrések alkalmával antropometriai adatfelvétel (testsúly, testmagasság, háskörfogat), ülő testhelyzetben vérnyomásmérés (Omron 705CP digitális készülékkel), kapilláris vérből vércukorszintmérés (Personal DCont és Optimum készülékek, 77 Elektronika, Magyarország), összkoleszterinszint meghatározás (Accutrend GCT 1537962 és Accutrend GC 1418246, Roche, Németország), valamint a calcaneuson ultrahangos csontsűrűség-meghatározás (GE-Lunar, Achilles Plus, USA) történt, ami elfogadott eljárás a csontritkulás/osteopenia diagnosztikájában és a terápia követésében.

A méréseket nem minden alkalommal végeztük éhomi állapotban, azonban rendelkezésünkre állt az adat, hogy a szűrt egyén a vizsgálat előtt mennyi idővel és milyen táplálékot fogyasztott, illetve kezelték-e diabétesz miatt. Az alábbi paramétereket dolgoztuk fel: nem, életkor, szisztolés és diasztolés vérnyomásérték, vércukorszint, összkoleszterinszint, háskörfogat, BMI, T-score (azonos nemű, fiatal egyén sarokcsontján mért „csontsűrűségéhez” viszonyított eltérés standard deviációja). A rendelkezésre álló adatok és a szűrővizsgálatok eredményei alapján a vizsgált populációban bizonyos betegségeket/tünetegyütteseket definiáltunk, mint a diabétesz, hypertónia, metabolikus szindróma, oszteopénia vagy csontritkulás.

## 3.2. Klemp vizsgálatok

### 3.2.1. OGTT, IVGTT és klempe

A klempe vizsgálatokat a betegtájékoztató/beleegyező nyilatkozatok aláírása után végeztük. A vizsgálatot a TUKEB (Tudományos Központi Etikai Bizottság, e.sz.: A12988-2/2003-1018-EKU, ad.8-311/2009-1018EKU) engedélyezte. A betegeket a klempe vizsgálat előtt pár héttel végzett szűrés alapján normál glukóz toleráns (NGT), emelkedett éhomi vércukorral (IFG) rendelkező, csökkent glukóztoleráns (IGT) vagy T2DM csoportokra osztottuk. Az NGT, IFG, IGT, vagy gyógyszer naiv T2DM betegeket vontunk be a vizsgálatba, míg az antidiabetikumot szedő, endokrin betegségben szenvedő, vagy korábbi hormon szubsztitúcióban részesülő alanyokat kizártuk a vizsgálatból.

Elsőként az inzulin szekréció mérésére intravénás glukóz tolerancia teszt (IVGTT) történt, mely során 0,3g/tskg iv. bólusz glukóz injekciót alkalmaztunk. A standard IVGTT-t követően hyperinzulinemiás euglycaemiás klempe vizsgálatot végeztünk De Fronzo és munkacsoportja leírása alapján. Klempe indexként az egésztest cukrofelhasználást (M1) és az izom glukóz felhasználást (M3) alkalmaztuk. A glukóz és inzulin görbe alatti területet (AUC) a trapéz szabály alkalmazásával számoltuk. A testösszetételt DEXA ('dual energy Xray absorptiometry') módszerrel mértük. A leggyakrabban használt éhomi (HOMA, QUICKI, FFA-QUICKI) és OGTT inzulinérzékenységi indexeket ( $MCR_{est}$ ,  $ISI_{Cederholm}$ , OGIS,  $ISI_{Comp}$  vagy Stumvoll Index) határoztuk meg a klempe összehasonlított diagnosztikus értékük meghatározása céljából.

### 3.2.2. Statisztika

Epidemiológiai vizsgálatokban SPSS 10.0. statisztikai programot használtunk. Az adatokat átlag és szórás formájában, vagy százalékos prevalencia formájában prezentáltuk. A betegségprevalenciák csoportok közötti összehasonlítására  $\chi^2$  vagy Fisher tesztet alkalmaztunk. Két parameter közötti korreláció mérésére kétváltozó korrelációkat mértünk. A numerikus eredményeket kétmintás t próbával hasonlítottuk össze. A  $p$  értékeket 0,05 alatti tekintettük szignifikánsnak. A klempe tanulmányokban a statisztikai analízist minden esetben R statisztikai program segítségével végeztük. Az adatokat átlag és szórás, illetve medián és átlagos abszolút deviáció (MAD) formájában adtuk meg, mivel nem minden esetben tapasztaltunk normális eloszlást. A csoportok közötti különbségek mérésére a biokémiai és antropometriai paraméterek



