

Doktori értekezés

**AZ ELHIZÁS KIALAKULÁSA
ÉS BELGYÓGYÁSZATI KEZELÉSE**

DR. HALMY LÁSZLÓ

BUDAPEST

1984

**MAGYAR
ESEMÉNYTIS AKADÉMIA
KÖNYVTÁRA**

TARTALOMJEGYZÉK

1.	BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK	7
2.	MÓDSZEREK	10
2.1	Az elhízás epidemiológiai vizsgálatára alkalmazott módszerek	10
2.11	<i>Az alapadatok felvétele</i>	10
2.12	<i>A mért, illetve számított súlyadatok feldolgozása</i>	10
2.13	<i>Nem paraméteres összefüggések vizsgálata</i>	10
2.14	<i>Az elhízás és a májbetegségek összefüggésének vizsgálata</i>	10
2.2	Az állatkísérletek módszerei	11
2.21	<i>A kísérleti állatok</i>	11
2.22	<i>Az agy elektrolitikus roncsolása</i>	11
2.23	<i>Az agy kémiai roncsolása</i>	11
2.24	<i>Az agy katecholamin (CA) anyagcseréjének vizsgálata</i>	12
2.25	<i>A ventralis noradrenergias köteg roncsolása 6-hidroxi-dopaminnal</i>	13
2.26	<i>A táplálkozási magatartás vizsgálatának módszere</i>	13
2.27	<i>Az egyes anorexián anyagok hatásának vizsgálata</i>	13
2.271	<i>A dehidroepiandroszteron kezelés módszere</i>	13
2.272	<i>A mazindol kezelés módszere</i>	14
2.3	A humán elhízás klinikai vizsgálatának módszerei	14
2.31	<i>A dopamin-beta-hidroxiláz aktivitás meghatározása</i>	14
2.32	<i>A szérum-epesav koncentráció mérése</i>	14
2.33	<i>A dehidroepiandroszteron (D) és a dehidroepiandroszteron-szulfát (DS) intermediér anyagcseréjének vizsgálata</i>	15
2.331	<i>A dehidroepiandroszteron és a dehidroepiandroszteron-szulfát szekréciós ráta meghatározása</i>	16
2.332	<i>A dehidroepiandroszteron és dehidroepiandroszteron-szulfát produkciós ráta</i>	17
2.333	<i>A dehidroepiandroszteronból és dehidroepiandroszteron-szulfátból irreverzibilis anyagcsere útján képződő metabolitok kiválasztási sebességének vizsgálata</i>	18

2.334	A dehidroepiandroszteron és dehidroepiandroszteron-szulfát biológiai féléletidejének, szulfációjának, illetve hidrolizisének, redukzív átalakulási sebességének anyagcsere-clearance rátájának vizsgálata vér-paraméterek alapján	19
2.3341	Biológiai féléletidő	19
2.3342	A dehidroepiandroszteron szulfációjának, a dehidroepiandroszteron-szulfát hidrolizisének, illetve redukciójuk sebességének vizsgálata	19
2.3343	A $D \rightarrow DS$, illetve $DS \rightarrow D$ konverziós ráta	21
2.3344	A D, illetve DS irreverzibilis anyagcsere clearance ráta	21
2.335	Radioaktív szteroidok és mérésük	23
2.336	A vizsgált személyek	23
2.34	<i>A zsírszövet dehidroepiandroszteron koncentrációjának meghatározása</i>	24
2.35	<i>A kéthetes koplalókúra módszere</i>	24
2.36	<i>Vérgázanalízis</i>	25
2.37	<i>Hormonmeghatározások radioimmunológiai módszerrel</i>	25
2.4	Az eredmények statisztikai értékelése	26
3.	EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK	27
3.1	Epidemiológiai vizsgálatok	27
3.2	Az állatkísérletek eredményei	39
3.21	<i>A VMH neuronok roncsolásával előidézett elhízás</i>	39
3.22	<i>A noradrenalin szerepe a táplálékfelvétel szabályozásában</i>	41
3.23	<i>Egyes anorexigén anyagok hatásának vizsgálata</i>	44
3.231	Dehidroepiandroszteron kezelés eredményei	45
3.232	A mazindol hatása a táplálkozási magatartásra	46
3.233	A mazindol hatása a hypothalamus noradrenalin anyagcseréjére	48
3.234	Gastrointestinalis peptidek hatásának vizsgálata a táplálékfelvétel szabályozására	50
3.3	Az elhízás klinikai vizsgálata	53
3.31	<i>A szérum dopamin-beta-hidroxiláz szint elhízásban</i>	53
3.32	<i>A szérum-epesav koncentrációjának vizsgálata elhízásban</i>	59

3.33	<i>A dehidroepiandrosteron és a dehidroepiandrosteron-szulfát anyagcsere vizsgálata elhízásban</i>	61
3.331	A dehidroepiandrosteron-szulfát és a dehidroepiandrosteron-glukuronát kumulatív specifikus aktivitásának vizsgálata	62
3.332	A [4- ¹⁴ C] és a [7- ³ H] DS radioaktivitásának megjelenése a vizelet-metabolitokban	63
3.333	A vizelet ³ H-DS és ¹⁴ C-DS specifikus aktivitásának meghatározása	64
3.334	A D és DS szekréciós és produkciós rátái	65
3.335	A hormonpár átalakulásának vizsgálata	66
3.336	A D és a DS eloszlása és metabolikus clearance rátája elhízásban	66
3.34	<i>A zsírszövet nem konjugált dehidroepiandrosteron koncentrációjának vizsgálata elhízásban</i>	70
3.4	Az elhízás kezelésének lehetőségei	72
3.41	<i>A kéthetes koplalókúra tapasztalatai</i>	72
3.411	A korai eredmények	72
3.412	A szervezet metabolikus és hormonális adaptációja a kéthetes koplalókúra során	77
3.4121	A sav-bázis anyagcsere vizsgálata a kéthetes koplalókúra idején	78
3.4122	A kéthetes koplalókúra hatása a szérumsav koncentrációra elhízásban	80
3.4123	A szérumszteroid szint vizsgálata a kéthetes koplalókúra idején	82
3.4124	A szérumsz prolaktin szintjének alakulása a koplalókúra alatt	85
3.4125	Az immunoreaktív inzulin szérumszintjének változása a koplalókúra alatt	87
3.4126	A pajzsmirigyhormonok szérumszintjének vizsgálata a koplalókúra idején	89
3.4127	A tesztoszteron-szint vizsgálata a koplalókúra alatt	90
3.4128	A szérumsz nem konjugált dehidroepiandrosteron-szulfát szérumszintjének változása a koplalókúra során	91
3.4129	A szérumsz dopamin-béta-hidroxiláz aktivitásának vizsgálata kéthetes koplalókúra idején	94

3.413	A koplalókúra tartós eredményének vizsgálata	99
3.42	<i>A kétszakaszos fogyókúra eredményei</i>	101
4.	ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK	107
4.1	Az elhízás epidemiológiai vizsgálatának eredményei	107
4.2	A táplálékfelvétel neuroendocrin szabályozásának vizsgálata	108
4.3	Az elhízás klinikai vizsgálatának eredményei	109
4.4	Az elhízás kezelésének lehetőségei	110
	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	113
	IRODALOMJEGYZÉK	115

1. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

Az elhízás a gazdaságilag fejlett országok lakosságának több mint egyharmadát érintő betegség. Előfordulásának felmérése hazánkban ez ideig nem történt meg, de a korábbi becslések szerint az elhízottak száma kb. 3 millióra tehető. Az elhízás következtében kialakult kardiovaszkuláris anyagcsere-, emésztőszervi és mozgásszervi betegségek miatt az elhízott betegek egészségügyi ellátása jelentős feladatot ró a népgazdaságra. A jelenség gazdasági hatását jól mutatja, hogy a Német Demokratikus Köztársaságban az elhízás következtében évi 15 millió munkanap kieséssel számolnak, s ez 1 milliárd márkával csökkenti a nemzeti jövedelmet.

