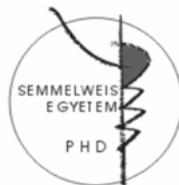


**Az étvágy szabályozás, zsírszöveti citokinek és
génpolimorfizmusok szerepe az obesitas -
inzulinrezisztencia - diabetes kapcsolatban**

Doktori tézisek

Dr. Palik Éva

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Cseh Károly egyetemi tanár, az
orvostudományok doktora

Hivatalos bírálók:

Dr. Sárman Balázs, Ph.D.

Dr. Szűcs Nikolett Egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Gerő László egyetemi tanár, D. Sc.

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Speer Gábor egyetemi adjunktus, Ph.D.

Dr. László Zoltán osztályvezető főorvos Ph.D.

**Budapest
2009**

1. Bevezetés

Bár az egyes étkezések tápanyag-összetétele és energiatartalma között jelentős különbségek lehetnek, hosszú távon az energia-felvétel és –leadás egyensúlya nagyon pontosan szabályozott. Az energia homeostasis hosszú távú szabályozását a szervezet tápláltsági állapotát a központi idegrendszer felé közvetítő peptidek teszik lehetővé, melyeket adipozitási szignáloknak nevezünk. A központi idegrendszer felé nemcsak a tápláltsági állapot, hanem a fokozott energiaigény jelzése is fontos. Ennek mediátora az 1999-ben felfedezett ghrelin. A nagyon pontos szabályozott energiaegyensúly bizonyos körülmények között felborulhat, ennek eredménye az elhízás.

A zsírszövet amellet, hogy fontos szerepet játszik az energiatárolás és energia-leadás egyensúlyában, számos olyan faktort termel, amelyek a szisztémás keringésbe jutva a szervezet működését befolyásolják. A felismert zsírszöveti citokineknek a száma évről évre nő, némelyik szerepe a homeosztázis fenntartásában ismert, míg másokkal kapcsolatban még csak megfigyelések, találgatások vannak. Ezeket a faktorokat részben maguk az adipociták termelik, részben a zsírszövetben szintén jelenlevő makrofágok, amelyeknek a száma obesitasban megnő.

Az obesitas kialakulásában, a következményes inzulinrezisztencia mértékében egyes genetikai polimorfizmusoknak is szerepe van. Ezek a polimorfizmusok befolyásolhatják az adipociták differenciálódását, illetve a zsírszövet által termelt citokinek mennyiségét.

Az obesitas és inzulinrezisztencia talaján létrejövő diabetes kialakulásában a béta-sejtek inzulinszekréción zavarának is szerepe van. A szekréción zavar létrejöttében mitokondriális funkciózavar is szerepet játszhat.

Az obesitas, inzulinrezisztencia, diabetes kialakulásáért felelős egyes mechanizmusokat, az étvágy szabályozás, a zsírszöveti citokinprofil és az inzulinszekréció zavarait kívántuk tanulmányozni vizsgálataink során speciális betegcsoportokban.

Az atípusos antipszichotikummal kezelt betegek esetében jellemző a hiperfágia és a jelentős testsúlygyarapodás, a diabetes magas incidenciája.

A terhesség során fokozódó inzulinrezisztencia szerepet játszik a gestációs diabetes kialakulásában, különösen olyan személyeknél, akiknél már korábban is inzulinrezisztencia, vagy valamilyen inzulin szekréciós defektus van jelen.

MIDD (Maternaly Inherited Diabetes and Deafness) esetében inzulinszekréciós zavar vezet a diabetes kialakulásához.

Vizsgálatainkat a fenti betegcsoportokban végeztük.

2. Célkitűzések

Vizsgálataim egyik célkitűzése volt a zsírszöveti citokinek és az étvágy szabályozásban szerepet játszó főbb szignálok vizsgálata speciális obesitas és inzulinrezisztencia formákban. Vizsgáltam továbbá, hogy az obesitas kialakulásában esetenként szerepet játszó génpolimorfizmusok gyakorisága ezekben a kórképekben különbözik-e attól, amit szokásos elhízás esetén látunk, valamint azt is, hogy ezek a polimorfizmusok befolyásolják-e az obesitas biomarkereit és a citokinszinteket.