esetében Wilcoxon rank sum próbát használtunk. Normális eloszlás esetén kétmintás t próbát végeztünk. A metabolikus és egyéb paraméterek közötti asszociációkat Spearman korrelációs próbával, a lehetséges befolyásoló tényezők hatását pedig parciális korrelációs koefficiensekkel jellemeztük. A  $p$  értéket 0,05 alatti tekintettük szignifikánsnak. Az M3 érték szempontjából legfontosabb attribútumokat a Boruta algoritmus (feature selection analízis) segítségével válsztottuk ki. A klempl M értékhez tartozó független prediktorokat többváltozós regressziós analízissel, a feature selection által kiválasztott attribútumok alkalmazásával határoztuk meg.

## 4. Eredmények

### 4.1. Az egyszerű inzulin érzékenységi indexek diagnosztikai értéke

A szűrési időszak alatt 317 személy OGTT vizsgálatát végeztük el (OGTT mintákból glukóz és inzulin szint került meghatározásra). A vizsgálatba 45 NGT egyént és 67 IFG-ben vagy IGT-ben és 24 T2DM-ben szenvedő beteget vontunk be, akik IVGTT-en, majd egy hyperisulinaemiás euglycaemiás klempl vizsgálaton estek át. Elemeztük 1.) a meghatározott éhomi indexek és az M1 közötti korrelációkat az összes személyben, valamint különböző kor, nem, glukóz tolerancia és béta-sejt funkció szerint kategorizált alcsoportokban, továbbá 2.) meghatároztuk minden egyes index esetén a kumulatív diagnosztikus értéket (a korrelációk erőssége és a szignifikancia szint alapján).

Az elemzések azt mutatták, hogy az éhomi indexek közepes ( $r=0,4-0,6$ ) korrelációban vannak az M1-el mind az összes betegben, mind a homogén szubpopulációkban végzett mérések alapján. Nem találtunk korrelációt az egyszeri mintavétel alapján meghatározott éhomi indexek és M1 között az idősebb (medián feletti életkor), kevésbé súlyos (HbA1c medián alatt) glukóz intoleráns csoportokban, mely korrelációk javultak, ha két mintavétel átlagából (OGTT és IVGTT 0.perce) meghatározott indexeket használtunk. A HOMA-2 (Oxford) model esetén csak a fiatal NGT-s, diabéteszes és férfi csoportban találtunk erős korrelációkat ( $r=0,6-0,8$ ). Az éhomi indexek szenzitivitása alacsony ( átlag  $50,4 \pm 4,6\%$ ), míg specificitása magas ( $83,3 \pm 1,6\%$ ) volt, vagyis nagyszámú a fals negatív, de kevés a fals pozitív eset.

Az éhomi és az OGTT-ből származtatott indexek kumulatív értékelése, ill. a csoportok szubanalízise azt mutatta, hogy az OGTT indexek értéke jobb, mint az éhomi indexeké a klempl index-szel összehasonlítva és az alcsoportokon belül is homogénebb eredményeket mutatnak. Az

egyenletben a testtömeget is tartalmazó  $ISI_{cederholm}$ ,  $MCR_{est}$ , és  $ISI_{est}$  (Stumvoll indexek) mutatták a legerősebb korrelációt az M-mel ( $r > 0,6$  a legtöbb csoportban). Az OGTT indexek átlag szenzitivitása és specificitása (vagyis diagnosztikus értékük) kissé erősebbnek bizonyult, mint a HOMA modellé ( $60,2 \pm 8,0\%$ , illetve  $87,2 \pm 1,8\%$ ), azonban diagnosztikus értékük a szenzitivitás alapján még így is alacsony.

#### 4.2. ALT és inzulin érzékenység közötti kapcsolat

Tanulmányunkban 74 NGT-s, 74 glukóz intoleráns (IFG, IGT vagy T2DM) férfi és 47 NGT, valamint 111 glukóz intoleráns személy adatait dologztuk fel. Az átlag HbA1c értékek az összes csoportban 6,1% alatt voltak, vagyis részben egészséges, részben prédiabéteszes, túlsúlyos és normál súlyú populációt vontunk be. A nemeket külön vizsgáltuk, az alanin tanszamináz (ALT), valamint egyéb májfunkciós paraméterek és az inzulin érzékenység kapcsolatában meglévő esetleges nemi különbségek feltárása céljából.