Az elhízás már 20 % súlytöbblet esetén is 30 %-kal növeli a mortalitást. Ez hazánkban feltehetően kb. 1 millió embert érint.

Vizsgálataim során arra törekedtem, hogy adatokat szolgáltatssak az elhízás hazai előfordulásának valószínűségéről, vizsgáljam az elhízást kísérő betegségek előfordulását, az elhízás jelentkezését a különböző életkorokban, hogy ezáltal a felnőttkori megelőző munka megfelelő időpontját meghatározhassuk. Az elhízás szempontjából veszélyes életkor meghatározása a megelőző munka egyik fontos feltétele lehet, a kísérő betegségek előfordulásának feltárása viszont a komplex kezelés lehetőségeire adhat útmutatást.

A különböző típusú elhízási formákban egyaránt megállapítható, hogy vagy nagyobb jelenleg az energiafelvétel mint az energialeadás, vagy korábban vett fel a szervezet felesleges mennyiségben energiát, s azt raktározva áll fenn az elhízás. A raktározott energia leadása a testsúly csökkentése céljából nehézségeket jelent, ezért célszerűbbnek látszik az energiafelvétel korlátozása, vagyis, hogy ezáltal a szervezet a meglévő raktárakból fedezze az energiaszükségletét. Így a táplálékfelvétel szabályozásának megismerése s az ehhez kapcsolódó táplálkozási magatartás experimentális tanulmányozása adatokat szolgáltathat az elhízás patomechanizmusának pontosabb megismeréséhez. Mivel a kezelés egyes problémáinak megoldásához is csak az állatkísérletek

segítségével juthatunk, ezért a meglévő gyógyszerek hatásmechanizmusának jobb megismerése, valamint az újabban előtérbe került gasztrointesztinális peptidek hatásának vizsgálata is csak ezen az úton lehetséges.

Számos vonatkozásban nincs kialakult álláspont arról, hogy miként vezet az elhízás – mint állandó terhelés – az endokrin szervek megváltozott működéséhez. A szervezet adaptációs folyamataiban a mellékvesekéreg jelentős szerepet játszik. A mellékvesekéreg-androgének anyagcseréjéről elhízásban aránylag kevés, de egymásnak ellentmondó adat ismert, és további fontos kérdés, hogy a mellékvesekéreg-androgének termelése és a megnövekedett mennyiségű zsírszövet milyen összefüggésben lehet egymással.

Az elhízás kezelése mind ez ideig nem tekinthető megoldott feladatnak. A gazdasági fejlődés egészséges életmód és normális testsúly helyett világszerte elhízáshoz vezetett. A gazdasági helyzet, az elméleti kutatások, a pszichodiagnosztika, a táplálkozástudomány és a farmakológia eredményei sem hoztak jelentős változást az elhízás előfordulásában és kezelésében. Szükségesnek látszik tehát olyan fogyasztókúrák kidolgozása, amelyek jelentős súlycsökkenést tudnak biztosítani; továbbá nyitott kérdés maradt, hogy az elért súlycsökkenést hogyan lehet megtartani.

Az említett kérdések figyelembevételével munkám célkitűzéseit a következőkben foglalhatom össze:

1. Milyen az elhízás előfordulása a krónikus betegség miatt gondozott hazai populációban, és milyen betegségek előfordulása van korrelációban az elhízással; továbbá melyik életszakaszban kell különös figyelmet fordítanunk az elhízás kialakulásának megakadályozására?
2. A táplálékfelvétel szabályozásának pontosabb megismerése milyen módon segítheti a humán elhízás kezelését; vagyis hogyan ítéltető meg a szimpatikus ideg-

rendszer szerepe az elhízás kialakulásában, illetve a gasztrointesztinális peptidek jelenthetnek-e új lehetőséget az étvágycsökkentés mechanizmusában?

3. Az elhízás, illetve a testsúlycsökkenés hatására változik-e a zsírfelszívódásban fontos szerepet játszó epesavak szérumszintje?
4. A szervezet adaptációs folyamataiban jelentős szerepet játszó mellékvesekéreg androgénjeinek anyagcséréje módosul-e elhízásban, és a megnövekedett mennyiségű zsírszövet szerepet játszik-e a mellékvesekéreg-androgének anyagcsere-folyamataiban?
5. Hogyan lehetséges az elhízott beteg testsúlyát jelentős mértékben csökkenteni; továbbá a fogyókúra milyen metabolikus és hormonális változásokkal jár, és végül hogyan lehet a fogyókúra során elért testsúlycsökkenést megtartani?

2. MÓDSZEREK

2.1 Az elhízás epidemiológiai vizsgálatára alkalmazott módszerek

2.11 *Az alapadatok felvétele*

Adott közigazgatási populáció 823, krónikus betegség miatt gondozott betegről egészségügyi könyvük alapján egyedi lapot állítottam ki. Ez a nem, a testsúly és a testmagasság mellett a gondozásbavételi diagnózist és időpontot, továbbá felmérésük időpontjától tíz évre visszamenőleg az évenként mért testsúlyt tartalmazta. A gondozásbavételt minden esetben kórházi átvizsgálás előzte meg.

2.12 *A mért, illetve számított súlyadatok feldolgozása*

Az adatok számítógépes feldolgozása alapján megállapítottuk a gondozottak testtömegindexét (testsúly/magasság²), az egyes korcsoportokban az elhízás előfordulását és a vizsgált tíz év alatt kialakult egyedi és csoportosított súlygörbét. A gondozottak testsúlyának alakulását a betegségek, illetve a korcsoportok szerint értékeltem.

2.13 *Nem paraméteres összefüggések vizsgálata*

Wald-Wolfowitz módszerrel vizsgáltam, hogy a testsúly, az életkor és a nem összefügg-e a gondozott populáció betegségeinek előfordulásával.

2.14 *Az elhízás és a májbetegségek összefüggésének vizsgálata*

Hisztológiailag bizonyított idült diffúz májbetegség miatt vizsgált betegek között megállapítottam az elhízás gyakoriságát, továbbá az elhízott betegek között a májbetegség előfordulását.

2.2 Az állatkísérletek módszerei

2.21 A kísérleti állatok

A vizsgálatokat beltenyésztett R-Amsterdam törzsű hím és nőstény patkányokon végeztem. Az állatok standard laboratóriumi körülmények között (megvilágítás, hőmérséklet) voltak. A kísérleti állatok a kereskedelmi forgalomban kapható tápot (LATI–Gödöllő) kapták.

2.22 Az agy elektrolitikus roncsolása

A hypothalamus ventromedialis magjának (VMH) és a septum pellucidumnak elektrolitikus roncsolását sztereotaxikus készülék segítségével 2 mA erősségű, 10 másodpercig tartó egyenárammal végeztem – Nembutal altatásban. A lézióhoz 200 lakkal izolált, rozsdamentes acélból készült anód elektródot használtam.

A kétoldali VMH-roncsolás koordinátái *De Groot*(1967 atlasza szerint) a következők voltak: A = 5,8 mm, D = 3,0 mm, L = 0,3 mm. A septum pellucidum roncsolása A = 8,2 mm, L = 0,0 mm, D = 1,0 mm koordináták szerint történt. Az álműtött állatoknak az elektródot azonos helyre vezettem le, de elektrolitikus roncsolást nem végeztem. A kísérletek végén az agyat 5 % formalinban fixáltam, majd a roncsolás helyét és kiterjedését 50 μ -os fagyasztott metszetekben ellenőriztem.