1. Célul tűztem ki az éhomi szérumban ghrelinszint vizsgálatát atípusos antipszichotikummal kezelt betegekben, és gestációs diabetesesekben
2. Célul tűztem ki továbbá a zsírszöveti citokinrendszer egyes elemei éhomi szérumszintjének mérését ezekben a betegcsoportokban.
3. Össze kívántam hasonlítani az éhomi ghrelinszintet és a citokinszinteket megfelelően választott kontrollcsoportban mért értékekkel, hogy az esetleges eltéréseket felfedhessem.
4. Vizsgálni kívántam ebben a két csoportban a ghrelin és a mért zsírszöveti citokinek összefüggéseit egymással, valamint a testtömeg-index-szel és a szénhidrát anyagcsere különböző paramétereivel.
5. Vizsgálni kívántam továbbá olyan genetikai polimorfizmusok előfordulását az antipszichotikummal kezelt betegcsoportban, amelyeket már kapcsolatba hoztak az obesitas és az inzulinrezisztencia gyakoribb előfordulásával abból a célból, hogy megállapítsam, különbözik-e az előfordulási gyakoriság ezekben a

populációkban, illetve itt is összefüggésbe hozható-e az obesitással és az inzulinrezisztenciával.

6. Célul tűztük ki két, az A3243G pontmutációt hordozó magyar családban a mutációt hordozó családtagok szénhidrát anyagcseréjének vizsgálatát intravénás glukóz tolerancia teszttel, melynek során az inzulinnal nem kezelt személyekben C-peptid meghatározást is végzünk.
7. Célul tűztük ki továbbá a mutációt hordozó személyekben az éhomi C-peptidszint meghatározása mellett a szigetsejt specifikus autoantitestek szintjének, és a HLA-DR és –DP statusnak a meghatározását.
8. Az eredményeket egybe kívántuk vetni a mutációt hordozó személyek klinikai állapotával.

3. Módszerek

3.1 Betegcsoportok

Az atípusos antipszichotikummal kezelt betegcsoportba 60, legalább 1 éve már atípusos antipszichotikummal (clozapine, olanzapine, risperidon, quetiapine) kezelt beteget vontunk be. A vizsgálatba nem vontunk be olyan betegeket, akiknél szénhidrát-anyagcserezavar már ismert volt. Ehhez a betegcsoporthoz két kontrollcsoportot is használtunk, egy kor és nem szempontjából illesztett egészséges, nem obes kontrollcsoportot, ahol szénhidrát-anyagcserezavar (IFG, IGT, DM) nem fordult elő, és egy obes, de antipszichotikummal nem kezelt, testtömeg-index és szénhidrát-anyagcserezavar szempontjából is illesztett kontrollcsoportot.

A GDM-es nők vizsgálatába 30, inzulinkezelésre szoruló GDM-es nőbeteget vontunk be a terhesség 28. és 40. hete között. Ehhez a betegcsoporthoz egészséges terhes és nem terhes nőket vontunk be kontrollcsoportként, korban illesztve.

A MIDD csoportba 2, az A3243G mitokondriális gén pontmutációt hordozó magyar család tagjait vontuk be. Kontrollként egészséges önkénteseket alkalmaztunk, akiknél OGTT alapján diabetes kizárható volt, nem volt hallással kapcsolatos panaszuk, és nem volt mitokondriális betegségre gyanú a családban.

3.2 Serumból történt vizsgálatok

A serum ghrelin és resitinszint meghatározása RIA módszerrel történt. ELISA módszerrel történt a TNF- α , a leptin, a resistin, a sTNFRII és a sFas szérumszintjeinek meghatározása.

3.3 Genetikai vizsgálatok

A vizsgált polimorfizmusok meghatározása PCR RFLP módszerrel történt. A HLA haplotípus meghatározása szekvencia-specifikus polimorfizmus (SSP) PCR-rel történt.