A lehetséges befolyásoló tényezőkkel történt korrekciók után a férfiakban a triglicerid, HDL-koleszterin, szabad zsírsav szint (FFA) és az akut inzulinválasz (AIR) mutattak szignifikáns ( $p < 0,05$ ) korrelációt az ALT és aszpartát transzamináz (AST) értékével. Nőkben a korrekciók elvégzése után a klemp által mért glukóz felvétel és a vércukorszint maradt szignifikáns kapcsolatban a májenzimokkal.

Többváltozós regressziós analízist végeztünk külön a női és férfi populációban, hogy meghatározzuk a feature selection analízis (Boruta algoritmus) által kiválasztott ‘fontos’ attributumok képességét a klemp M3 becslésére. A regressziós analízis eredményei azt mutatták, hogy nőkben az  $F = 29,95$  ( $p < 2,2e-16$ ) vagyis a ‘fontos’ változók (testtömegindex, haskőrfogat, FFA, inzulin és ALT) együtt jelentős hatással bírnak az M3-ra, melyek közül az ALT ( $p = 0,00991$ ) és a BMI ( $p = 1,9e-0,5$ ) szignifikáns független prediktornak bizonyult. Férfiakban a ‘fontos változók’ (haskőrfogat, leptin, testtömegindex, inzulin, triglicerid, FFA glukóz és diasztolés vérnyomás) szintén jelentős hatással bírtak az M3-ra [ $F = 14,71$  ( $p < 2,36e-16$ )], melyek közül a szérum leptin ( $p = 0,00294$ ) és az inzulin ( $p = 0,00210$ ) bizonyult az M3 független prediktorának. A lineáris regressziós model azt mutatta, hogy a feature selection által kiválasztott ‘fontos’ attributumokat tartalmazó ‘becsült’ M3 értékek igen jó becslést adtak a ‘mért’ M3 adatokra nőkben, míg férfiakban a becslés mértéke kisebb volt.

#### 4.3. Epidemiológiai vizsgálat eredményei a metabolikus szindróma, 2-es típusú diabétesz és csontvesztés közötti kapcsolat feltárására a Balatonfelvidéken

Adatbázisunkban összesen 6287 szűrés eredménye (átlagéletkor  $56\pm 13$  év), 1561 férfi (átlagéletkor  $56\pm 13$  év) és 4726 nő (átlagéletkor  $54\pm 13$  év) állt rendelkezésünkre. Ebben a populációban megvizsgáltuk a diabetes, hypertonia, hypercholesterinaemia, metabolikus szindróma, osteoporosis és osteoarthritis előfordulását. Elsősorban a csontanyagcsere zavar és a metabolikus betegségek közötti összefüggéseket elemeztük, különös tekintettel a korcsoportok és nemek közötti különbségekre. A kategóriák nem jelentettek definitív diagnózisokat, tekintve, hogy az egyszeri vércukor- és összcholesterin-meghatározás esetén a gyors teszttel végzett random mérések nem adnak mindig lehetőséget az elfogadott diagnosztikus kritériumrendszerek alkalmazására, mindazonáltal a definícióknál figyelembe vettük az aktuális (a publikáció idején érvényes) szakmai irányelveket.

A csontsűrűség (T-score), valamint bizonyos metabolikus paraméterek (BMI, haskörfogat és vércukorszint) közötti összefüggést vizsgálva azt találtuk, hogy nők esetében – a 40 év alatti csoportot kivéve – minden korcsoportban szignifikáns pozitív korreláció áll fenn a BMI és a T-score között. Ez az összefüggés a 70 év fölötti populációban a legerősebb ( $r = +0,23$ ,  $p < 0,001$ ), míg férfiakon hiányzik. A haskörfogat nőknél 40 év alatt ( $r = +0,2537$ ,  $p < 0,01$ ), míg férfiakon csupán 40–50 év között ( $r = +0,234$ ,  $p < 0,05$ ) mutat gyenge, pozitív asszociációt a T-score-ral. A vércukorérték csak a 70 év fölötti férfiak csoportjában mutatott szignifikáns pozitív korrelációt a T-score-ral ( $r = +0,359$ ,  $p < 0,001$ ). Nem mutatkozott szignifikáns különbség az osteoporosis és az osteoporosis prevalenciájában a metabolikus szindrómás és nem metabolikus szindrómás populáció között egyik nemben és korcsoportban sem. Azt találtuk ugyanakkor, hogy nőknél az 51–60 éves korcsoportban az osteoporosis szignifikánsan gyakrabban fordult elő a diabéteszes, mint a normális glükóztoleranciájú csoportban (50 vs. 36,34%,  $\chi^2$ : 5,237,  $p < 0,022$ , OR: 1,711, 95% CI: 1,076–2,722), habár a diabéteszes csoport testtömegindexe szignifikánsan nagyobb volt a normális glükóztoleranciájú csoport átlagánál(!), ( $29,42 \pm 5,27$  vs.  $27,73 \pm 4,77$ ,  $p < 0,008$ ). A férfiak esetében egyik korcsoportban sem volt szignifikáns különbség a diabéteszes és a normális glükóztoleranciájú csoportok között.