2.23 Az agy kémiai roncsolása

A VMH-neuronok bilaterális szelektív roncsolását 100-200 ng kainsavval (2-karboxil-3-karboximetil-4-izopropenilpirrolidin, SIGMA) éternarkózisban végeztem; az anyagot 0,5 mikroliter mennyiségű fiziológiás sóban injiciáltam. A kontroll állatok csak oldószert kaptak. A sztereotaxikus koordináták *Fifkova* és *Marsala* (1967) szerint a következők voltak: A = 1,5 mm, L = 0,8 mm, D = 8,5 mm.

Az injekciót 4 percen át, infúziós pumpához kapcsolt Hamilton fecskendővel adtam. A léziók helyét 5-6 μ vastagságú metszetekben, Azan-féle festés után ellenőriztem.

A septum pellucidum kainsavval végzett lézióját 1 %-os Nembutal altatásban végeztem 260-280 g súlyú him patkányokon. A mediális septumba 1,5 nmol, a laterális septumba bilaterálisan 1-1 nmol kainsavat vittem be. Az injekció volumene 1 mikroliter volt. A kainsavat 0,5 N nátriumhidroxidban oldottam, majd neutralizálás után fiziológiás sóoldattal hígítottam. A kontroll állatok az oldószert kapták. Az injekciót a következő sztereotaxikus paraméterek szerint adtam: mediális septum A = - 0,8 mm, L = 0,0 mm, D = 6,3 mm a dura mater magasságától, laterális septum a = - 0,1 mm, L = 0,7 mm, D = 4,3 mm. A műtét után 1 órával az állatok i.m. 20 mg/kg diazepamot (Seduxen) kaptak.

2.24 *Az agy katecholamin (CA) anyagcseréjének vizsgálatára* intracerebroventrikulárisan (i.c.v.) beadott ^3H -noradrenalin (^3H -NA, L-7- ^3H -noradrenalin 8,1 Ci mmol⁻¹, Amersham megoszlásának módszerét alkalmaztam (Glowinski és Iversen, 1966.).

A VMH lézió után a 14. napon állandó polietilén kanült vezettem be a jobb oldali agykamrába A = 5,6 mm, L = 1,5 mm, D = 2,5 mm sztereotaxikus koordináták szerint (De Groot (1967)) ^3H -NA-t 30 μl aszkorbinsav (0,1 %) EDTA-Na₂ oldatban adtam folyamatosan, 6 perc alatt. Az állatokat az injekció után 4 órával dekapitáltam, és a következő területeket metszettem ki: 1. hypothalamus, amelyből a kimetszés előtt eltávolítottam a roncsolt medialis hypothalamus területét; 2. középgagy és híd; 3. előagy. A kimetszett agyszövetet 2 ml 0,4 N perchlorsavban homogenizáltam. A teljes radioaktivitást (^3H -NA és metabolitjai együttesen) felülúszóból kivett mintában (0,5 ml) mértem. A perchlorsavas kivonat ^3H -NA tartalmának meghatározása alumínium oxid adszorpciós technikával történt. A ^3H -NA metabolit tartalmat úgy számítottam ki, hogy a teljes mért radioaktivitásból kivontam a ^3H -NA mennyiségét. A radioaktivitás mérését Mark II folyadék szcintillációs spektrométerrel végeztem. A szcintillációs folyadék összetétele 1000 ml dioxánban oldott 100 g naftalin, 7 g PPO, 0,3 g POPOP volt. Az endogén NA tartalmat Shellenberger és Gordon (1971) fluorimetriás módszerével határoztam meg.

2.25 *A ventralis noradrenergias köteg roncsolása 6-hidroxi-dopaminnal*

A 6-OHDA-t (6-hydroxydopamine - HCL, Calbiochem) 0,1 % aszkorbinsav-0,02 % EDTA- Na₂ oldatban injiciáltam, miután a pH-t 7,2-re állítottam be közvetlenül a beadás előtt. Bilateralisan Hamilton fecskendővel 2-2 µl térfogatban 10-10 µg 6-OHDA-t adtam, majd 5 percet vártam a tű kihúzásáig. A sztereotaxikus koordináták *De Groot* (1967) szerint: A = 1,0 mm, L = 1,5 mm, D = -3,2 mm voltak.

2.26 *A táplálkozási magatartás vizsgálatának módszere*

Tizenkét vagy huszonnégy órás táplálékmegevonás után a kísérleti állatokat egyedi dobozokba helyeztem, amelyek mérete 30 cm x 30 cm x 30 cm volt. A doboz egyik fala átlátszó volt. A kísérleti területet ezen át világítottam meg. A doboz alját négy egyenlő mezőre osztottam, és a közepére Petri csészében szilárd patkánytápot helyeztem. Közvetlenül az állatok dobozba helyezése után a megfigyelést megkezdtem és tíz percig folytattam. Ennek során a következő paramétereket mértem: 1. a táplálkozás latenciaidejét, vagyis a táplálkozás kezdetéig tartó időt; 2. a táplálkozás időtartamát; 3. az explorációs aktivitást, amelynek pontszámát az ágakodások száma és ideje, valamint a bejárt négyzetek számának összege adta; 4. a táplálékfelvételt, amelyet az első tíz percben, valamint az ezt követő ötven percben mértem. A táplálékfelvétel mértékét g/100 g testsúly mértékegységben fejeztem ki. A magatartási paraméterek változását a Mann-Whitney próbával értékeltem.

2.27 *Az egyes anorexigén anyagok hatásának vizsgálata*

2.271 *A dehidroepiandroszteron kezelés módszere*

Az ivarérett nőstény és hím patkányok hátbőre alá 80 mg dehidroepiandroszteron (DEA-5-androszen-3-betanol-17-on) tartalmú tablettákat implantáltam, majd 30, 60, 90, 120, illetve 150 nappal az implantálás után a kezelt egyedeket azonos korú kontrollokkal együtt éternarkózisban dekapitáltam. Egyes csoportok implantálását 30 naponként megismételtem, és az előzetesen beültetett DEA-tablettát eltávolítottam.

tam. Az állatok boncolásakor eltávolított tabletták DEA-tartalmát ellenőriztem. Méréseim szerint átlagosan a hatóanyag 1/3-a szívódott fel. A leölés után kivett adenohipophysiseket a súlymérés után 0,02 pH = 7,0-es foszfát pufferben homogenizáltam, majd a növekedési hormon és prolactin tartalmukat poliakrilamid-gél elektroforézissel határoztam meg. Több adenohipophysis ultrastruktúrájának vizsgálatát is elvégeztem. A későbbiekben kezelt állatok plazma prolaktin szintjét a radioimmunoassay segítségével is ellenőriztem.

2.272 A mazindol kezelés módszere

A mazindolt (5-hidroxi-5-p-klórfeńil-2,3,-dihidro-5H-imidazo-2,1-a (izoindol, SANDOZ) 24 órán át éheztetett hím patkányoknak intraperitonealisan adtam – egy órával a magatartás vizsgálata előtt tíz perccel. A cholecystokinin (CCK, KABI, DIAGNOSZTICA) 10-50 Ivy kutyaegység/kg dózisban adtam intraperitoneálisan. A CCK C-terminalis tetrapeptidjét (L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalanine amide-HCL, SIGMA) 0,01, 01 és 1,0 μ mol/kg-ban adtam. A pentagastrint (ACIGNOST) intraperitonealisan 0,1-1,0 μ mol/kg dózisban adtam. A secretin (SIGMA) i.p. dózisa 10,0-100,0 μ g/kg volt.

