

**AZ ELHÍZÁS ÉS A TESTSÚLYCSÖKKENTŐ TERÁPIA HATÁSA A
METABOLIKUS PARAMÉTEREKRE, A KARDIOVASZKULÁRIS AUTONÓM ÉS
SZENZOROS IDEGI FUNKCIÓKRA, VALAMINT AZ *IN VITRO* FERTILIZÁCIÓS
KEZELÉS SIKERESSÉGÉRE ELHÍZOTT NŐBETEGEKBEN**

Dr. Keller Nóra
Ph.D. értekezés tézisei

Témavezető:
Dr. Vágvölgyi Anna, Ph.D.



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola
Szeged
2025

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények listája

I. Keller N, Zádori J, Lippai B, Szöllősi D, Márton V, Wellinger K, Lada S, Szűcs M, Menyhárt A, Kempler P, Baczkó I, Várkonyi T, Lengyel C, Vágvölgyi A. Cardiovascular autonomic and peripheral sensory neuropathy in women with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. (2024) 15:1386147. doi: 10.3389/fendo.2024.1386147. **D/Q besorolás: Q1; Impakt faktor: 4,6**

II. Vágvölgyi A, Vedelek V, **Keller N**, Szöllősi D, Lada S, Nemes A, Kempler P, Menyhárt A, Baczkó I, Várkonyi T, Lengyel C, Zádori J. The impact of obesity and weight loss treatment on metabolic parameters, cardiovascular autonomic and sensory nerve function and *in vitro* fertilization outcomes in infertile women: a pilot study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. (2025) 16:1548587. doi: 10.3389/fendo.2025.1548587. **D/Q besorolás: Q1; Impakt faktor: 4,6**

A tézis tárgyához kapcsolódó közlemények impakt faktora: 9,2

Egyéb közlemények

Vamos M, Zsigmond EJ, Biffi M, Gausz FD, **Keller N**, Kupo P, Szili-Torok T, Ziacchi M, Benz AP, Spittler R, Vagvolgyi A. Efficacy and safety of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in patients with and without obesity: A meta-analysis. *Heart Rhythm*. (2025) 22(2):375-387. doi: 10.1016/j.hrthm.2024.07.021. **D/Q besorolás: Q1; Impakt faktor: 5,7**

Keller N, Viola R, Várkonyi T, Lengyel Cs, Vágvölgyi A, Vámos M. A liraglutid szerepe az obezitással társult pitvarfibrilláció kezelésében. *Diabetologia Hungarica*. (2025) 33(2):117-127. doi: 10.24121/dh.2025.15.

A tézis tárgyához kapcsolódó közlemények impakt faktora: 9,2

Egyéb közlemények impakt faktora: 5,7

Az összes közlemény impakt faktora: 14,9

1. Bevezetés és a vizsgálatok célja

Az elhízás napjaink egyik leggyorsabban terjedő, pandémiás méreteket öltő népegészségügyi problémája. A tápláltsági állapotot leggyakrabban a testtömegindex (BMI) alapján értékelik, a WHO (Egészségügyi Világszervezet) besorolása szerint: 25–29,9 kg/m² közötti BMI esetén túlsúlyról, míg ≥ 30 kg/m² értéknél elhízásról beszélünk. A World Obesity Federation Global Obesity Observatory 2022-es adatai alapján Magyarország felnőtt lakosságának 36,2%-a túlsúlyos (férfiak: 40,7%, nők: 32,1%), míg 22,2%-a elhízott (férfiak: 24,6%, nők: 20,0%).

Az elhízás jelentős rizikófaktoraként ismert az autonóm és a perifériás neuropátiák kialakulásában egyaránt, diabétesz hiányában is. Az elhízást a neuropátia második legfontosabb metabolikus kockázati tényezőjének tartják közvetlenül a diabétesz után. A diszlipidémia, az inzulinrezisztencia, a krónikus, alacsony fokú gyulladás, az oxidatív stressz és a vékonyrostok szelektív károsodása mind szerepet játszik az elhízással összefüggő neuropátia patogenezisében. Nőkben a derékkörfogat szignifikáns összefüggését írták le neuropátiás elváltozásokkal. Több vizsgálat igazolta a centrális elhízás és a neuropátia megjelenése közötti kapcsolatot, mely hátterében a zsírszövetből származó gyulladásos mediátorok - például az interleukin-6 (IL-6), a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α), a monocita kemotaktikus protein-1 (MCP-1), az interleukin-1 béta (IL-1 β) és a rezisztin - és a megváltozott adiponektin/leptin arány állhat. Ismert továbbá, hogy a klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorokon (magas szisztolés vérnyomás, a trigliceridszint, dohányzás) túl a kutatásunk fókuszában szereplő magas BMI tovább növeli az autonóm neuropátia kockázatát.

A közelmúlt terápiás fejlesztéseinek köszönhetően elérhetővé vált az obezitás indikációban is alkalmazható liraglutid, mely egy glukagonszerű peptid-1 receptor agonista. A vizsgálat időszakában érvényben lévő magyar irányelvek szerint a liraglutid alkalmazása javasolt volt azoknál a betegeknél, akiknek a testtömegindexe elérte a 30 kg/m²-t, vagy 27 kg/m² felett volt és amennyiben elhízással összefüggő társbetegségek közül legalább egy - például prediabétesz, magas vérnyomás, diszlipidémia vagy obstruktív alvási apnoe - fennálltak.

Az elhízás kedvezőtlen hatást gyakorol a reprodukív funkciókra, mind nőknél, mind férfiaknál, hozzájárulva a fertilitás csökkenéséhez. Az infertilitás kezelésének jelenlegi legmagasabb szintű, specializált formáját az asszisztált reprodukciós technológiák (ART) képviselik, amelyek lehetőséget nyújtanak a természetes úton meg nem valósuló fogantatás támogatására. Magyarországon 2024-ben az újszülöttek körülbelül 3,5%-a ART-tal fogant terhességből született. A National Institute for Health and Care Excellence ajánlásai szerint a

BMI 19–30 kg/m² között javasolt a nők számára az ART megkezdése előtt, mivel ezen tartományon kívüli értékek csökkenthetik a kezelés sikerességét. A szakirodalmi adatok a női elhízás, a prekoncepcionális testsúlycsökkentés és az *in vitro* fertilization (IVF) kimenetek kapcsolatáról ellentmondásosak. Egyes vizsgálatok nem találtak összefüggést a BMI és az IVF-siker között, míg mások negatív hatást igazoltak a petesejtminőségre, a megtermékenyülési arányra és az embriófejlődésre. Újabb adatok szerint a prekoncepcionális testsúlycsökkentés javíthatja a klinikai terhesség és élveszületés arányát, csökkentheti az IVF-ciklusok számát, és optimalizálhatja a hormonális és metabolikus státuszt policisztás ovárium szindrómás (PCOS) nőkben. Az életmód-intervenciók, beleértve az étrendi módosításokat (dietoterápia) és a fizikai aktivitás növelését, továbbra is elsődleges stratégiát jelentenek az elhízott, meddő nők kezelésében.