A normál súlyú és túlsúlyos NGT és diabéteszes populációt külön elemezve azt találtuk, hogy a 60 év felettek körében a normális súlyú diabéteszes csoportban nagyobb

arányban fordult elő a csontritkulás, mint a normális súlyú nem diabéteszesek között. A különbség a csontritkulás esetén „határérték szignifikánsnak” (63,63 vs. 26,2%, OR: 2,71, 95% CI: 0,969–7,6,  $p=0,054$ ) bizonyult; ez az osteopenia esetében (53,38 vs. 43,31%,  $p=0,359$ ) azonban csak tendencia szinten volt észlelhető. Az összes diabéteszes beteg körében ugyanakkor a csökkent csontsűrűség előfordulása gyakorlatilag nem különbözött az összes nem diabéteszes populációban mért gyakoriságtól.

#### 4.4. Klemp eredmények: csont – energia homeosztázis kapcsolatok

Tanulmányunkban 135 nőt (átlagéletkor  $49 \pm 9$  év) és 155 férfit (átlagéletkor  $42 \pm 13$  év) vizsgáltunk. A betegeket szűrőkor – a protokollnak megfelelően - standard 75 g-os OGTT vizsgálat alapján osztályoztuk. 47 NGT-s és 89 glukóz intoleráns (IFG, IGT vagy gyógyszer naív T2DM) alany adata került feldolgozásra.

Az OCN értékek az NGT csoportban mindkét nemben némileg magasabbak voltak, mint a glukóz intoleráns egyéneknél, a különbség azonban nem érte el a szignifikáns mértéket. Az extrém magas értékeket kizártuk az analízisből. Az NGT csoportban férfiakban szignifikánsan magasabb szérumszintű tesztoszteron szinteket találtunk a glukóz intoleráns csoporthoz képest, míg nőkben nem volt hasonló különbség. Nőkben szignifikáns pozitív asszociációt mértünk az OCN és az adiponektin szintek között ( $R= +0,254$ ,  $p<0,001$ ), függetlenül az életkortól, HbA1c, BMI és testzsírszázaléktól. A növekvő életkorral párhuzamosan szintén növekvő OCN értékeket találtunk ( $+0,231$ ,  $p<0,01$ ). Az OCN és a javuló metabolikus állapotra jellemző indikátorok (alacsonyabb OGTT glukóz értékek, BMI és testzsír%, magasabb M1 és M3 szintek) közötti szignifikáns ( $p<0,05$ ) korrelációk csak az életkorral történő korrekció után mutatkoztak. A legtöbb korreláció megszűnt, ha az adatokat tovább korrigáltuk a HbA1c, BMI és testzsír%-kal. Az adiponektinnel történt korrekció hatására megszűnt az OCN és az éhomi vércukor közötti szignifikáns kapcsolat, mely azt támasztja alá, hogy nőkben az OCN javuló metabolikus állapottal összefüggő hatásait részben az adiponektin közvetíti. További korrekciót végeztünk FSH-val egy 68 nőt tartalmazó szubanalízisben (ahol rendelkezésre álltak az FSH szintek), mely az életkorhoz hasonló hatást fejtett ki az OCN–anyagcsere kapcsolatokra, azaz a szignifikáns kapcsolatok nyilvánvalóvá váltak (OCN vs. HbA1c:  $r = -0,323$ ,  $p = 0,0062$ ; OCN vs. IVGTT glukóz AUC:  $r = -0,349$ ,  $p = 0,0026$ ; OCN vs. OGTT 0. perc glukóz:  $r = -0,288$ ,  $p = 0,0153$  és OCN vs. M3:  $r = +0,260$ ,  $p = 0,031$ ). Erős pozitív kapcsolatot találtunk az FSH és OCN szintek között, az életkortól,