2.3 A humán elhízás klinikai vizsgálatának módszerei

2.31 *A dopamin-beta-hidroxiáz (DBH, dopaminbeta monooxygenáz E.C. 1.14.17.1) aktivitását a reggeli órákban levett humán szérumból (Nagatsu és Udenfried,1972) spektrofotometriás módszerrel határoztam meg. A vérvétel minden esetben reggel 7 és 8 óra között történt. Az intraassay variábilítás 5 %, az interassay variábilítás 4,5 % volt.*

2.32 *A szérum-epesav koncentráció meghatározását vékonyréteg kromatográfiás szétválasztással kombinált spektrofluorimetriás módszerrel végeztem (Fehér és mtsai, 1973).*

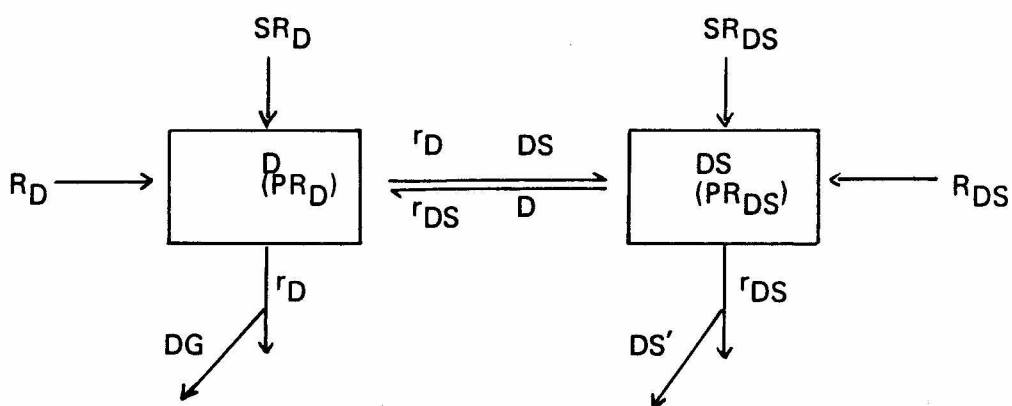
2.33 A dehidroepiandroszteron (D) és a dehidroepiandroszteron-szulfát (DS) intermedier anyagcseréjének vizsgálata

A D és a DS anyagcseréjét elhízásban kompartmentális analízissel tanulmányoztam nyomjelző mennyiségben adott i.v. injekció után a metabolitok vizeletben és vérben mért fajlagos aktivitásának, illetve aktivitáskoncentrációjának meghatározásával.

A D-¹⁴C és DS-³H egyidejű infúziója a különböző metabolitok fajlagos aktivitásának meghatározásával megállapították, hogy a hormontermelő szervben keletkező D specifikus metabolitja a dehidroepiandroszteron-glukuronát (DG) és a glandulárisan termelt DS specifikus anyagcsereterméke a változatlan formában ürülő DS. Mivel a DS glanduláris szekrécióján kívül D-ből is keletkezhet a periférián, a hormonpár anyagcseréjének vizsgálatához két különböző izotóp atomot (¹⁴C, ³H) tartalmazó D és DS egyidejű injekciója szükséges, és anyagcseréjük a specifikus metabolitjaik fajlagos aktivitása alapján, két kompartment-modell szerint analizálható.

Két kompartment modell

(Dehidroepiandroszteron, dehidroepiandroszteron-szulfát)



- ahol SR_D = D szekréciós ráta
 SR_{DS} = DS szekréciós ráta
 PR_D = D produkciós ráta
 PR_{DS} = DS produkciós ráta

R_D = a tracer D- ^{14}C radioaktivitása (cpm)

R_{DS} = a tracer DS- ^3H radioaktivitása (cpm)

$r_{DS \rightarrow D}$ = a képződő DS azon hányada, amely irreverzibilis metabolizmus előtt D-ná alakul

$r_{D \rightarrow DS}$ = a képződő D azon hányada, amely irreverzibilis metabolizmus előtt DS-tá alakul

r_D = a D metabolizmusának mértéke irreverzibilis átalakulások útján

r_{DS} = a DS metabolizmusának mértéke irreverzibilis átalakulások útján

DG = a D specifikus metabolitja a vizeletben

DS' = a DS specifikus metabolitja a vizeletben

(az összes paraméterek – R_D és R_{DS} kivételével – mg/24 h dimenzióban)

2.331 A dehidroepiandrosteron és a dehidroepiandrosteron-szulfát szekréciós ráta meghatározása

A két-kompartment-modell szerint a D és DS napi termelése nem azonos a glanduláris szekréció nagyságával, mert mindkét hormon a periférián az irreverzibilis metabolizmus előtt egymásba is alakul.

$$\text{Igy} \quad SR_D < PR_D$$

$$SR_{DS} < PR_{DS}$$

illetve R mértékű ^{14}C – D és ^3H – DS egyidejű injekciója esetén:

2.332 A dehidroepiandrosteron és dehidroepiandrosteron-szulfát
 produkciós ráta

A közvetlenül számításra nem alkalmas, de a két kompartment-modell törvényszerűségeit tükröző alábbi egyenlet

$$PR_D = SR_D + \rho_{DS \rightarrow D} SR_{DS}$$

a már fentiekben számított paraméterek alapján felírható a következő módon:

$$PR_D = SR_D + \frac{r_{DS \rightarrow D}}{SR_{DS} + r_{D \rightarrow DS}} SR_{DS}$$

Hasonlóképpen a DS esetében

$$PR_{DS} = SR_{DS} + \frac{r_{D \rightarrow DS}}{r_{D \rightarrow DS} + r_D} SR_D$$

Ily módon a transzfer faktor (ρ) értéke számítható. Mivel azonban

$$SR_{DS} + r_{D \rightarrow DS} = r_{DS \rightarrow D} + r_{DS}$$

a D produkciós ráta a szekréción rátákból, illetve a konverziós és anyagcsere rátákból egyszerűen meghatározható a következő módon:

$$PR_D = SR_D + \frac{r_{DS \rightarrow D}}{r_{DS \rightarrow D} + r_{DS}} SR_{DS}$$

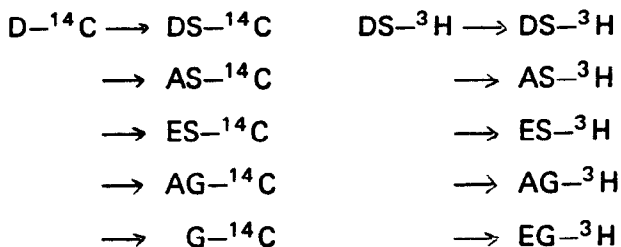
2.333 A dehidroepiandroszteronból és dehidroepiandroszteron-szulfátból irreverzibilis anyagcsere útján képződő metabolitok kiválasztási sebességének vizsgálata

A D és DS anyagcsere paramétereinek tanulmányozása a „vizelet-módszerrel” a két tracer injekciója után vizeletgyűjtést igényel mindaddig, amíg a radioaktivitás gyakorlatilag teljes egészében 90 %-nál nagyobb mennyiségben kiürül. Ez jelen szteroid-pár esetében háromnapos folyamatos gyűjtést jelentett.

A dehidroepiandroszteron-¹⁴C-ből és dehidroepiandroszteron-³H-szulfátból képződő DS, androszteron-szulfát (AS), etiokolanon-szulfát (ES), illetve androszteron-glukuronát (AG) és etiokolanon-glukuronát (EG) kiválasztási sebességének vizsgálata céljából a D-¹⁴C és DS-³H injekció adása után gyűjtött 1., 2. és 3. napi 24 órás vizeletből, frakcionált hidrolízis és kromatográfiás szétválasztások útján meghatároztam az egyes szteroid-észterek mennyiségét és radioaktivitását.

A kiválasztási sebességre (irreverzibilis metabolizmus + szteroid-clearance) az egyes metabolitok fajlagos aktivitásának idő szerinti változásából következtettem.