3.4 Egyéb módszerek

A szigetsejt ellenes antitestek (ICA) meghatározása indirekt immunfluoreszcenciával történt, emberi fagyasztott pancreason. A glutamát dekarboxiláz 65 és az IA-2 intracitoplazmatikus doménje elleni antitestek (GADA és anti-IA2) meghatározása RIA-val történt.

A statisztikai elemzésekhez ANOVA-t alkalmaztunk Bonferroni korrekcióval, valamint lineáris korreláció analízist (Spearman), forward stepwise lineáris regressziót és non-parametrikus Mann-Whitney tesztet.

Az eredmények elemzéséhez és a statisztikai megjelenítéshez Prism 3 programot és SPSS 10 programot használtam.

4. Eredmények

4.1 Az atípusos antipszichotikummal kezelt betegek vizsgálatainak értékelése.

Az atípusos antipszichotikummal kezelt betegekben szignifikánsan magasabb éhomi szérum ghrelinszinteket ($X \pm SD$: $1,318 \pm 0,6$ ng/ml) találtunk, mint akár a normál testsúlyú ($0,338 \pm 0,03$ ng/ml, $p < 0.0001$), akár az obes kontrollcsoportban ($0,207 \pm 0,03$ ng/ml, $p < 0.0001$).

Nem volt szignifikáns különbség az antipszichotikummal kezelt betegcsoport és az obes kontrollcsoport serum TNF- α , resistin, leptin szintjei között.

Az antipszichotikummal kezelt betegcsoportban a serum adiponectinszint $9,92 \pm 3,26$ μ g/ml volt. Az adiponectinszint az obes kontrollcsoportban volt a legalacsonyabb, $6,45 \pm 2,97$ μ g/ml és a nem obes kontrollok körében a legmagasabb, $12,77 \pm 3,15$ μ g/ml. A különbség bármely két csoport között szignifikáns volt ($p < 0,0001$).

A serum sTNFR-2 koncentráció az atípusos antipszichotikummal kezelt csoportban ($8,63 \pm 2,55$ ng/ml) és az obes kontrollcsoportban is ($7,05 \pm 1,77$ ng/ml) szignifikánsan ($p < 0,0001$) magasabb volt, mint a nem obes kontrollcsoportban ($4,04 \pm 1,04$ ng/ml). Az antipszichotikummal kezelt csoport és az obes kontrollcsoport közötti különbség is szignifikáns volt ($p = 0,0004$). A TNF- α /sTNFR2 arány a nem obes kontrollcsoportban szignifikánsan magasabb volt (1206 ± 337 , $p < 0,0001$), mint akár az antipszichotikummal kezelt (719 ± 268), akár az obes kontrollcsoportban (880 ± 290). Az antipszichotikummal kezelt betegcsoportban a TNF α /sTNFR2 arány szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az obes kontrollcsoportban ($p = 0,0019$).

A serum sFas koncentráció az atípusos antipszichotikummal kezelt csoportban ($2,93 \pm 0,66$ ng/ml) és az obes kontrollcsoportban is ($2,52 \pm 0,55$ ng/ml) szignifikánsan ($p < 0,0001$) magasabb volt, mint a nem obes kontrollcsoportban ($4,04 \pm 1,04$ ng/ml). Az antipszichotikummal kezelt csoport és az obes kontrollcsoport közötti különbség is szignifikáns volt ($p = 0,0004$).

A három csoport közül a legmagasabb éhomi C peptid szinteket az obes kontrollcsoportban találtuk ($4,07 \pm 2,33$ ng/ml), mely szignifikánsan magasabb volt, mint a nem obes kontrollcsoporté ($1,09 \pm 0,36$ ng/ml, $p < 0,0001$). Az antipszichotikummal kezelt csoportban, az obes kontrollcsoportéhoz hasonló szénhidrátanyagcsere-zavar prevalencia mellett annál szignifikánsan alacsonyabb ($3,04 \pm 2,15$ ng/ml, $p = 0,0093$), de a nem obes kontrollcsoporténál szignifikánsan magasabb ($p < 0,0001$) éhomi C-peptid szinteket találtunk. Az éhomi proinzulinszint a C-peptid szinthez hasonlóan alakult. Az éhomi C-peptid/vércukor hányados esetében az antipszichotikummal kezelt csoportban ($0,62 \pm 0,43$) és az obes csoportban is ($0,74 \pm 0,45$) szignifikánsan ($p < 0,0001$) magasabb értékeket kaptunk, mint a nem obes kontrollcsoportban ($0,25 \pm 0,09$). A két előbbi csoport között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,0771$).