BMI-től, testösszetételtől és HbA1c értéktől függetlenül. Férfiakban az OCN szintek szignifikáns mértékben korreláltak a javuló anyagcsere állapottal (csökkenő OGTT inzulin AUC [ $r = -0,179$ ,  $p < 0,05$ ], leptin [ $r = -0,168$ ,  $p < 0,05$ ], BMI [ $r = -0,199$ ,  $p < 0,05$ ], testzsír% [ $r = -0,172$ ,  $p < 0,05$ ]) és a javuló inzulin érzékenységgel, azaz az M1 és M3 értékekkel [ $r = +0,229$  illetve  $+0,221$ ]), melyek eltűntek, ha az adatokat életkorral, HbA1c-vel, BMI-val és testzsír%-al korrigáltuk. Szignifikáns pozitív korrelációt mértünk az OCN és a tesztoszteron között, mely függetlennek bizonyult az életkortól, HbA1c-től, BMI-től és testzsír%-tól ( $r = +0,243$ ,  $p < 0,01$ ). Amikor egyedül a tesztoszteronnal korrigáltunk az M3–OCN, valamint a leptin–OCN kapcsolat megszűnt, mely arra utal, hogy az OCN metabolikus hatásait részben a tesztoszteron mediálhatja.

A feature selection analízis (Boruta algoritmus) megerősítette, hogy az életkor, IVGTT 3., 5., 60. perces glukóz és adiponektin (átlag Z: 9,76, 5,41, 4,09, 3,75 illetve 3,69) az OCN értékét meghatározó 'legfontosabb' attribútumok nőkben. Férfiakban pedig az M1, BMI, M3, leptin, testzsír%, OGTT 90 perces glukóz, inzulin és tesztoszteron bizonyultak az OCN-t meghatározó legfontosabb paramétereknek (átlag Z: 5,21, 4,95, 4,41, 4,04, 3,62, 3,57 és 3,54).

## 5. Diszkusszió

### 5.1. Egyszerű indexek a klempel mért inzulin érzékenység meghatározásában

Az inzulinérzékenység és/vagy béta-sejt funkció kvantitatív meghatározásának nagy jelentősége van a klinikai gyakorlatban és a klinikai vizsgálatokban. A rutinszerűen alkalmazott éhomi indexek (mint pl. a HOMA model) és a klemp technikák között a korrelációk igen változóak, néhány tanulmány erős, mások közepes–gyenge korrelációt mutatnak a klemp adatokkal. Eredményeink alapján a korreláció csak közepes ( $r = 0,4-0,6$ ) erősségű a HOMA és az M1 között a legtöbb vizsgált csoportban. Gyengébb asszociációkat találtunk az idősebb NGT és glukóz intoleráns csoportokban. A korrelációk szintén gyengébbek voltak az alacsonyabb HbA1c-vel és nagyobb AIR-ral (azaz a jobb anyagcsere kontrollal rendelkező), mint a magasabb HbA1c-vel és alacsonyabb AIR-ral (rosszabb anyagcsere kontrollal, béta-sejt funkcióval) rendelkező vizsgálati alanyokban. Eredményeink alapján a HOMA-S% (Oxford model) használhatósága messze elmarad az elvárttól, bár manapság ezt tekintik a legelfogadottabb, legjobb éhomi indexnek. Tanulmányunkban a QUICKI és az M közötti összefüggést nem javította az FFA, amely ellentmond korábbi

eredményeknek. Azt találtuk, hogy a 3 OGTT index – az  $MCR_{est}$ ,  $ISI_{est}$  és az  $ISI_{cederholm}$  –, ami a testsúlyt, vagy a BMI-t is magában foglalja, mutatta a legjobb korrelációt a klemp indexel. A különböző csoportokban mért eredmények alapján a fenti indexek – korrelációs koefficiensek és szignifikancia szintek alapján meghatározott – kumulatív értéke elérte a 90%-ot, bár szenzitivitásuk csak kevésbé volt jobb, mint az éhomi indexeké (67% vs. 50%). Következésképpen, ebben az inkább túlsúlyos, változó glukóz toleranciával bíró (ún. prediabéteszes) populációban a BMI bevonása javítja az index értékét a csupán inzulin és glukóz értékeket tartalmazó egyenletekhez képest. Másfelől, az OGTT-ből származtatott indexek meglehetősen homogén képet mutatnak a legtöbb vizsgált csoportban, következésképp inkább ezek használatát javasoljuk azokban az esetekben ahol a klemp vizsgálat technikai okok miatt nem jön szóba.