A D és DS irreverzibilis metabolizmusa során képződő nagyszámú átalakulási és lebontási termék (tesztoszteron, androsztendion, ösztrogének, androsztendiolok, androsztándiolok, egyéb dioxi- és dioxo-származékok) közül a vizeletben megjelenő alábbi főtermékek képződésének, illetve kiválasztási sebességének tanulmányozására nyílt lehetőségem:



2.334 A dehidroepiandroszteron és dehidroepiandroszteron-szulfát biológiai féléletidejének, szulfációjának, illetve hidrolizisének, redukció-átalakulási sebességének anyagcsere-clearance rátájának vizsgálata vér-paraméterek alapján

2.3341 Biológiai féléletidő

A lebontás (szöveti felhasználás) egyik indexe a biológiai féléletidő. Ez mérés-technikailag az az idő, amely alatt az i.v. injicált hormon (radioaktivitás) fele a peripheriás vérből eltűnik.

A biológiai féléletidő meghatározását úgy végeztem, hogy a D-¹⁴C és ³H-DS adása után 30, 60, 120 és 240 perc múlva vett vérmintákban meghatároztam a D és DS fajlagos aktivitását, és utóbbiakat az idő függvényében ábrázoltam. A kezdeti gyors csökkenés után nyert exponenciális görbe egyenes szakaszát az ordinátóra extrapoláltam, és az így nyert hipotétikus null-idejű (t_0) fajlagos aktivitás félértékét ($t_{1/2}$) a diagramról leolvastam. A talált $t_{1/2}$ értékből a lebontási sebességre következtettem.

2.3342 A dehidroepiandroszteron szulfációjának, a dehidroepiandroszteron-szulfát hidrolizisének, illetve redukciójuk sebességének vizsgálata

A traccerek injekciója után 30, 60, 120 és 240 perc múlva levett vérmintákból a nem-konjugált D és androszteron (A), illetve DS és AS észtereket izoláltam, kromatográfiásan szétválasztottam és radioaktivitásukat meghatároztam. A metabolitok aktivitását a bevitt radioaktivitás %-ában, az idő függvényében ábrázoltam. Az egyes görbék lefutásából az alábbi folyamatok sebességére következtethetem:

$$PR_D = \frac{{}^{14}C R_D}{SA_{DG} t} = SR_D + \int_{DS \rightarrow D} SR_{DS}$$

$$PR_{DS} = \frac{{}^3H R_{DS}}{SA_{DS'} t} = SR_{DS} + \int_{D \rightarrow DS} SR_D$$

ahol $\int_{D \rightarrow DS}$ (transzfer faktor) = SR_D azon hányada, amely DS-tá alakul az irreverzibilis metabolizmus előtt

SA_{DG} ill. SA_{DS} = a DG illetve DS specifikus aktivitása

t = a vizeletgyűjtés napjainak száma; ebben az időtartamban a beadott radioaktív anyag kiürül

$$SR_D = \frac{{}^{14}C R_D}{t} \cdot \frac{SA_{DS'}({}^3H) - SA_{DG}({}^3H)}{SA_{DG}({}^{14}C) SA_{DS'}({}^3H) - SA_{DS'}({}^{14}C) SA_{DG}({}^3H)}$$

$$SR_{DS} = \frac{{}^3H R_{DS}}{t} \cdot \frac{SA_{DG}({}^{14}C) - SA_{DS'}({}^{14}C)}{SA_{DG}({}^{14}C) SA_{DS'}({}^3H) - SA_{DS'}({}^{14}C) SA_{DG}({}^3H)}$$

2.3343 A $D \rightarrow DS$, illetve $DS \rightarrow D$ konverziós ráta

$r_{D \rightarrow DS}$ = a $D \rightarrow DS$ konverziós ráta a napi D termelés azon része, amely DS-tá alakul (mg/24h)

$r_{DS \rightarrow D}$ = a $DS \rightarrow D$ konverziós ráta a napi DS termelés azon része, amely D-ná alakul (mg/24h)

2.3344 A D, illetve DS irreverzibilis anyagcsere

clearance ráta

r_D = a D irreverzibilis anyagcsere ráta a napi D termelés azon része, amely irreverzibilis folyamatok révén bomlik le (mg/24h)

r_{DS} = a DS irreverzibilis anyagcsere ráta a napi DS termelés azon része, amely irreverzibilis folyamatok révén metabolizál (mg/24h)

Egyensúly esetén annyi D metabolizál irreverzibilis átalakulások útján, amennyi glandulárisan képződik (SR_D), továbbá amennyi a termelt DS-ből D-ná alakul ($r_{DS \rightarrow D}$), de annyival kevesebb, amennyi a termelt D-ből irreverzibilis metabolizmus előtt DS-tá alakul ($r_{D \rightarrow DS}$). E szerint

$$r_D = SR_D + r_{DS \rightarrow D} - r_{D \rightarrow DS}$$

hasonlóképpen a DS esetében

$$r_{DS} = SR_{DS} + r_{D \rightarrow DS} - r_{DS \rightarrow D}$$

→ D- ¹⁴ C	→ DS- ¹⁴ C	szulfáció
→ DS- ³ H	→ D- ³ H	hidrolízis
→ D- ¹⁴ C	→ A- ¹⁴ C	redukció
→ D- ¹⁴ C	→ AS- ¹⁴ C	szulfáció + redukció
→ DS- ³ H	→ A- ³ H	hidrolízis + redukció

A vese-clearance elv alapján anyagcsere-clearance ráta (MCR) jellemzője annak a szteroid mennyiségnek, amely meghatározott idő alatt a vérből irreverzibilis anyagcsere úton eltávozik, ez pedig egyenlő azzal a szteroid mennyiséggel, amely a keringésbe belép. Így egyensúly esetén a MCR a szteroid szekréció (produkció) mértéke.

A gyakorlatban a vérbe irányuló szteroid szekréciót (produkciót) intravénás infúzióval vagy egyszerű esetben a tracer hormon egyszeri injekciójával utánozzuk. Így R mértékű infúzió vagy R nagyságú injekció után bizonyos idő múlva meghatározzuk a vérben a szteroid radioaktív koncentrációját. Utóbbi oly módon mérjük, hogy a kérdéses szteroidot izoláljuk, meghatározzuk radioaktivitását, és ezt az izolálási veszteség kontrollja alapján korigáljuk.

Az a radioaktivitás mennyiség, melytől adott idő alatt a vér (plazma) megtisztult, azonos a MCR és a radioaktivitás koncentrációjának szorzatával:

Egyensúly esetén $R = MCR \cdot C$

Ebből $MCR = \frac{R}{C}$

Ahol R = a tracer aktivitása (infúzió esetén cpm/perc, injekció esetén cpm)

C = az izolált szteroid radioaktív koncentrációja (cpm/ml vagy cpm/liter) -

2.335 Radioaktív szteroidok és mérések

A vizsgálatokban felhasznált $[4-^{14}\text{C}]$ D *Amersham*, (Anglia, specifikus aktivitás 57,1 mCi/mmol) a $[7\text{-alfa-}^3\text{H}]$ DS ammonium sója a *Philips-Duphar*, (Hollandia, specifikus aktivitás 10 Ci/mmol) eredetű volt. A radioaktív szteroidokat vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam. A tisztított $[7\text{-alfa-}^3\text{H}]$ DS-t néhány μg jelzetlen DS-tal hígítottam. Mindkét nyomjelző anyagot kis mennyiségű etanolban oldottuk és az oldatokat milipor filteren szűrtük. A mintákat steril körülmények között fiziológias sóoldatban hígítottuk a végső 5 %-os alkoholos koncentrációra. A nyomjelző anyag többi mintája a radioaktivitás meghatározására szolgált.