Az éhomi serum ghrelinszintek és a BMI között szignifikáns negatív lineáris korreláció volt megfigyelhető az atípusos antipszichotikummal kezelt betegcsoportban ($r = -0,37$, $p = 0,0035$). Az inzulinrezisztencia paraméterei közül a ghrelin a HOMA-A-val és a proinzulinnal is szignifikáns negatív korrelációt mutatott ($r = -0,32$, $p = 0,01$ illetve $r = -0,48$, $p < 0,001$).

Az éhomi serum ghrelinszint szignifikáns negatív lineáris korrelációt mutatott az atípusos antipszichotikummal kezelt betegek éhomi serum TNF- α és resistin szintjével ($r = -0,33$,

$p=0,009$ illetve $r=-0,36$, $p=0,003$). A serum adiponectinszintek negatívan korreláltak a BMI-vel ($r=-0,52$, $p<0,0001$) és az inzulinrezisztencia indirekt paramétereivel az atípusos antipszichotikummal kezelt betegcsoportban. Az éhomi serum TNF- α és resistin szintek szignifikáns negatív korrelációt mutattak az adiponectinszinttel ebben a csoportban ($r=-0,34$, $p=0,007$ illetve $r=-0,32$, $p=0,01$). A TNF- α /sTNFR2 arány szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a HOMA-A-val ($r=0,38$, $p=0,002$) az antipszichotikummal kezelt betegcsoportban. A serum FAS szintek az antipszichotikummal kezelt csoportban szignifikáns pozitív korrelációt mutattak a BMI-vel ($r=0,43$, $p=0,0005$) és szignifikáns negatív korrelációt a ghrelinnel.

A TNF- α -308 A allélt hordozó személyekben az inzulinrezisztencia indirekt paramétereinek a szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint GG genotípus esetén (C-peptid AG $0,69\pm 0,46$ ng/ml, GG $1,1\pm 0,72$ ng/ml, $p=0,03$). Az A allélt hordozókban a serum TNF- α és resistinszint szignifikánsan alacsonyabb (TNF α AG $4,6\pm 0,7$ pg/ml, GG $6,0\pm 1,8$ pg/ml, $p=0,019$; resistin AG $7,3\pm 2,7$ ng/ml, GG $10,4\pm 3,8$ ng/ml, $p=0,02$), a serum ghrelinszint szignifikánsan magasabb volt, mint a csak G allélt hordozókban (AG 1793 ± 582 pg/ml, GG 1221 ± 522 pg/ml, $p=0,01$).

A TLR4 Asp299Gly és Thre399Ile mutáns allélt hordozók BMI-je szignifikánsan alacsonyabb volt ($25,1\pm 4,0$ kg/m² vs. $30,1\pm 7,4$ kg/m², $p=0,01$), és az inzulinrezisztenciát jellemző paraméterek is (inzulin: $7,1\pm 5,1$ μ U/ml vs. $12,0\pm 7,8$ μ U/ml, $p=0,02$; proinzulin $9,4\pm 1,9$ pM vs. $15,3\pm 7,5$ pM, $p=0,02$; C-peptid $0,59\pm 0,47$ ng/ml vs. $1,12\pm 0,71$ ng/ml, $p=0,009$).

A PPAR γ Pro12Ala polimorfizmus esetében Ala allélt hordozók BMI-je szignifikánsan magasabb volt ($35,71$ vs. $27,67$ kg/m², $p=0,0074$), ennek megfelelően esetükben magasabb HOMA A ($7,635$ vs. $4,46$, $p=0,04$), TNF- α ($7,48$ vs.