Az első vizsgálat („obezitás vizsgálat”) célja a kardiovaszkuláris autonóm és perifériás szenzoros idegrendszeri funkciók, antropometriai jellemzők és a laborparaméterek felmérése volt elhízott, nem diabéteszes nőbetegekben, illetve ezek összevetése életkor szerint illesztett, normál BMI-vel rendelkező (18,5–24,9 kg/m²) és súlyos társbetegségek nélküli kontrollcsoporttal.

A második vizsgálat („prekoncepcionális testsúlycsökkentés vizsgálat”) a meddő, elhízott nőkre fókuszált, akik az IVF kezelés előtt testsúlyoptimalizálásra jelentkeztek. A vizsgálat célja az obezitás, illetve a prekoncepcionális testsúlycsökkentés hatásainak feltérképezése a perifériás szenzoros és kardiovaszkuláris autonóm idegrendszeri funkciókra, az anyagcsereparaméterekre, valamint az IVF-sikerességre (klinikai terhességi arányok) volt. Emellett a vizsgált paraméterek közötti esetleges összefüggések is feltérképezésre, értékelésre kerültek, továbbá arra is kerestük a választ, hogy a testsúlycsökkentés kedvezően befolyásolhatja-e a korábban azonosított eltéréseket.

2. Vizsgálati alanyok

2.1 Az „obezitás vizsgálat” résztvevői

Első, keresztmetszeti obszervációs vizsgálatunkba 71 elhízott, nem diabéteszes nőbeteget vontunk be (átlag $\pm$ SD: életkor: 36,1 $\pm$ 8,34 év; BMI: 40,2 $\pm$ 8,47 kg/m²), akik a Szegedi Tudományegyetem (SZTE), Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ (SZAKK), Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Diabetológiai Ambulanciáján 2021. márciusa és 2023. májusa között kerültek ellátásra. A kontrollcsoportot 36 életkor szerint illesztett, normál BMI-vel rendelkező női önkéntes alkotta (életkor: 36,4 $\pm$ 13,25 év; BMI: 21,6 $\pm$ 2,13 kg/m²). A vizsgálatban való részvétel kizárási kritériumai a következők voltak: korábban vagy újonnan

diagnosztizált diabétesz, krónikus szívelégtelenség, tervezett invazív kardiovaszkuláris beavatkozások (pl. coronaria angioplasztika, koszorúér-bypass, billentyűjavítás vagy csere), nem kontrollált hipertónia (vérnyomás >160/100 Hgmm), krónikus veseelégtelenség, onkológiai betegségek, kémiai expozíció, jelentős kognitív zavar vagy együttműködés hiánya. Minden résztvevő kaukázusi származású volt.

2.2 A „prekoncepcionális testsúlycsökkentés vizsgálat” résztvevői

Az egyközpontú kohorsz vizsgálat az SZTE SZAKK Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Diabetológiai Ambulanciáján történt az SZTE Reprodukciós Medicina Intézetével együttműködésben. A vizsgálatba olyan elhízott nőt (BMI > 30 kg/m²) vontunk be, akik 2021 márciusa és 2024 márciusa között endokrinológiai szakrendelésre kerültek beutalásra, IVF előtti prekoncepcionális anyagcsere-optimalizálás és testsúlycsökkentés céljából. A kiindulási klinikai, antropometriai, labor és neuropátiás vizsgálati eredmények értékeinek összehasonlítása céljából életkor szerint illesztett, normál BMI-vel (18,5–24,9 kg/m²) és ismert fertilitási zavarral nem rendelkező kontrollokat a QT Regiszterből válogattunk. A QT Regiszter egy 2019-ben létrehozott, prospektív, klinikai, biometriai, elektrokardiogram (EKG) paraméterek és neuropátiás vizsgálati eredmények gyűjtésére szolgáló adatbázis. Minden résztvevő kaukázusi származású volt. A vizsgálatban a prospektívan gyűjtött adatok retrospektív elemzése történt.

3. Módszerek

Mindkét vizsgálat a World Medical Association Helsinkiben (2000) elfogadott nyilatkozatának alapelvei szerint zajlott. Az „obezitás vizsgálat” engedélyezését a Nemzeti Népegészségügyi Központ Egészségügyi Igazgatási Főosztálya (219 31891-5/2019/EÜIG), ezek alapján pedig SZTE Regionális Humán Orvosbiológiai Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (170/2019-SZTE) adta. A „prekoncepcionális testsúlycsökkentés vizsgálat” engedélyezése a fenti engedélyen túl az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (BM/18153-1/2023), majd az SZTE Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága (113/2023-SZTE) jóváhagyásával történt. A kutatás a hatályos helyi jogszabályok és intézményi előírások szerint zajlott. Minden résztvevő írásbeli beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez.

3.1 Ewing öt standard kardiovaszkuláris reflextesztje és az „autonóm score”

Az autonóm idegrendszer működését a Ewing-féle öt standard reflexteszt segítségével jellemeztük, amely a kardiovaszkuláris autonóm funkció vizsgálatának reprodukálható, nem

invazív arany standardja. Három reflexteszt a szívfrekvencia-változást (paraszimpatikus funkció), míg két reflexteszt a vérnyomásválaszokat (szimpatikus funkció) vizsgálja. A mérés során folyamatos, hat elvezetéses EKG mellett vérnyomás-monitorozást végeztünk. Az EKG-adatokat többcsatornás akvizíciós rendszerrel (Cardiosys-A01, MDE Heidelberg GmbH, Heidelberg, Németország), 2 kHz-es mintavételi frekvenciával digitalizáltuk, majd tároltuk a későbbi feldolgozáshoz. A szívfrekvencia változásait ellenőrzött mély be-és kilégzés, fekvésből álló helyzetbe állás (30/15-hányados) és a Valsalva-manőver (Valsalva-hányados) során vizsgáltuk. A szisztolés vérnyomásválaszokat fekvésből felállás után, míg a diasztolés válaszokat három perces tartós kézszorítás (ún. „handgrip”) közben rögzítettük. Minden kardiovaszkuláris reflextesztet külön értékeltünk, illetve pontszámokkal is jellemeztünk: 0 (normál), 1 (határérték), 2 (kóros). A neuropátia súlyosságának kifejezésére szolgáló ún. „autonóm score” az egyes tesztek pontszámainak összegeként került kiszámításra.