A vizsgált személyek 10 ml oldatban a következőket kapták: $1,04 \times 10^6$ cpm $[4-^{14}\text{C}]$ D és $6,73 \times 10^6$ cpm $[7\text{-alfa-}^3\text{H}]$ DS; az elhízottak $9,0 \times 10^5$ cpm $[4-^{14}\text{C}]$ D és $6,09 \times 10^6$ cpm $[7\text{-alfa-}^3\text{H}]$ DS,

A nyomjelző anyag beadását követően a vizsgált személyek a vizeletet 72 órán át gyűjtötték és mindegyik 24 órás gyűjtött vizeletet külön analizáltam.

A kromatogramok eluátumát 10 ml Liquifluorban (NEN Chemicals, 4 g PPO + 50 mg POPOP + 1000 ml desztillált toluol) oldottam. A mérés Packard Tri-Carb Model 3314 folyadék-scintillációs spektrométerrel történt. A ^3H mérés hatásfoka 24 %, a ^{14}C -é 55 % volt. A számlálási idő variációs koefficiense kevesebb volt, mint 5 %, a kioltást belső standard módszerrel korrigáltam.

2.336 A vizsgált személyek

Három egészséges nőt választottam kontrollnak, akik nem szenvedtek endokrin betegségben, májbántalomban, vesebetegségben, vagy bármely más betegségben, mely az endokrin rendszerre, vagy a szteroid hormon metabolizmusra hatott volna.

Az első kontrollszemély *L.M.* 18 éves, 163 cm magas, testsúlya 45 kg, diagnóza: st.p. influenzam, a második kontrollszemély *F.B.* 37 éves, 158 cm magas, 56 kg súlyú volt, diagnóza: spondylosis lumbalis (fájdalma, járásképtelensége nem volt), végül a harmadik kontrollszemély *V.A.* 31 éves, 169 cm magas, 70 kg súlyú volt, diagnóza: st.p. tonsillectomiam volt.

A három vizsgált elhízott nőbeteg jó általános állapotban volt, endokrin, vese, máj, vagy szívbetegségben nem szenvedtek. Súlytöbbletük 160 %-kal több volt az ideális súlynál, melyet a Metropolitan Biztosító Társaság táblázatai alapján határoztam meg. A vizsgálatok előtt és alatt a kalóriabevitelt nem korlátoztam. Az első beteg *K.G.* 20 éves, 153 cm magas volt, testsúlya 75 kg, vérnyomása 120/80 Hgmm; a második beteg *B.M.* kora 29 év, magassága 160 cm, súlya 127 kg, vérnyomása 140/90 Hgmm; és a harmadik beteg *T.J.* kora 35 év, magassága 170 cm, súlya 110 kg, vérnyomása 140/90 Hgmm volt.

A betegeken nem észleltem mellékvesekéreg hiperfunkció klinikai jelét, továbbá az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok eredményei sem utaltak erre.

2.34 A zsírszövet dehidroepiandrosteron koncentrációjának meghatározása

A vizsgálat *Fehér és mtsai (1977)* gázkromatográfiás módszerével, a nem szteroid szerkezetű lipidek elválasztása kifogyasztással, a hormon mennyiségének mérése heptafluorobutirát alakjában elektronbefogási detektor alkalmazásával történt.

2.35 A kéthetes koplalókúra módszere

Az elhízott betegek fogyókúráját kórházi átvizsgálás, majd kísérőbetegségeik kezelése után, gyógyszermentes állapotban kezdtem el. Az átvizsgálás idején a betegeket felvilágosítottam elhízásuk esetleges következményeiről, és a fogyókúra idejére együttműködésüket kialakítottam. Nem végeztem koplalókúrát fekélybetegség, inzulinkezelést igénylő cukorbetegség, koszvény, alkoholizmus, korábbi, vagy a kezelés idején fenn-

álló organikus vagy funkcionális idegbetegség, továbbá más állandó gyógyszeres kezelést igénylő betegség esetén. A testsúlymérés optikai számkijelzésű elektromos mérlegen (Metripond) \pm 0,1 kg pontossággal történt. Az éhezést az acetonürítés vizsgálatával valamennyi esetben naponta kontrolláltam. A gyakran várható izomgyengeség vagy izomgörcsök megelőzése céljából a koplalókúra 3-4. napjától a betegeket a következő összetételű sókezelésben részesítettem: nátrium citricum 1,0 g, nátrium chloratum 1,0 g, kálium citricum 1,0 g, acidum ascorbinicum 0,2 g, nátrium bicarbonicum 2,0 g, napi 1-2 csomag mennyiségben.

A folyadékbevitelt legalább napi 1 liter üdítőital (Deit) és keserű tea formájában biztosítottam. A Deit 100 mg C vitamin, 1,6 mg B₆ vitamin, 10 mg pantoténsav, 10 mg niacin, 170 mg szaharin, 20 g cukor/liter tartalmú. Ezen kívül a betegek kívánsága szerint naponta kb 25 dkg citromot is adtam.

A 15. naptól kezdődött az óvatos újratáplálás. Ezen a napon kb. 5 dkg sós kekszet, cukrozott teát és zsírtalan csontlevest adtam, amelyet a következő napon 20 dkg joghurttal egészítettem ki. A 17. napon a betegeket kalóriatáblázattal ellátva bocsátottam haza. Étkezési előírásként napi 800 kalóriatartalmú étrendet javasoltam.

2.36 *A vérgázanalízist* Astrup módszere szerint AVL GAS CHECK 938 készülékkel végeztem.

2.37 *Hormonmeghatározások radioimmunológiai módszerrel*

A koplalókúra első, második, ötödik, tizedik és tizenötödik napján, majd kétnapos újratáplálás után, a tizenhetedik napon reggel 7 és 8 óra között a betegektől hormonmeghatározás céljából vért vettem. Centrifugálás után (1500 g) a szérumot -20 fokon mélyhűtött állapotban tároltam, majd a meghatározást duplikátumban vagy triplikátumban fél éven belül elvégeztem. A vizsgálati eredményeket 1680 savó feldolgozásával nyertem.

A kortizolmeghatározást Byk-Mallinckrodt, a prolactin, a tiroxin (T_4), a trijód-tirozin (T_3 és a reverse T_3 vizsgálatokat Hypolab, a tesztoszteronmeghatározást Biolab, az immunoreaktiv inzulin meghatározást Phadebas készlettel végeztem.

A nem konjugált DEA-meghatározás BIOLAB-készlettel történt oszlopkromatográfiás extrakció után. Az egyes meghatározások intraassay variációs koefficiensei (Vk: kortizol: 9,52 %; prolaktin: 6,29 %; DEA: 9,40 %; tesztoszteron: 5,84 %; inzulin: 7,66 %. Interassay Vk: kortizol: 14,97 %; prolaktin: 13,16 %; DEA: 17,0 %.

Az izotópok mérését Beckman LS 100 C folyadékszintillációs műszerrel végeztem; a standard görbe felvétele és az eredmények kiszámítása Hewlett-Packard 65 kalkulátorral történt.

4.4 Az eredmények statisztikai értékelése

A parametrikus próbák közül a varianciaanalízist (F-próba), az egy-, illetve kétmintás t-próbát, a korreláció és a lineáris regresszió vizsgálatát végeztem.

A nemparametrikus értékek statisztikai elemzésére a Wald-Wolfowitz (*Walker és Duncan, 1967*) és a Mann Whitney (*Hajtman 1971*) próbákat használtam fel.

A koplalókúra során végzett kémiai mérések adatainak ábrázolására az átlag és a standard hiba szolgált; viszont a statisztikai számításokban a két, vizsgált időpontban mért egyedi értékek különbségét véve alapul, az egymintás t-próbát alkalmaztam.

Az adatok számítógépes analízise az ODRA 1305 és a VIDEOTON 1010 számítógépekkel, FORTRAN nyelvre készült programokkal történt.

3. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

3.1 Epidemiológiai vizsgálatok

A gazdaságilag fejlett országokban a lakosság elhízása egyre nagyobb problémát jelent. Az Egyesült Államokban a 40 év feletti férfiak 50 %-át tartják kövérnek, és a lakosság körében az elhízás aránya 20-52 % között mozog (*Bray, 1979*). Dél-Európában mintegy 30 %-os, Észak-Európában 13 %-os előfordulást állapítottak meg (*Noren, 1977*). Az NDK-ban 1965-70 között a férfiak 20 %-át és a nők 40 %-át találták elhízottnak. A kövér nők évi munkaidőkiesése 6,5, az elhízott férfiaké 7,4 nap volt. Mindez összesen 15 millió munkanapot jelentett, és a nemzeti jövedelemben 1 milliárd márka kiesést okozott (*Möhr, 1976*). Csehszlovákiában az egyik reprezentatív vizsgálat szerint 1971-ben a férfiak 53,8 %-a, a nők 64,6 %-a bizonyult elhízottnak (*Osan Cova, 1975*).

Hazánkban az elhízás epidemiológiai felmérése ez ideig nem történt meg. Néhány becslés alapján az elhízás előfordulása a felnőttek korosztályában 30 % felett lehet (*Mosonyi, 1966, Rigó, 1974*). Az elhízás következményei így Magyarország lakosságából több mint hárommillió embert érintenek.

Az elhízás jelentőségének megismerése érdekében szükségesnek láttam krónikus betegség miatt gondozottak között az elhízás előfordulásának vizsgálatát, különös tekintettel az elhízás és az életkor, továbbá a nem, valamint a kísérőbetegségek összefüggésének megállapítására.

A gondozásba vett személyek diagnózisait előzetes kórházi átvizsgálás után állapították meg. A gondozás alapját képező betegségeket a következők szerint csoportosítottam: 1. szív- és érrendszeri betegségek; 2. emésztőszervi betegségek; 3. anyagcserebetegségek; 4. mozgásszervi betegségek; 5. arteriosclerosis obliterans; 6. egyéb betegségek.

Az első csoportba soroltam a szívbetegségeken kívül a magasvérnyomás-betegséget is. A második csoportban — az epe- és a májbetegségeken kívül — a fekélybetegség

szerepelt. A harmadik csoportban a cukorbeteg voltak. A negyedik csoportban csak az idült mozgásszervi betegségek miatt gondozott személyek adatai fordultak elő, mivel akut betegséget követően a betegeket orvosaik nem vették gondozásba. A hatodik csoportból az idegrendszeri betegségeket (legnagyobb számban a neurosist) vizsgáltam.

A tervezett statisztikai feldolgozás valamennyi alapadata a 823 gondozott közül csak 725 esetben állt rendelkezésre. A betegségek megoszlását a gondozottak között ebben a csoportban vizsgáltam. Tíz éve 680 személy állt gondozás alatt, ezért a tízéves súlygörbék statisztikai elemzését 680 eset alapján végeztem.

A gondozottak elhízását a testtömegindex (kg/m^2) alapján állapítottam meg (1. táblázat).

Eredmények

A krónikus betegség miatt gondozott 823 beteg közül 651 férfi (79,1 %) és 172 nő (20,09 %) volt. (Dabi és mtsai, 1980).

A gondozottak között az elhízás előfordulását 39,37 %-nak találtam (1. ábra, 2. táblázat).

A gondozott *férfiak* között az elhízás nagyobb arányban (42,8 %) fordult elő, mint a nők között (26,1 %).

A további megoszlási vizsgálatot 725 olyan személy esetéből végeztem, akiknek az alapadatai rendelkezésünkre állottak. A 725 gondozott közül 294 esetben állapítottunk meg elhízást (2. táblázat).

Az elhízott betegeket életkoruk szerint tízéves korcsoportokba soroltam. Lényegesnek láttam azt az észlelésemet, hogy a *21–30 éves korosztályban nem volt elhízott, gondozás alatt álló beteg*. A 31-40 éves korosztályra esett az elhízottak

kisebb hányada, a nők: 5,1 %-a, a férfiak: 14,1 %-a, szemben a 41-50 éves korosztállyal, amelybe az *elhízott nők 58,9 %-a, a férfiak 67,1 %-a tartozott*. Az 51-60 éves korosztályban már kisebb az elhízottak aránya (nők: 39,9 %, férfiak: 18,8 % (2. ábra, 3. táblázat).

Az elhízás és az életkor összefüggését a nemek szerint vizsgálva, anyagomat ötéves korcsoportokra osztottam.

A gondozás alatt álló *férfiak* között az elhízottak aránya az életkorral nőtt. A 31-35 éves korcsoport 26,5 %-nyi elhízottjával szemben a 41-45 éves korcsoportban már 45,2 %-nyi elhízott férfit találtam. Ez az arány a 46-50 éves csoportban tovább növekedett (53 %), majd a *legnagyobb értéket* – 62,1 %-ot – az 51-55 éves korcsoportban érte el (Halmy, 1984).

Az elhízás arányának növekedésével – ennek tükörképeként – a normális súlyú populáció aránya az életkorral egyre csökkent. A sovány férfiak aránya a különböző korcsoportokban megközelítőleg azonos maradt (3. ábra, 4. táblázat).

A nők elhízásának előfordulása az életkor előrehaladtával hasonló tendenciát mutatott (5. táblázat), de a kisebb esetszám (n:138) határozott következtetésre nem ad lehetőséget.

A gondozott populáció testsúlyát 1977-től tíz évre visszamenőleg vizsgáltam. Kiszámítottam a nemek szerint az évi súlyátlagokat, és a súlygörbe dinamikájának elemzésével megállapítottam, hogy a *férfiak testsúlyának átlaga a vizsgált időszakban jelentősen növekedett* (4. ábra, 6. táblázat). A gondozott nők súlyának évi átlaga nem változott (5. ábra, 6. táblázat).

Az elhízás kialakulása szempontjából veszélyes életkor megállapítása céljából e krónikus betegség miatt gondozott *férfiak* anyagát ötéves korcsoportokra osztot-

tam. A beosztás alapját az 1977. évi életkori adatok képezték. *1977-ben a 31-35 év között levő gondozottak súlya nem változott az előző tíz év során (7. táblázat).* Ezzel szemben a legjelentősebb súlygyarapodást a 36-40 éves korcsoportban észleltem *(7. táblázat, 6. ábra).*

A 36-40 éves korcsoport előző tíz év alatt kialakult dinamikus változásait jól szemlélteti az, hogy nemcsak a korcsoport *elhízott* gondozottjainak, hanem a *normális súlyú* tagjainak is szignifikáns súlynövekedése állapítható meg *(8. táblázat, 7-8. ábra).* A többi korcsoport normális súlyú tagjainak tízéves súlygörbéje egyik esetben sem mutat hasonló változást *(8. táblázat).*

A vizsgált tíz év alatt súlynövekedés állapítható meg a 41-45 éves, valamint a 46-50 éves korcsoportokban is *(7. táblázat, 9. és 11. ábra).* Mindkét korcsoport *elhízott* tagjainak súlynövekedése különösen kifejezett a tízéves időszak második szakaszában *(10. és 12. ábra, 8. táblázat).*

Az előző korcsoportokkal szemben az 51-55 éves korcsoport súlya a vizsgált időszakban változatlan maradt *(7. táblázat).*

Vizsgáltam továbbá, hogy a gondozásbavételt követően változik-e az egyes betegcsoportok évi súlyátalaga. A kérdést a szívbetegségek, a hipertonia, a mozgásszervi betegségek, a cukorbetegség és a fekélybetegség csoportjában vettem fel és a következő hat évben mért testsúlyokat a gondozásbavétel évének súlyához viszonyítottam, mivel az esetek jelentős részében a gondozásbavétel nem a tízéves időszak elején történt; kellő számú eset viszont csak hatéves gondozási időszak vizsgálatával állt rendelkezésre. A gondozásbavételt követő 7., 8. és 9. évben mért súlyadatok így a statisztikai feldolgozást nem tették lehetővé.