5,39 pg/ml, $p=0,0006$) és leptinszinteket találtunk (49,33 vs. 28,07 mg/ml, $p=0,007$). A ghrelin és az adiponectinszintek a ritka allélt hordozókban szignifikánsan alacsonyabbak voltak (ghrelin: 909 vs. 1418 pg/ml, $p=0,0064$; adiponectin 7,5 vs. 10,5 $\mu\text{g/ml}$, $p=0,004$).

4.2 A GDM-es nők körében végzett vizsgálatok eredményeinek értékelése

GDM-es nőkben az éhomi serum aktív ghrelinszintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint nem diabeteses terhes nőkben a 3. trimeszterben (226 ± 21 pg/ml vs. 252 ± 36 pg/ml). A serum ghrelinszintek GDM esetén és egészséges terhes nőkben a 3. trimeszterben szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint egészséges nem terhes nőkben (309 ± 21 pg/ml) és egészséges terhes nőkben az 1. trimeszterben (314 ± 41 pg/ml). Egészséges terhes nőkben a 2. trimeszterben a serum aktív ghrelinszintek szignifikánsan magasabbak voltak, mint bármelyik másik vizsgált csoportban (377 ± 38 pg/ml, minden $p<0,0001$).

GDM-es nőkben az éhomi serum TNF- α , leptin és resistinszintek szignifikánsan magasabbak voltak, mint nem diabeteses terhes nőkben a 3. trimeszterben. A serum TNF- α , leptin és resistinszintek GDM esetén és nem diabeteses terhes nőkben a 3. trimeszterben szignifikánsan magasabbak voltak, mint egészséges nem terhes nőkben.

GDM-ben szignifikánsan alacsonyabb éhomi serum adiponectinszinteket találtunk, mint nem diabeteses terhes nőkben a 3. trimeszterben ($7,52\pm 1,85$ $\mu\text{g/ml}$ vs. $8,06\pm 2,44$ $\mu\text{g/ml}$, $p<0,01$). A serum adiponectinszintek GDM esetén és nem diabeteses terhes nőkben a 3. trimeszterben szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint egészséges nem terhes nőkben

($12,5 \pm 3,6$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$) és mint a teljes egészséges terhes csoportban ($9,79 \pm 3,14$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$).

GDM esetén szignifikánsan magasabb éhomi serum sTNFR2 szinteket találtunk ($9,07 \pm 7,39$ ng/ml), mint egészséges terhesekben a 3. trimeszterben ($5,75 \pm 2,1$ ng/ml). A mért sTNFR2 szintek GDM esetén és egészséges terhesekben is szignifikánsan magasabbak voltak, mint egészséges nem terhes nőkben ($3,3 \pm 0,81$ ng/ml).

GDM-ben (euglikémia mellett) szignifikánsan magasabb éhomi serum C-peptid szinteket találtunk ($6,82 \pm 2,51$ ng/ml), mint normál terhesség 3. trimeszterében ($3,36 \pm 1,21$ ng/ml). A C peptid/vércukor arány tekintetében hasonlóan szignifikáns különbségeket találtunk az egyes vizsgált csoportok között (GDM $1,53 \pm 0,64$; P3 $0,7 \pm 0,3$; teljes egészséges terhes csoport $0,44 \pm 0,25$; egészséges nem terhes nők $0,24 \pm 0,08$, minden $p < 0,01$).

Az éhomi serum aktív ghrelinszint minden terhes csoportban szignifikáns ($p < 0,05$) negatív korrelációt mutatott a BMI-vel (GDM $r = -0,66$, $p = 0,0001$; P3 $r = -0,59$, $p = 0,01$), a resistinnel, a TNF- α -val (GDM $r = -0,53$, $p = 0,002$; P3 $r = -0,63$, $p = 0,01$), a sTNFR-2-vel (GDM $r = -0,51$, $p = 0,003$; P3 $r = -0,53$, $p = 0,03$), a leptinszinttel (GDM $r = -0,41$, $p = 0,02$; P3 $r = -0,58$, $p = 0,05$) és a C-peptidszinttel (GDM $r = -0,52$, $p = 0,002$; P3 $r = -0,53$, $p = 0,04$), valamint GDM-es terhesekben az euglikémia fenntartásához szükséges napi inzulinadaggal ($r = -0,39$, $p = 0,03$). Az éhomi serum adiponectinszintekkel mindegyik terhes csoportban szignifikáns pozitív korreláció volt kimutatható (GDM $r = 0,53$, $p = 0,02$; P3 $r = 0,57$, $p = 0,02$).