3.1.1 Szívfrekvencia-válasz mély belégzésre

Fiziológiás állapotban a szívfrekvencia belégzéskor emelkedik, kilégzéskor pedig csökken. A résztvevőket arra kértük, hogy percenként hatszor lélegezzenek mélyeket (öt másodpercig belélegezve és öt másodpercig kilélegezve). A hat légzési ciklus alatt a mért maximális és minimális szívfrekvencia (ütés/perc) közötti különbséget számítottuk.

3.1.2 Szívfrekvencia-válasz felállásra (30/15-hányados)

Fiziológiásan a pulzusszám közvetlenül a fekvő helyzetből történő felállást követően megemelkedik, és körülbelül a 15. szívdobbanásra éri el maximumát. Ezt követően egészséges egyének esetében relatív bradycardia figyelhető meg, amely során a legalacsonyabb szívfrekvencia nagyjából a 30. szívverés körül jelentkezik. A vizsgálat során az alanyok kezdetben háton feküdtek, majd folyamatos EKG-rögzítés mellett álltak fel. A 30. szívverés körüli leghosszabb R–R intervallum és a 15. ütés körüli legrövidebb R–R intervallum hányadosát számítottuk ki, ez adta a 30/15-hányadost.

3.1.3 Szívfrekvencia-válasz Valsalva-manőverre (Valsalva-hányados)

Fiziológiás körülmények között a Valsalva-manőver során csökken a vérnyomás, miközben a szívfrekvencia emelkedik. A manőver befejezése után a vérnyomás emelkedik, a szívfrekvencia pedig csökken. A résztvevőket arra kértük, hogy egy speciális manométerbe lélegezzenek ki egy fűvókán keresztül, és tartsák vissza lélegzetüket 40 Hgmm nyomáson 15 másodpercig, miközben folyamatos EKG-rögzítés történt. A manővert követően mért leghosszabb R–R intervallum és a manőver alatti legrövidebb R–R intervallum hányadosát kiszámítva kaptuk meg a Valsalva-hányadost.

3.1.4 Szisztolés vérnyomásválasz felállásra

A szisztolés vérnyomást 10 perc hanyatt fekvés után, majd 1, 5 és 10 perc elteltével álló helyzetben mértük. Ez a mérés a szimpatikus vasokonstriktor kapacitást tükrözi, és segít az ortosztatisz hipotónia azonosításában.

3.1.5 Diasztolés vérnyomásválasz tartós kézszorítás (handgrip) alatt

A maximális fogóerő meghatározása egy kézi dinamométer segítségével történt a domináns kézen, ezt követően a résztvevők 3 percen keresztül a maximális erő 30%-át fejtették ki folyamatosan. Vérnyomásmérés történt percenként egyszer az ellenoldali karon, és a kiindulási értékhez viszonyított legnagyobb diasztolés emelkedés került rögzítésre handgrip teszt eredményeként.

3.2 Perifériás szenzoros idegi funkciók vizsgálata

3.2.1 Neurometer®

Az áramérzékelési küszöbértékek (current perception threshold, CPT) a Neurometer® készülékkel (NM-01/CPT, MDE Heidelberg GmbH, Németország) kerültek meghatározásra a n. medianus és n. peroneus transzkután stimulálásával (0,01–9,99 mA). Ezzel a módszerrel az idegrostok funkciója érzékenyen és specifikusan jellemezhető. A méréseket az index ujjon (n. medianus) és a nagylábujjon (n. peroneus) végeztük 2000, 250 és 5 Hz-en: 2000 Hz a vastag mielinizált érzőrostok, 250 Hz a vékony mielinizált érzőrostok, 5 Hz a vékony nem mielinizált, fájdalomérző rostok mérésére szolgál. A vizsgálat kezdetén az áramerősséget fokozatosan növeltük addig, amíg a vizsgált személy először jelezte az inger érzékelését, majd ezt követően rövid, 2–5 másodperces ingerléseket alkalmaztunk egyre alacsonyabb intenzitással a konzisztens minimális érzésintenzitás meghatározásáig.

3.2.2 128 Hz-es Rydel-Seiffer hangvilla

A vibrációérzékelés mind a négy végtagon, a radius disztalis részén és a halluxon vizsgáltuk, kalibrált 128 Hz-es hangvilla segítségével. Az 1-től 8-ig terjedő skálán a 7–8-as értékeket normális, a 6-ost határértékű, míg az 1–5 közötti értékeket kóros, tehát egyértelműen csökkent vibrációérzékelésre utaló eredménynek tekintettük.

3.2.3 Semmes-Weinstein Monofilament® teszt

10 g-os monofilament alkalmazásával végeztük a protektív érzékelés károsodásának szűrését. A méréseket csendes, nyugodt környezetben hajtottuk végre, és a vizsgált személyek nem láthatták, mikor és hová érintjük a monofilamentet, ezzel biztosítva az objektivitást. A tesztelés mind a négy végtagon megtörtént; a talpi régióban öt pontot vizsgáltunk: a halluxot,

valamint az első, második, harmadik és ötödik metatarsusfejet. Az érzékelés legalább négy ponton normálisnak, míg három vagy kevesebb ponton történő érzékelés kórosnak minősült.

3.2.4 Tiptherm®

A Tiptherm® eszköz (Tip-Therm GmbH, Düsseldorf, Németország) a szimmetrikus polineuropátia korai felismerésére alkalmas, a bőr hőérzékenységet vizsgálva. A vizsgálat során a vizsgáló véletlenszerűen érintette a bőrt mindkét kézen és lábon 1 másodpercig, majd a betegnek jeleznie kellett, melyik érintés volt hidegebb. A normál hőérzékeléssel rendelkezők meg tudják különböztetni a Tiptherm® egyes felületei által kiváltott eltérő hőmérséklet ingert, míg a károsodott hőérzékelésűek nem.