Nemrégiben írták le, hogy az inzulin alapú éhomi és OGTT-n alapuló modellek igen különböző mértékben jelzik előre a klemp által mért glukóz felvételt a különböző nemek és rasszok szerint. Bár nem találtunk különbséget nemek szerint az éhomi vagy OGTT indexek értékében (az összes alany kaukázusi származású volt), alapvető nemi különbséget találtunk a máj enzimek és az inzulin érzékenység közötti kapcsolatokban. A vizsgálatunk egyik legfontosabb eredménye ebben az egészséges – prediabéteszes populációban az volt, hogy a különböző befolyásoló tényezőkkel (mint életkor, BMI, haskőrfogat, testzsír%, HbA1c, alkohol fogyasztás és FSH) történt korrekciót követően, mindhárom májenzim (ALT, AST és GGT) szignifikáns asszociációt mutatott a klemp index-szel nőkben, de eltűnt férfiakban. Ez csak a gold standard klemp technikával mért perifériás inzulin érzékenységre vonatkozott, mivel a becsült OGTT-ből származtatott máj inzulin rezisztencia index-szel (Hepatic Insulin Resistance Index (HIRI)), mért korreláció bár erősebb volt nőkben, mindkét nemből eltűnt a korrekció után. A többváltozós regresszió megerősítette, hogy az ALT nőkben a klemp inzulin érzékenységnek szignifikáns független prediktora a BMI mellett. Férfiakban az éhomi inzulin és leptin a klemp index független prediktorai, míg a májenzimek nem. Eredményeink megerősítik, hogy egy nagyon jól definiálható nemi különbség van a NAFLD progresszióban, valamint az inzulinrezisztenciával és egyéb metabolikus paraméterekkel fennálló kapcsolatában. Nőkben az inzulinrezisztencia önmagában indikátora a kezdődő zsírlerakódásnak a májban, és fordítva, az emelkedett ALT szint korábban jelezheti a csökkent inzulinérzékenységet, mint az éhomi inzulin, lipoprotein vagy az adipokinek. Férfiakban, az transzamináz emelkedés együtt jelenik meg az egyéb metabolikus manifesztációkkal, amelyek közül az inzulin rezisztencia 'csupán' egy a sok közül, ezért

férfiakban a májenzim emelkedés egymagában nem a csökkent inzulin érzékenységnek, hanem inkább egy általános metabolikus romlásnak az indikátora, emiatt hiányzik a független kapcsolat az M3-al. Eredményeink alapján enyhén emelkedett ALT még a hyperinsulinaemia kialakulása előtt jelezheti az inzulin rezisztencia jelenlétét különösen túlsúlyos nőkben. A jövőben ígéretes irányt jelenhet a transzamináz szintek HOMA index-el történő kombinálása, amely pontosíthatná a HOMA model értékét, különösen nőkben, ahogy ezt nem publikált előzetes adatunk is megerősítette.

Összefoglalásként tehát azt találtuk, hogy 1.) a konvencionális éhomi indexek csak közepesen korrelálnak a klempl eredményekkel. 2.) OGTT-ből származtatott inzulinszenzitív indexek jól korrelálnak a klempl adatokkal, így amennyiben lehetséges ezek használata javasolt a kevésbé precíz éhomi indexek helyett. 3.) Máj transzamináz szintek (különös tekintettel az ALT-re) növelhetik a konvencionális éhomi indexek értékét, különösen nőkben, így mindig hasznos rutin laboratóriumi kiegészítő módszer az inzulinrezisztencia diagnózisában.