Az éhomi serum resistin koncentrációk nem mutattak szignifikáns korrelációt a BMI-vel, viszont szignifikáns ($p < 0,05$) pozitív korrelációt mutattak a serum TNF- α , a serum sTNFR2 és a serum C peptid koncentrációkkal, továbbá az euglikémiához szükséges napi inzulinadaggal gestatios

diabetesesekben. Hasonló pozitív korrelációk voltak megfigyelhetőek (az inzulinadag kivételével) az egészséges terhes csoportokban. Az általunk vizsgált egészséges, nem terhes nőkben ilyen korreláció nem volt megfigyelhető.

A GDM-es csoportban az éhomi serum adiponectinszintek szignifikáns negatív lineáris korrelációt mutattak a TNF- α -val ($r=-0,65$, $p< 0,0001$), a leptinnel ($r=-0,75$, $p= 0,0004$), az éhomi C-peptid szinttel ($r=-0,83$, $p< 0.0001$), a BMI-vel ($r=-0,67$, $p< 0,0001$), és az éhomi C-peptid/vércukor aránnyal ($r=-0,46$, $p=0,0109$). Terhes nők esetében hasonló szignifikáns negatív korrelációk voltak megfigyelhetőek (TNF- α : $r=-0,56$, $p= 0,0002$; leptin: $r=-0,45$, $p=0,003$; éhomi C-peptid: $r=-0,70$, $p<0,0001$; BMI: $r=-0,51$, $p= 0,0007$; C-peptid/vércukor arány: $r=-0,43$, $p=0,0046$). Egészséges, nem terhes nőkben az adiponectin a leptinnel ($r=-0,44$, $p=0,0134$), az éhomi C-peptid szinttel ($r=-0,46$, $p= 0,01$), és a BMI-vel ($r=-0,57$, $p=0,0008$) mutatott csak szignifikáns negatív lineáris korrelációt. A C-peptid szintet tekintve függő változónak az adiponectin bizonyult az éhomi C-peptidszint legfontosabb prediktorának minden csoportban.

Az adiponectin szint GDM-es és nem diabeteses terhességben is szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az újszülöttek testtömegével (GDM újszülöttek 3151 ± 672 g, $r=0,4345$, $p=0,0164$; nem diabeteses terhesek újszülöttjei: 3562 ± 359 g, $r=0,6124$, $p=0,0041$), fejkörfogatával ($r=0,47$, $p=0,008$) és testhosszával ($r=0,59$, $p=0,0006$). A GDM-es terhességből született babák súlya szignifikánsan alacsonyabb volt ($p=0,001$), míg a születéskori gestatos hét tekintetében nem volt különbség a két csoport között (GDM: $38,22\pm 0,51$ hét, NDM: $38.92\pm 0,32$ hét).

4.3 Az A3243G mitokondriális génmutációt hordozó családok (MIDD) körében végzett vizsgálatok eredményei

Az A3243 mitokondriális pontmutáció minden vizsgált családtagban kimutatható volt a perifériás fehérvérsejtekben, az első családban 5-15%-ban, a második családban 10-30%-ban. A pontmutációt hordozó személyek szignifikánsan alacsonyabbak voltak, és testtömeg indexük alacsonyabb volt, mint 500 egészséges magyar véradó átlaga. Az éhomi serum C-peptid szintek átlaga nem különbözött a MIDD és a kontrollcsoportban. A több, mint 10 éves diabetes tartammal bíró 2 betegben is mérhető éhomi C-peptid szintet találtunk. Az éhomi C-peptidszint értéke nem függött össze a diabetes tartammal. A 4, inzulinkezelésben nem részesülő MIDD betegnél, valamint a kontrolloknál IVGTT történt. A mutációt hordozókban a C-peptid válasz első fázisa hiányzott. A MIDD csoportban az első családban egy családagnál találtunk ICA pozitívítást (30 JDFU), a másik családban mindkét vizsgált családagnál ICA pozitívítás volt megfigyelhető (20 JDFU ill. 10 JDFU). GAD és IA-2 ellenes antitesteket egyik családagnál sem találtunk. A MIDD családokban egyik családagnál sem találtunk olyan HLA DR vagy DQ allélt, ami 1-es típusú diabetesre nagymértékben hajlamosít.