3.2.5 Szudomotor funkció vizsgálata Neuropad® tesztel

Az autonóm neuropátiában gyakran előforduló szudomotoros diszfunkciót Neuropad® tesztel vizsgáltuk. A teszt kobalt(II)-kloridot tartalmaz, amely a nedvesség hatására kékről rózsaszínre változik. A vizsgálatot szobahőmérsékleten (23°C), 10 perc pihenést követően, cipő és zokni eltávolítása után végeztük, a tapaszokat mindkét talpon, az első és második metatarsus fej között helyeztük fel. A színváltozást 10 perccel az alkalmazás után értékeltük: teljesen rózsaszín dekoloráció normális, rózsaszín-kék keveréke határérték, teljesen kék szín kóros.

3.3 Testösszetétel-analízis

A testösszetétel meghatározását szegmentált bioelektromos impedanciaanalízissel végeztük InBody 770 készülék (InBodyUSA, Cerritos, CA, USA) segítségével. A mérés során a résztvevők álló helyzetben helyezkedtek el, lábukat az alsó elektródákra helyezték, miközben a kézi elektródákat úgy tartották, hogy karjuk ne érintkezzen a törzsszel. Az elemzés az alábbi testösszetételi paramétereket foglalta magában: vázizom tömeg (SMM, kg), zsírmentes testtömeg index (FFMI; zsírmentes testtömeg/ testmagasság²; kg/m²), testzsír százalék (PBF, %) és teljes test fázisszög (WBPA, °), amely a test elektromos ellenállása (R) és a reaktancia (Xc) hányadosának arkusz tangenséből számítható: $WBPA = \arctan(Xc/R)$. További paraméterek: csontásványi tartalom (BMC, kg) és zsigeri zsírfelület (VFA, cm²). Dokumentáltuk az nyugalmi energiafelhasználást (BMR, kcal), valamint InBody pontszámot (IBS, 0–100), ahol a magasabb érték kedvezőbb testösszetételt jelez.

3.4 Laboratóriumi paraméterek

Az ambuláns megjelenéstől számított egy hónapon belül készült laboratóriumi eredményeket vettük figyelembe. Mindkét vizsgálatban rögzítettük a következő laborparamétereket: fehérvérsejtszám (G/L), vörösvértestszám (T/L), hemoglobin (g/L),

hematokrit (%), a vörösvértestek átlagos térfogata (MCV; fL), thrombocitaszám (G/L), nátrium (mmol/L), kálium (mmol/L), korrigált kalcium (mmol/L), magnézium (mmol/L), foszfát (mmol/L), glükóz (mmol/L), hemoglobín A1c (HbA1c, %), inzulin (mIU/L), karbamid (mmol/L), kreatinin ($\mu\text{mol/L}$), becsült GFR (ml/min/1,73 m^2), húgysav ($\mu\text{mol/L}$), összfehérje (g/L), albumin (g/L), összkoleszterin (mmol/L), triglicerid (mmol/L), HDL-koleszterin (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; mmol/L), LDL-koleszterin (alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; mmol/L), aszpartát-aminotranszferáz (ASAT/GOT; U/L), alanin-aminotranszferáz (ALAT/GPT; U/L), γ -glutamyl transzferáz (GGT; U/L), összes bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), direkt bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), alkalikus foszfatáz (ALP; U/L), amiláz (U/L), lipáz (U/L), C-reaktív protein (CRP; mg/L), ferritin (ng/mL), szérum vas ($\mu\text{mol/L}$), thyreoidea-stimuláló hormon (TSH; mIU/L), parathormon (PTH; pmol/L), valamint 25-hidroxi-D3/D2-vitamin (25OHD3/D2-vitamin; nmol/L). A vesefunkció értékeléséhez vizeletvizsgálati paramétereket is rögzítettünk, többek között fehérje, albumin, albumin–kreatinin arány, pH és nitrit értékeket. Az inzulinrezisztenciát a homeosztatikus modell alapján (HOMA-IR) számítottuk: $\text{éhomizs glükóz (mmol/L)} \times \text{éhomizs inzulin (mIU/L)} / 22,5$. A második vizsgálatban a fenti paramétereket kiegészítettük a következőkkel: szabad trijód-tironin (fT3; pmol/L), szabad tiroxin (fT4; pmol/L), anti-tireoid-peroxidáz antitest (anti-TPO; IU/mL), anti-tireoglobulin antitest (anti-Tg; U/ml), anti-Müller-hormon (AMH; ng/mL), tesztoszteron (nmol/L), szexuálissteroid-kötő globulin (SHBG; nmol/L), dehidroepiandroszteron-szulfát (DHEAS; $\mu\text{mol/L}$), kortizol (nmol/L) és prolaktin (PRL; mIU/L).

3.5 Testsúlycsökkentő terápia

Az elhízás kezelése, beleértve az étrendi, életmódbeli és farmakológiai stratégiákat a legfrissebb, 2023 decemberében megjelent hazai klinikai irányelveknek (*Egészségügyi szakmai irányelv A felnőttkori elhízás diagnosztikájáról és kezeléséről*) megfelelően történt. A kiindulási klinikai és laboratóriumi vizsgálat, testösszetétel-analízis és neuropátiás tesztelés mellett a résztvevők egyéni étrendi tanácsadást és személyre szabott fizikai aktivitás növelésére vonatkozó útmutatásban részesültek. A betegek az obezitológus-endokrinológus kezelőorvossal havi rendszerességgel, telemedicinális konzultáció keretében (e-mailen keresztül) tartották a kapcsolatot. A program időtartama egyénre szabott volt; a céltesttömeget az endokrinológus és IVF-specialista a beteggel közösen határozta meg, figyelembe véve az életkort, társbetegségeket és a reprodukív státuszt. A prekoncepcionális endokrin ellátás nemcsak elhízás kezelésére korlátozódott, hanem az egyéb endokrin és metabolikus eltérések felismerésére és optimalizálására is. A céltesttömeg elérésével a klinikai, laboratóriumi,

testösszetétel és neuropátiás vizsgálatokat megismételtük. A betegek IVF előtt ismételtén, a tervezett IVF beavatkozásra optimalizált dietetikai tanácsadásban részesültek. Azokat az elhízott betegeket, akik sikeresen elérték céltesttömegüket az IVF előtt és részt vettek a végső értékelésen, „finisher” csoportként definiáltuk. A primer végpont a klinikai terhesség vagy annak hiánya volt, amely a terhesség 7. hetében került megállapításra az International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology irányelvei szerint.