#### 4.2. Csont – energia homeosztázis tengely

A legtöbb tanulmányban a 2-es típusú cukorbetegség BMD-re és csonttritkulásra gyakorolt kedvező hatása csökken, illetve megszűnik, ha az adatokat a BMI-vel korrigálják, vagyis a diabetes csontvesztés elleni protektív hatása valószínűleg részben a növekvő testtömegem keresztül valósulhat meg. A 2-es típusú cukorbetegségben gyakran tapasztalt fokozott csontdenzitás eredményeink alapján elsősorban a társuló magasabb testtömegindex következménye. A diabetes önmagában a csonttritkulás szempontjából inkább rizikónövelő, mint protektív tényezőnek tekinthető, különösen a női populációban. További különbség a nemek között, hogy vércukorszint és a csontsűrűség csupán idősebb férfiaknál függött össze szignifikáns szinten a csontok állapotával, a BMI pedig csak nőknél mutatott pozitív korrelációt a T-score-ral. A korai posztmenopauzában lévő nők körében továbbá – a nagyobb testtömegindex ellenére – jelentősen gyakoribb volt az *osteopénia*, mint a normális glükóztoleranciájú csoportban. Ez a különbség férfiakban nem volt kimutatható. Eredményeink tehát felhívják a figyelmünket arra, hogy 1.) csont – energiaháztartás kapcsolatában alapvető nemi különbségek feltételezhetőek. 2.) A diabetes a csonttritkulás szempontjából inkább rizikó növelő, mint védő tényezőnek tekinthető.

Mivel saját előzetes klempe adataink szintén nemre specifikus jeleket találtak a csontmetabolizmus/ csontdenzitás és a szénhidrát háztartás kapcsolatában, és új publikációk a tesztoszteron és OCN közötti szoros kapcsolatról számoltak be, következő vizsgálatunkban az OCN – mint legfontosabb humorális kapocs a csont és cukoranyagcsere között – és az energiaháztartás nemre specifikus kapcsolatát elemeztük.

Azt találtuk, hogy a befolyásoló tényezőkkel történő korrekció után nőkben a korábbi tanulmányokhoz hasonlóan a magasabb OCN értékek magasabb adiponektin szintekkel függtek össze, továbbá, hogy egyedül az adiponektinnel történő korrekció után szűnt meg az OCN és az éhomi vércukor közötti kapcsolat, amely az adiponektin részleges mediáló szerepét támasztja alá az OCN metabolikus hatásaiban. Feature selection analízis azt mutatta, hogy az OCN független összefüggést mutat az adiponektinnel, életkorral, és az IVGTT glukóz értékekkel. Ez Kanazawa és munkacsoportja eredményeit támasztja alá, aki szignifikáns pozitív kapcsolatot talált posztmenopauzális nőkben a szérumban OCN és az adiponektin szintek között, míg férfiakban nem, ugyanakkor ellentmond más szerzők eredményeinek, akik mindkét nemben leírtak hasonló összefüggést. Saját vizsgálatunk megerősíti a szérumban OCN kapcsolatát a javuló metabolikus státusszal (az életkorral és FSH-val történő korrekció után), de eredményeink szerint a hatásmechanizmus lényegesen különbözhet a nemek között. Nőkkel ellentétben, férfiakban semmi jel nem mutat az ún. ‘OCN-adiponektin tengely’ jelenlétére, mivel nem találtunk korrelációt az adiponektin és a szérumban OCN között. Ugyanakkor nemrégiben demonstrálták, hogy osteoblasztok által termelt OCN képes a tesztoszteron termelődést stimulálni a herékben, míg az ovariális ösztrogén termelődés nem változott. Sejt-specifikus „loss- and gain-of-function” modellek feltárták hogy az OCN cAMP-hez kötődő fehérje-dependens módon szabályozza azoknak az enzimeknek az expresszióját, amelyek szükségesek a tesztoszteron szintézishez, így fokozza a csírasejt túlélést. Eredményeink azt mutatták, hogy az OCN férfiakban nincs kapcsolatban az adiponektinnel, míg a növekvő tesztoszteron szintekkel – kortól, súlytól, testösszetételtől és HbA1c-től függetlenül – igen. Amikor az adatokat a tesztoszteron szinttel korrigáltuk, azt találtuk, hogy néhány szignifikáns korreláció az OCN és az izom glukóz felvétel, leptin, és BMI között eltűnt. A kapcsolat az egésztest cukorfelvétellel, testzsír%-al, haskörfogattal és triglicerid szintekkel ugyanakkor nem változott. Feature selection analízisünk – mely demonstrálta, hogy férfiakban az OCN szoros összefüggésben van a tesztoszteronnal – egyike volt az első humán vizsgálatnak, mely ezt a korábban állatkísérletekben igazolt hatást klinikai szinten is megerősítette. Eredményeink alátámasztják, hogy a tesztoszteronnak legalábbis részben hatása van az OCN metabolikus kapcsolatrendszerére férfiakban, bár az adatok



keresztmetszeti természete miatt az ok-okozati viszony feltárása további vizsgálatokat igényel.