5. Következtetések

1. Az elsők között észleltük az éhomi serum ghrelinszint szignifikáns emelkedését tartósan atípusos antipszichotikummal kezelt betegekben, és ismertük fel ennek lehetséges kóroki szerepét az atípusos antipszichotikumok okozta testsúlygyarapodás és metabolikus eltérések patomechanizmusában.
2. A serum ghrelinszint és a BMI között szignifikáns negatív lineáris korreláció volt kimutatható a betegcsoportban, éppúgy, mint normál obesitasban, de az antipszichotikummal kezelt betegeknél adott BMI mellett jelentősen magasabb ghrelinszintet találtunk, ami a ghrelin szekrécióját szabályozó mechanizmus részleges károsodására utal.
3. Atípusos antipszichotikum okozta testsúlygyarapodás mellett a normál obesitashoz hasonló eltéréseket, szignifikánsan magasabb éhomi serum leptin- és resistinszintet, és az inzulinrezisztencia indirekt paramétereinek emelkedését találtuk, ami arra utal, hogy a létrejövő zsírszövet metabolikus hatások szempontjából nem különbözik a normál obesitas során létrejövőtől.
4. Az adiponectinszint az antipszichotikummal kezelt csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem obes kontrollcsoportban, de szignifikánsan magasabb, mint a BMI szempontjából illesztett obes kontrollcsoportban. Ez felveti az elégtelen adiponectincsökkenés szerepét az étvágszabályozás diszregulációjában.
5. Az antipszichotikummal kezelt betegcsoportban az antiapoptotikus markerként értékelhető sTNFR2 és sFas szintje szignifikánsan emelkedett volt mindkét kontrollcsoporthoz képest, ami a zsírszöveti apoptosis gátoltságára utalhat.

6. A TNF- α promoter -308 valamint a TLR4 Asp299Gly és Thr399Ile polimorfizmusai befolyásolják a citokin szinteket és az inzulin érzékenység alakulását az antipszichotikummal kezelt betegcsoportban. A -308 A és a TLR4 299Gly és 399Ile allélek hordozása alacsonyabb TNF- α , resistin, leptin, magasabb adiponectin, sTNFR_{II}, sFAS szintekkel és csökkent inzulinrezisztencia paraméterekkel társul.
7. A PPAR γ Pro12Ala polimorfizmus esetében a ritkább Ala allél hordozása magasabb BMI-vel járt, amelyben szerepet játszhat a betegek táplálkozása is, környezet-gén interakciók révén. A magasabb BMI-hez a leptin, a resistin és az inzulinrezisztencia indirekt paramétereinek emelkedett volta járul.
8. Normál terhesség során az éhomi serum ghrelinszint emelkedését figyeltük meg a 2. trimeszterben, és csökkenését a 3. trimeszterben. GDM esetén a 3. trimeszterben az éhomi serum ghrelinszint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint normál terhességben. A ghrelinszint változásai terhességben indíthatják és terminálhatják a fiziológias testsúlygyarapodást.
9. Normál terhesség során a serum resistinszint végig folyamatos emelkedést mutat. GDM esetén szignifikánsan magasabb szinteket találtunk, mint normál terhesség 3. trimeszterében. A resistinszint nem mutatott szignifikáns korrelációt a BMI-vel, mégis szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az inzulinrezisztencia indirekt paramétereivel, és független prediktora volt az inzulinrezisztencia mértékének.
10. GDM esetén szignifikánsan alacsonyabb adiponectinszinteket találtunk, mint normál terhesség 3. trimeszterében. Az adiponectinszint szignifikáns negatív korrelációt mutatott az inzulinrezisztencia indirekt paramétereivel, és az inzulinrezisztencia legerősebb

független prediktora volt. Az adiponectinszint a született babák méretével szignifikáns pozitív korrelációt mutatott.