4. Eredmények

4.1 Az „obezitás vizsgálat” eredményei

4.1.1 Klinikai és laboratóriumi adatok

Összesen 71 elhízott nőbeteg és kontrollként 36, életkorban azonos eloszlású, normál BMI-vel rendelkező női önkéntes került bevonásra. Az elhízott betegek között nem volt diabéteszes. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség életkor, dohányzási szokások, alkoholfogyasztási előzmények vagy korábban ismert hiperkoleszterinémia tekintetében. Az elhízott betegek nyugalmi szisztolés ($137,5 \pm 16,87$ vs. $114,6 \pm 14,81$ Hgmm; $p < 0,001$) és diasztolés vérnyomása ($83,0 \pm 11,71$ vs. $69,8 \pm 11,17$ Hgmm; $p < 0,001$) szignifikánsan magasabb volt a kontrollokhoz képest. A hipertónia is jelentősen gyakoribb volt az elhízott betegek körében (23 vs. 0; $p < 0,001$), akárcsak a policisztás ovárium szindróma (36 vs. 2; $p < 0,001$), hirzutizmus (30 vs. 0; $p < 0,001$) és hipotireózis (17 vs. 0; $p < 0,001$) előfordulása. A csökkent glükóztolerancia (IGT) szintén gyakoribb volt az elhízott betegekben (13 vs. 0; $p = 0,006$). Az elhízott betegek gyakrabban szedtek metformint (40 vs. 1; $p < 0,001$) és β -blokkolót (8 vs. 0; $p = 0,036$), míg más antihipertenzívum vagy sztatin alkalmazása nem mutatott szignifikáns különbséget.

A kontrollokhoz képest az elhízott csoportban szignifikánsan magasabb volt a fehérvérsejtszám, hematokrit, thrombocitaszám, kálium, glükóz, húgysav, triglicerid, ALAT/GPT, GGT, ALP és CRP érték. Ezzel szemben a szérum foszfát, albumin, kreatinin, HDL-koleszterin, amiláz, lipáz és 25OHD3/D2-vitamin szint szignifikánsan alacsonyabb volt. Egyéb biokémiai markerek - így az inzulin, HOMA-IR, HbA1c%, összkoleszterin, LDL-koleszterin, ferritin, TSH vagy vesefunkciós paraméterek - tekintetében nem volt különbség a két csoport közt.

4.1.2 Kardiiovaszkuláris autonóm funkció

A Valsalva-hányadost tekintve szignifikánsan rosszabb eredményt produkáltak az elhízott nőbetegek a kontrollokhoz képest ($1,4 \pm 0,21$ vs. $1,7 \pm 0,42$; $p < 0,001$). Az egyéb autonóm paraméterekben jelentős különbség nem volt igazolható a két csoport között.

4.1.3 Perifériás szenzoros funkció

Az elhízott nőkben Neurometer[®]-rel a n. medianus mindhárom vizsgált frekvencián szignifikánsan emelkedett áramérzékelési küszöbértékeket mutatott a kontrollokhöz képest (2000 Hz: $204,6 \pm 70,90$ vs. $168,1 \pm 66,87$ CPT, $p=0,013$; 250 Hz: $84,4 \pm 38,91$ vs. $56,5 \pm 34,82$ CPT, $p<0,001$; 5 Hz: $58,5 \pm 31,22$ vs. $36,9 \pm 29,07$ CPT, $p<0,001$). A n. peroneus esetében szintén emelkedett küszöbértékeket észleltünk, bár ezek nem érték el a statisztikailag szignifikáns szintet. A 128 Hz-es Rydel-Seiffer hangvilla vizsgálat az alsó végtagon mindkét oldalon csökkent vibrációérzékelést igazolt az elhízott nőbetegekben. Ezzel szemben a Semmes-Weinstein Monofilament[®] és a Tiptherm[®] tesztekkel nem volt igazolható szignifikáns különbség a két csoport között. A Neuropad[®] teszttel jelentős szudomotor diszfunkció igazolódott a betegekben mind a jobb, mind a bal talp esetében a kontrollokhöz viszonyítva.

4.1.4 Vizsgált paraméterek közötti korrelációk

Az elhízott nőbetegeknél a BMI negatív korrelációt mutatott a 25OHD3/D2-vitamin szintekkel ($r=-0,41$, $p=0,001$), és pozitív korrelációt a nyugalmi szisztolés vérnyomással ($r=0,26$, $p=0,033$). A betegcsoportban a 25OHD3/D2-vitamin szint jelentősen negatívan korrelált a derékbősséggel ($r=-0,26$, $p=0,049$), amit a kontrolloknál nem tapasztaltunk. Az elhízott betegekben a derékbősség ($r=0,28$, $p=0,021$) és csípőbősség ($r=0,39$, $p=0,001$) szintén pozitívan korrelált a nyugalmi szisztolés vérnyomással. Ez az összefüggés a kontrolloknál is megfigyelhető volt ($r=0,38$, $p=0,045$).

4.2 A „prekoncepcionális testsúlycsökkentés vizsgálat” eredményei

4.2.1 Kiindulási klinikai és laboratóriumi adatok

A vizsgálatban 58 meddő, elhízott nő (életkor: $33,1 \pm 5,42$ év; BMI: $39,3 \pm 6,90$ kg/m²) és 45, életkor szerint illesztett, normál BMI-vel rendelkező kontroll nő (életkor: $32,1 \pm 7,67$ év; BMI: $21,1 \pm 2,02$ kg/m²) vett részt. Nem találtunk szignifikáns különbséget az elhízott, meddő nők és a kontrollcsoport között életkor, testmagasság, dohányzás vagy alkoholfogyasztás tekintetében. Az elhízott betegek nyugalmi szisztolés ($136,8 \pm 14,55$ vs. $113,4 \pm 13,87$ Hgmm; $p<0,001$) és diasztolés vérnyomása ($84,7 \pm 11,98$ vs. $69,4 \pm 11,48$ Hgmm; $p<0,001$) szignifikánsan magasabb volt. Az elhízott betegek között jelentősen gyakrabban fordult elő hipertónia (17 vs. 0, $p<0,001$), IGT (16 vs. 0, $p<0,001$), 2-es típusú diabetes mellitus (5 vs. 0, $p<0,05$), PCOS (32 vs. 5, $p<0,001$), hirsutizmus (32 vs. 1, $p<0,001$) és hipotireózis (17 vs. 0, $p<0,001$). A betegek körében gyakoribb volt a metformin, β -blokkoló, α_2 -adrenerg receptor agonista, acetilszalicilsav és levotiroxin alkalmazása. Az angiotenzinkonvertáló enzim-gátló,

angiotenzin-receptor-blokkoló, kalciumcsatorna-blokkoló, sztatin és diuretikum alkalmazása azonban nem különbözött jelentősen a két csoport közt.