## 6. Összefoglalás

2005 és 2010 között körülbelül 300 hyperinzulinaemiás klemp vizsgálatot végeztünk részben normál glukóz toleráns, részben prédiabéteszes és manifeszt, gyógyszer naív T2DM betegekben. Az első tanulmányunkban az egyszerű éhomi és OGTT-ből származtatott inzulin szenzitivitási indexek diagnosztikus értékét vizsgáltuk, és azt találtuk, hogy a mindennapi kilinikai gyakorlatban használatos HOMA model, nem mindig jelzi pontosan előre a klemp által mért értéket. Hazánkban ez volt az első tanulmány, amely egy ilyen nagyságú klemp-anyagon próbálta ezt a kérdést tisztázni. Az OGTT eredetű indexek jobb alternatívát jelenthetnek. Egyszerű májfunkciós tesztek (mint az ALT) használata javíthatja a HOMA model értékét, azonban az inzulin rezisztencia és az NAFLD közötti – először általunk leírt – gender specifikus patogenetikai összefüggés miatt ez a megközelítés inkább csak nőkben hozhat megoldást. Egy nagy esetszámú, a Balatonfelvidéki lakosság körében végzett epidemiológiai tanulmány, amelyet 2003 és 2005 között, több mint 6000 egyénen végeztünk, ráirányította a figyelmet a 2-es típusú diabetes és a csont anyagcsere közötti kapcsolat ‘kétfarcú’ természetére, továbbá epidemiológiai szinten fontos, nemre specifikus különbségeket találtunk, melyet előzetes klemp vizsgálatunk megerősített. További nagy esetszámú klemp vizsgálataink eredményei alapján, elsőként vetettük fel, hogy míg nőkben egy ‘OCN – adiponectin – glikémiás állapot tengely’ addig férfiakban egy ‘OCN – tesztoszteron – inzulin rezisztencia tengely’ jelenléte valószínűsíthető, ami felhívja a figyelmet a csont – anyagcsere háztartás nemre specifikus természetére.

Jövőbeli irányt jelenthet a csont – energia háztartás kapcsolat multiplex aspektusainak feltárása, mely során olyan klinikailag jelentős asszociációkra derülhet fény, melyek lehetővé tennék a diabéteszhez társuló csontvesztés megelőzését, de hozzájárulnának az inzulinrezisztencia patogenezisének további tisztázásához is. Ennek igen nagy jelentősége lenne mindkét, korunk egyik legnagyobb egészségügyi kihívásának tekintett betegség egyénre szabott prevenciójában és terápiájában.

### **Köszönetnyilvánítás**

Szeretném köszönetemet nyilvánítani Korányi László Professzor Úrnak az elmúlt évek alatt nyújtott útmutatásért és az ösztönzésért, valamint értékes tanácsait a tudományos munkám összeállításában.

Szeretném hálámat kifejezni Dr. Lengyel Csabának, aki nélkülözhetetlen segítséget nyújtott az értekezés megírásában.

Szeretném megköszönni minden kollegámnak, akik munkája a dolgozatban szereplő klinikai vizsgálatokban nélkülözhetetlen volt és akik a tudományos közlemények társzerzői voltak: Kovács Györgyi, Vitai Márta, Vecsei Zsuzsa, Kiss Magdolna, Péterfai Éva, Literáti-Nagy Botond, Kulcsár Enikő, Isóné Katz Melitta, Kiss Tímea, Nagy Elvira, Harangozó Hajnalka, Nagy Judit, Fehér Ágota, Hanák magdolna, Csomai Melinda és Bezzegh Katalin.

Külön köszönettel tartozom biostatistikusomnak, Dr. Pach Péternek, aki nélkül e dolgozat nem jöhetett volna létre.

Köszönettel tartozom volt tanáromnak és kollegámnak, Dr. Rónaszéki Aladárnak, aki lehetővé tette, hogy 2006-ban elkezdjem a tudományos munkámat.

Köszönet Szüleimnek a munkámhoz nyújtott inspirációért.