11. A 2 magyar A3243G mitokondriális DNS pontmutációt hordozó családban detektáltuk az inzulinszekréció első fázisának kiesését a mutációt hordozó családtagokban, mely manifeszt diabetes nélkül is jelen volt. A családtagokban nem találtunk 1-es típusú diabetesre nagymértékben hajlamosító haplotípust, valamint GADA és IA2A pozitivitást sem. A néhány családtagban jelen levő ICA pozitivitás arra utal, hogy a mitokondriális diszfunkció kiválthat valamilyen, az előbb említettektől különböző antitest termelődést, ami nem vezet a β -sejtek teljes destrukciójához, mert még hosszas betegségtartam után is mérhető C-peptid szinteket találtunk.

6. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájához kapcsolódó cikkek és idézhető absztraktok

Palik E, Birkas KD, Faludi G, Karadi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 Jun;68 Suppl1:S60-4.

Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szocs A, Winkler G, Cseh K. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Jun;76(3):351-7.

Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, **Palik E**, Winkler G. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):274-5.

Hosszúfalusi N, Karcagi V, Horváth R, **Palik E**, Várkonyi J, Rajczy K, Prohászka Z, Szentirmai C, Karádi I, Romics L, Pánczél P. A detailed investigation of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) including clinical characteristics, C-peptide secretion, HLA-DR and -DQ status and autoantibody pattern. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* (accepted)

Palik Éva: Antipszichotikum-kezelés hatása a szénhidrát-anyagcserére. *Családorvosi Fórum* 2002. 9. sz. 14-16

Palik Éva, Birkás Dezső: Az étvágy neuroendokrin szabályozása. *Neuropsychopharmacol Hung* 2003 5(2):14-20

Birkás Dezső, **Palik Éva:** Pszichotrop szerek és következményes metabolikus szindróma. .
Neuropsychopharmacol Hung 2003 június, 21-32

Winkler G., **Palik É.**, Salamon F., Tóth J., Cseh K. A PPAR rendszer és klinikai jelentősége. Diabetologia Hungarica 2003 11, 153-164

Pánczél Pál, Hosszúfalusi Nóra, Vataj Ágnes, Horváth Laura, Karczagi Veronika, Horváth Rita, Bende Ilona, **Palik Éva**, Várkonyi Judit, Karádi István, Romics László: Mitochondriális génmutációhoz társuló diabetes mellitus: az első magyarországi család leírása. Diabetologia Hungarica 2004, 199-206

Melczer Zsolt, **Palik Éva**, Cseh Károly: A testtömeg- és az inzulinérzékenység-szabályozás immunológiai faktorai. Allergológia és Klinikai Immunológia 2005, 35-43

Birkás Kováts Dezső, **Palik Éva**, Faludi Gábor, Cseh Károly: Ghrelin, resistin, TNF- és az atípusos antipszichotikumok metabolikus szindrómát okozó hatásainak kapcsolata. Neuropsychopharmacol Hung 2005, 132-139

Cseh K, Baranyi É, Szócs A, Melczer Zs, Sikter M, Szenthe P, **Palik É**, Hajós P, Pogatsa G, Winkler G: Maternal serum ghrelin levels in healthy pregnant women and gestational diabetes in correlation with cytokines and insulin resistance. Diabetologia 2004 Vol 47 Suppl 1, A337

N. Hosszúfalusi, V. Karczagi, R. Horváth, **E. Palik**, J. Varkonyi, K. Rajczy, Z. Prohaszka, I. Karadi, L. Romics, P. Panczel; A complex investigation of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) including clinical characteristics, C-peptide secretion, HLA-DR and -DQ status and autoantibody pattern. Diabetologia 2007 Vol 50 Suppl 1 S122