A normál BMI-vel rendelkező személyekhez képest az elhízott betegekben jelentősen magasabb volt a fehérvérsejt-, vörösvértest- és thrombocitaszám, nátrium, glükóz, inzulin, HbA1c%, húgysav, triglicerid, LDL-koleszterin, ASAT/GOT, ALAT/GPT, GGT, ALP, ferritin és CRP. Ezzel szemben az MCV, szérum foszfát, albumin, kreatinin, HDL-koleszterin, amiláz, lipáz, vas és SHBG alacsonyabb volt. Mivel a betegek egyéni ambuláns ellátásban részesültek, nem minden résztvevő esetében állt rendelkezésre minden vizsgált paraméter. A meddő elhízott nők (n=36) átlagos kiindulási AMH- szintje $3,6 \pm 3,80$ ng/ml volt.

4.2.2 Kardiovaszkuláris autonóm funkció

Az elhízott betegek Valsalva- ($1,5 \pm 0,23$ vs. $1,4 \pm 0,22$; $p < 0,001$) és 30/15-hányadosa ($1,12 \pm 0,13$ vs. $1,07 \pm 0,12$; $p < 0,05$) szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoportéhoz képest, ugyanakkor mindkét csoport esetében az értékek a normál fiziológiás tartományon belül voltak. A kardiovaszkuláris autonóm funkciót jellemző további tesztek esetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Az „autonóm score” szignifikánsan magasabb volt az elhízott betegeknél ($2,3 \pm 1,83$ vs. $1,2 \pm 1,33$; $p < 0,001$), jelezve kardiovaszkuláris autonóm funkció súlyosabb érintettségét.

4.2.3 Perifériás szenzoros funkció

A 128 Hz-es Rydel-Seiffer hangvilla vizsgálat csökkent vibrációérzékelést igazolt mind a négy végtagon az elhízott, meddő nőbetegekben a kontrollokhoz képest. A Neurometer[®]-rel vizsgálva szignifikánsan magasabb CPT-érték volt megfigyelhető az elhízott, meddő betegekben a n. medianus esetében a 2000 Hz-es frekvencián a kontrollokhoz képest ($198,4 \pm 62,18$ vs. $172,1 \pm 39,9$; $p < 0,05$). A medianus és a peroneus idegek egyéb vizsgált frekvenciáin nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a CPT értékekben.

4.2.4 Kiindulási állapot és testsúlycsökkentő terápia utáni eredmények; klinikai terhesség

A kiinduló 58 elhízott, meddő betegből 48 liraglutid terápiában is részesült az életmódi és étrendi változtatások mellett. Az átlagos kezelés időtartama $156,3 \pm 129,9$ nap (n=42) volt, átlagos dózis $2,04 \pm 0,57$ mg (n=43). A kezdeti 58 elhízott, meddő nő közül 15 esett teherbe.

Az eredeti 58 beteg közül mindössze 16 elhízott nő – az ún. „finisher” csoport – érte el a célként kitűzött testsúlycsökkenést, és vett részt a végső vizsgálatokon az IVF-kezelés előtt, ami 27,6%-os bennmaradási arányt jelent. Valamennyi „finisher” részesült liraglutid terápiában, életmódbeli és étrendi változtatások mellett. A „finisherek” kezelésének átlagos időtartama $159,7 \pm 103,4$ nap volt, az átlagos napi liraglutid dózis pedig $1,99 \pm 0,52$ mg,

közülük nyolcan lettek terhesek. Kiemelendő, hogy hárman spontán fogantak, vagyis IVF kezelésre 18,75%-uknál nem volt szükséges.

A „finisherek”-ben a testsúlycsökkentő terápia hatékonyságát a testtömeg ($104,3 \pm 16,64$ kg-ról $89,1 \pm 15,74$ kg-ra; $p < 0,05$) és a BMI ($38,5 \pm 5,02$ kg/m²-ről $32,9 \pm 5,20$ kg/m²-re; $p < 0,01$) szignifikáns csökkenése igazolta. Ezenél a betegeknél a komplex anti-obezitás terápia átlagos időtartama $232,9 \pm 170,86$ nap volt, amely $104,3 \pm 16,11$ kg kiindulási testtömegről indult, és $89,09 \pm 15,24$ kg volt a visszaméréskor. Ez átlagosan $15,2 \pm 6,96$ kg-os fogyást jelentett. Összességében a „finisherek” a kiindulási testsúlyuk $14,6 \pm 6,06$ %-át veszítették el. Szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a HbA1c%-értékekben és a testzsír-százalékban is, míg a D3-vitamin-szint szignifikánsan emelkedett. A testsúlycsökkenés előtt és után nem mutatkozott statisztikailag jelentős eltérés a kardiovaszkuláris autonóm, és perifériás szenzoros funkciókban a „finisherek”-ben.

5. Megbeszélés

5.1 Az „obezitás vizsgálat” értékelése

Az elhízott, nem diabéteszes nőbetegek a Valsalva-manőveren szignifikánsan gyengébb eredményeket mutattak a kontrollcsoporthoz képest. Bár a két csoport átlagos Valsalva-hányadosa mindkét kohorszban a normál tartományban maradt ($\geq 1,21$), a kontrollokhoz képesti gyengébb eredmény az elhízott nőkben paraszimpatikus diszfunkcióra utal, amely részben az obez betegekben ismert fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitásnak is tulajdonítható. A szudomotor funkciót a Neuropad[®] teszttel értékeltük, amely csökkent talpi izzadást mutatott mindkét láb talpi felszínén az elhízott betegek csoportjában a kontrollokhoz képest, jelezve az autonóm működés zavarát. A szudomotor diszfunkciót Neuropad[®] teszttel elhízott nőkben tudomásunk szerint elsőként igazoltuk.

A Neurometer[®] vizsgálat minden frekvencián emelkedett érzetküszöbértékeket mutatott a n. medianuson, ami a vastag- és vékony mielinhüvelyes, valamint vékony mielinhüvely nélküli rostok károsodására utal. Bár a n. peroneus esetében is emelkedett érzetküszöbértékek mutatkoztak, azonban statisztikailag szignifikáns különbség nem igazolódott az elhízott nőbetegekben a kontrollokhoz képest. A 128 Hz-es Rydel-Seiffer hangvilla vizsgálat az alsó végtagokon a vibrációérzékelés jelentős csökkenését jelezte, ami tudomásunk szerint az első ilyen megfigyelés elhízott nőkben. Más szenzoros tesztekkel (Semmes-Weinstein Monofilament[®], Tiptherm[®]) nem volt igazolható szignifikáns különbség a két csoport között.

Bár a betegcsoportban nem fordult elő cukorbetegség, és életkor, dohányzás, alkoholfogyasztás, valamint a koleszterinszint tekintetében a kontrollcsoporthoz hasonlóak

voltak, a betegekben magasabb volt a nyugalmi szisztolés és diasztolés vérnyomás, továbbá gyakrabban szenvedtek hipertóniában, PCOS-ban és hipotireózisban. Továbbá a metformin és β -blokkoló alkalmazása is gyakoribb volt az elhízott nőbetegekben a kontrollokhoz képest. Egyéb kardiovaszkuláris gyógyszerek tekintetében szignifikáns különbséget nem találtunk.

Az elhízott betegeknél a gyulladásos markerek, így a CRP, a fehérvérsejtszám és a trombocitaszám szignifikánsan magasabb volt. Ez összhangban áll az elhízás krónikus, alacsony fokú gyulladást okozó hatásával. A hematokrit érték emelkedése megfelel a hemoglobin és a hematokrit antropometriai összefüggéseit leíró korábbi megfigyeléseknek, miszerint ezek a paraméterek pozitív korrelációt mutatnak a testsúllyal, testmagassággal, BMI-vel, bőrredő vastagsággal és az izomtömeggel. A szérum amiláz- és lipázszintek alacsonyabbak voltak, ami megerősíti a hasnyálmirigy-enzimek csökkenésének kapcsolatát az elhízással és a metabolikus szindrómával, hiszen egyre több tanulmány igazolja, hogy ezek az enzimek szintje fordítottan korrelál a testsúllyal, és csökkenésük összefügghet az anyagcserezavarokkal, így potenciálisan biomarkerként is szolgálhatnak ezen állapotok jelzésére. A 25OHD3/D2-vitamin szint jelentősen alacsonyabb volt, ami összhangban van a testsúllyal ismert negatív összefüggésével. A metabolikus markerek vizsgálata magasabb húgysavszintet, emelkedett májenzimeket (ALAT/GPT, GGT, ALP), magas triglicerid- és LDL-koleszterinszintet, valamint alacsony HDL-koleszterinszintet mutatott, ami az elhízással járó diszlipidémia, steatosis hepatis jól magyaráz. Az elhízás széles körben elismert mint a szénhidrát-anyagcsere zavarainak egyik fő kockázati tényezője. Ennek megfelelően a vizsgált betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt az emelkedett éhomi vércukorszint és az IGT előfordulása a kontrollosoporthoz képest, valamint nem szignifikáns mértékű növekedés volt megfigyelhető az éhomi inzulinszint és a HOMA-IR értékek tekintetében is.

Kohorszunkban a derék- és csípőbősség pozitívan korrelált a nyugalmi szisztolés vérnyomással, ami megerősíti a vizszerális zsír és a fokozott szimpatikus aktivitás közötti kapcsolatot. Ismert, hogy a szimpatikus idegrendszer túlzott működése hozzájárulhat több metabolikus eltérés kialakulásához, többek között inzulinrezisztenciához, IGT-hez, 2-es típusú cukorbetegséghez és diszlipidémiahoz.

Megjegyzendő, hogy az szénhidrát-anyagcsere jótekonv hatást gyakorló metformin és szívfrekvenciára és vérnyomásra jelentősen ható β -blokkolók szedése befolyásolhatják a kardiovaszkuláris autonóm reflextesztek eredményeit. Összességében az eredmények azt mutatják, hogy az elhízás a nőknél korai autonóm diszfunkcióval, perifériás szenzoros károsodással, krónikus gyulladással és metabolikus zavarokkal jár.

5.2 A „prekoncepcionális testsúlycsökkentés vizsgálat” értékelése

A komplex anti-obezitás terápiát megelőzően a meddő, elhízott nők nyugalmi szisztolés és diasztolés vérnyomása magasabb volt, továbbá a kontrollcsoporthoz képest gyakrabban fordult elő körükben hipertónia, IGT, 2-es típusú diabétesz, PCOS, hirsutizmus és hipotireózis. A gyógyszeres kezelés is gyakoribb volt az elhízott, meddő nőbetegekben a normál BMI-ű kontrollokhoz képest, beleértve a metformint, β -blokkolókat, metildopát, acetilszalicilsavat és levotiroxint. A β -blokkolók és metildopa lehetséges hatása a kardiovaszkuláris reflexesztekre a vizsgálat limitációjaként figyelembe veendő, mivel mindkét gyógyszer befolyásolhatja az autonóm működést.

A kiindulási 25OHD3/D2-vitamin szint az elhízott, meddő betegek körében alacsonyabb volt a kontrollcsoporthoz képest, de az elmaradás mértéke nem érte el a statisztikailag szignifikáns szintet. A komplex anti-obezitás terápia után a „finisherek” csoportjában mért szignifikáns plazma 25OHD3/D2-vitamin-szint emelkedéséhez a tizenhatból hét beteg D3-vitamin telítése, majd azt követő tartós szupplementációja is hozzájárulhatott. Ez a célzott pótlás hatékonyságát mindenképp igazolja, azonban a testsúlycsökkenés önálló hatása emiatt nem volt biztonsággal megítélhető. A korábbi kutatásokkal összhangban az elhízott résztvevők körében krónikus, alacsony fokú gyulladás volt megfigyelhető, emelkedett CRP, fehérvérsejt-, trombocitaszámmal. A szérum vas szintje alacsonyabb, az aspecifikus gyulladásos marker ferritin szintje magasabb, az MCV pedig csökkent volt, ami egybevág a korábbi kutatásokkal, mivel az elhízás gyakran társul vashiánnyal és emelkedett szérum ferritin szinttel, ugyanakkor az elhízás és a vashiány közötti összefüggés máig nem teljesen egyértelmű. A májfunkciós markerek (ASAT/GOT, ALAT/GPT, GGT, ALP) jelentősen emelkedettek voltak, és diszlipidémiát figyeltünk meg: magas triglicerid- és LDL-koleszterinszint, valamint csökkent HDL-koleszterinszint jellemezte az elhízott, meddő nőbetegeket a kontrollokhoz képest. Az elhízott nők között az IGT és a 2-es típusú cukorbetegség előfordulása szignifikánsan magasabb volt, az éhomi glükóz- és inzulinszint, valamint HOMA-IR értékek emelkedett szintje mellett, ami alátámasztja az elhízás szerepét a szénhidrát-anyagcsere zavarában.

Az autonóm vizsgálatok csökkent Valsalva- és 30/15-hányadost mutattak, paraszimpatikus diszfunkcióra utalva. A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia súlyosságát kifejező „autonóm score” magasabb volt az elhízott, meddő nőbetegekben. A 128 Hz-es Rydel-Seiffer hangvilla vizsgálata mind a felső, mind az alsó végtagokon szimmetrikusan csökkent vibrációs érzékelést mutatott. A n. medianus 2000 Hz-en mért emelkedett érzetküszöb értékei a vastag mielinizált rostok károsodására utalnak, míg a vékony rostok esetében hasonló trendek voltak

megfigyelhetők, de ezek nem érték el a statisztikailag szignifikáns mértéket. A testsúlycsökkentés nem eredményezett szignifikáns változást az autonóm vagy szenzoros paraméterekben a jelen esetszám mellett.

A kiinduló 58 résztvevő közül mindössze 16 fő (~28%), „finisher” vett részt a záró felmérésen. Ebben a betegcsoportban a komplex obezitás elleni terápia átlagos időtartama körülbelül 7,6 hónap volt. Összehasonlításképpen, a szakirodalmi adatok alapján a testsúlycsökkentő programok hat hónapos (26 hetes) retenciós aránya jellemzően körülbelül 22%, mely e kiemelkedően motiváltnak tekinthető betegpopuláció átlag feletti megtartási arányát és programkövetését jelzi. A terápia során a „finisherek” átlagosan 15,2 kg-ot fogytak (a kiinduló testsúly 14,6%-a), a BMI 5,6 kg/m²-rel csökkent, a PBF 47,0%-ról 42,5%-ra mérséklődött, a derékbőség pedig 108,7 centiméterről 94,0 centiméterre csökkent. Szignifikáns javulás volt megfigyelhető a HbA1c% értékekben is, megerősítve az átfogó anti-obezitás terápia hatékonyságát. A termékenységi eredmények alapján a 16 résztvevőből 3 spontán esett teherbe, míg a nyolc, IVF-n átesett beteg közül ötnél diagnosztizáltak klinikai terhességet, ami 62,5%-os sikerességet jelent.

Eredményeink limitációi közé tartozik a kis mintaszám, valamint bizonyos gyógyszeres kezelések - úgymint a metformin, β -blokkolók és a metildopa – lehetséges, kardiovaszkuláris autonóm teszteket befolyásoló hatása. A béta-blokkolók csökkentik a szimpatikus idegrendszer aktivitását, ami potenciálisan mérsékelheti az elhízott résztvevőknél megfigyelt reflexvizsgálati eltéréseket. A metformin is maszkoló hatást fejthet ki a szénhidrát-anyagcsere javításán keresztül. A metildopa csökkentheti a szimpatikus tónust, szintén befolyásolva a reflexvizsgálatok eredményeit. Összességében az adatok azt mutatják, hogy az életmódbeli beavatkozások az elhízott, meddő nőknél jelentős testsúlycsökkenést, metabolikus javulást és potenciális termékenységi előnyöket eredményeznek, míg az autonóm és szenzoros neuropátiás funkciók ebben a kis kohorszban változatlanok maradtak. Nagyobb mintájú vizsgálatok szükségesek a testsúlycsökkentés idegrendszeri és reprodukciós hatásainak további feltárására.

6. Következtetések, új megállapítások

6.1 Az „obezitás vizsgálat” következtetései és új eredményei

1. Nem diabéteszes elhízott nőbetegeknél paraszimpatikus kardiovaszkuláris autonóm diszfunkciót igazolt a csökkent Valsalva-hányados a kontrollokhöz képest.
2. Nem diabéteszes elhízott nőbetegeknél perifériás szenzoros diszfunkció igazolódott:
 - A Neurometer® teszt emelkedett áramérzékelési küszöbértéket mutatott a n. medianuson mindhárom vizsgált frekvencián, jelezve a vastag mielinhüvelyes, vékony mielinhüvelyes és vékony mielinhüvely nélküli szenzoros rostok korai károsodását.
 - A Rydel-Seiffer hangvilla teszt a vastag mielinhüvelyes rostok érintettségét erősítette meg.
3. A Neuropad® teszt szudomotoros diszfunkciót igazolt az elhízott, nem diabéteszes nőkben. Tudomásunk szerint ez az első tanulmány, amely a Neuropad® módszer alkalmazásával, nem diabéteszes, elhízott nőknél, a vékony rostok működési zavarát igazolta.
4. Szignifikáns negatív összefüggés volt megfigyelhető a BMI és a 25OHD3/D2-vitamin szint között, kiemelve a D3-vitamin pótlásának potenciális szükségességét ebben a populációban.

6.2 A „prekonceptcionális testsúlycsökkentés vizsgálat” következtetései és új eredményei

1. A perifériás szenzoros diszfunkció igazolódott elhízott, meddő nőbetegekben a normál BMI-vel rendelkező kontrollokhöz képest:
 - A hangvilla teszt minden négy végtagon csökkent vibrációérzékelést mutatott.
 - A Neurometer® vizsgálat a n. medianusnál 2000 Hz-en emelkedett áramérzékelési küszöbértékeket igazolt.
2. A kardiovaszkuláris autonóm reflextesztek, beleértve a 30/15- és a Valsalva-hányadost, paraszimpatikus diszfunkciót igazoltak az elhízott, meddő nőbetegekben.
3. A meddő, elhízott nők körében végzett prekonceptciós testsúlycsökkentő terápia jelentős csökkenést eredményezett a testtömegben, BMI-ben, HbA1c%-ban és PBF-ben, valamint szignifikáns növekedést a 25OHD3/D2-vitamin szintjében, miközben a kardiovaszkuláris autonóm és perifériás szenzoros funkcióban nem figyeltünk meg statisztikailag jelentős változást a jelen mintaméret mellett.
4. Azoknál a betegeknél, akik elérték a prekonceptciós célsúlyt:
 - Tizenhat résztvevőből hárman (18,75%) spontán estek teherbe, ezáltal az IVF-kezelés nem volt esetükben szükséges.
 - A nyolc IVF-kezelésen átesett nő közül ötven (62,5%) érték el klinikai terhességet, ami meghaladja az átlagos IVF sikerarányt.