A gondozásbavételt követően a szívbetegség, a hipertonia, a mozgásszervi betegség és a fekélybetegség csoportban a testsúly növekedésének tendenciáját álla-

pítottam meg. A cukorbetegség súlyja ezzel ellentétben a gondozás idején csökkenő tendenciát mutatott (*9. táblázat, 13. ábra*).

A krónikus betegség miatt gondozott populációban vizsgáltam, hogy megállapítható-e összefüggés a gondozás alapját képező betegség előfordulása és a testsúly, valamint a nem és a kórkép előfordulása, illetve az életkor és a betegség előfordulása között.

Megállapítottam, hogy anyagomban a fekélybetegség előfordulásának valószínűsége függ a *nemtől*, vagyis a kórkép a férfiak csoportjában gyakrabban fordul elő ($p < 0,05$, *10. táblázat*).

A vizsgált populációban az *életkor* a következő betegségek előfordulásának valószínűségét növelte: hipertónia, mozgásszervi betegségek, fekélybetegség, szívbetegség, cukorbetegség (*10. táblázat*).

A testsúlygyarapodás a szívbetegségek, a hipertónia és a mozgásszervi betegségek előfordulásának valószínűségét egyenlő mértékben növelte, de a fekélybetegség előfordulása nem volt összefüggésben a testsúllyal (*10. táblázat*).

A gondozás alapját képező betegségek előfordulását vizsgálva megállapítottam, hogy a kardiovaszkuláris betegségek előfordulása az elhízott populációban lényegesen nagyobb (40,48 %), szemben a nem elhízott gondozottak értékével (16 %). A betegcsoporton belül a betegek többsége hipertónia miatt állt gondozás alatt. Az elhízottak körében mind a szívbetegségek (13,98 %), mind a hipertónia (26,5 %) előfordulása nagyobb arányú (*11. táblázat*).

Az emésztőszervi betegségek a nem elhízott csoportban a kardiovaszkuláris betegségekhez viszonyítva nagyobb arányban (37,59 %) találhatóak, mint az elhízott populációban – 17 % (*11. táblázat*). A különbség különösen kifejezett, ha a fekélybetegség előfordulását vizsgáljuk (30,8 %, 11,29 %).

A mozgásszervi betegségek miatt gondozottak alig nagyobb arányban találhatók az elhízottak között (12. táblázat).

A diabetes mellitus előfordulása több mint ötszörös az elhízottak között a nem elhízott populációhoz viszonyítva (12,24 % – 2,09 %).

A neurózis miatt gondozottak nagyobb arányban vannak a nem elhízott csoportokban (8,14 % – 4,41 %).

Az elhízott populációban nem találtam arteriosclerosis obliterans miatt gondozott beteget.

A gondozottakat tízéves korcsoportokra osztva megállapíthattam, hogy az elhízottak valamennyi korcsoportjában a kardiovaszkuláris betegség fordul elő legnagyobb arányban (13. táblázat). Az előfordulás az életkorral nő. A nem elhízott csoportban ezzel szemben a 31-40 és a 41-50 éves korcsoportokban a betegek legnagyobb számban emésztőszervi betegség miatt állnak gondozás alatt, viszont ez 51-60 éves korcsoportra már ebben a populációban is legnagyobb számban a kardiovaszkuláris betegségek észlelhetők (13. táblázat).

Az eredmények értékelése:

A vizsgált populációban észlelt testsúlynövekedés feltehetően nem egyedi jelenség. Az elhízás növekvő előfordulásáról számoltak be a finn (*Lehtovirta és Pyorala, 1975*), a francia (*Lellouch és mtsai, 1973*), az amerikai (*Levy, 1977*), a dán (*Sørensen 1977*), az angol (*Huston és Stenson, 1974*) és az olasz (*Strata, 1977*) populációk vizsgálata alapján. Ennek létrejöttében mind a technikai haladással járó csökkent fizikai aktivitás, mind a szervezet energiaigényét meghaladó táplálkozás szerepet játszhat.

Közismert tény, hogy az elmúlt harminc év alatt hazánk lakosságának táplálkozása jelentősen megváltozott. 1950-től 1977-re – vizsgálatom időpontjára – a tápanyag-

fogyasztás mennyisége és arányai egészségtelen mértékben módosultak. A lakosság 1 főre jutó napi kalóriafelvétele 2703 kalóriáról 3189 kalóriára nőtt, amelyen belül a zsírfogyasztás napi 80 gramm helyett 129,7 grammot, a cukorfogyasztás évi 16,3 kg helyett 34,9 kg-ot ért el. A húsfogyasztás évi 34,9 kg-ról 71,4 kg-ra, ezen belül a sertéshúsfogyasztás 15,9 kg-ról 40,3 kg-ra, míg a soványabb marhahúsfogyasztás 5,9 kg-ról csak 8,6 kg-ra emelkedett. Az élvezeti cikkek fogyasztásában bekövetkezett változás talán még jobban mutatja a felesleges energiafelvétel mértékét. Például 1950-ben az 1 főre jutó átlagos évi sörfogyasztás 8,3 liter volt, szemben az 1977. évi 80,6 literes fogyasztással, amelyhez hasonlóan az égetett szeszes italok fogyasztása 1,5 literről 9,2 literre emelkedett (*Statisztikai Évkönyv, 1978*). Az egy főre jutó átlagos fogyasztás 1980-ra tovább nőtt (*Statisztikai Évkönyv, 1981*).

A hazai táplálkozás jelenlegi szerkezete nemcsak a tápanyagfogyasztás tekintetében káros, de az energiafelvétel napi elosztása sem helyes. Míg normális körülmények között a reggeli az energiafelvétel 20 %-át, az ebéd 40 %-át, a vacsora 30 %-át és a tízórai, valamint az uzsonna 5-5 %-át jelentené a napi igénynek, a hazai felmérés szerint a lakosok 1/4-e nem reggelizik, és körülbelül a felének legnagyobb energiatartalmú étkezését a vacsora biztosítja (*Király, 1980*).

A technikai haladás eredményeként a munka átlagosan kevesebb energiaigényt jelent, mint néhány évtizeddel ezelőtt. Az étkezési szokások és a táplálék összetétele viszont nem változott meg, sőt a fizikailag kisebb megterhelést jelentő munka ellenére az energiafelvétel nőtt. Ez természetesen növeli az elhízottak számát, hiszen az energialeadás – a rendszeres testedzés keretében – a felnőttek körében igen ritka. *Osancova* (1975) szerint Csehszlovákiában a férfiak 6 %-a és a nők 3 %-a folytat csak rendszeres sporttevékenységet. A felnőttkori rendszeres testedzés hatását az egészségre jól mutatja Edinburgh és Stockholm lakosságának összehasonlító vizsgálata, amelyből kiderült, hogy a szívinfarktus a svéddekhez viszonyítva 3-4-szer nagyobb arányban fordul elő a skótok között. Ennek okát a skótok kisebb fizikai aktivitásában látják (*Olsson, 1979*).

A modernizálódás hatását a testsúlygyarapodásra jól követhetjük a gyors gazdasági fejlődésű, korábban a természeti körülmények között élő népek vizsgálata során. A Csendes-óceán egyes szigetein, valamint Dél-Afrikában és az amerikai indiánok körében a gyors gazdasági fejlődés az elhízás előfordulásának jelentős mértékű fokozódásához vezetett. Így például az Arizónában 34-35 év között élő pima-indiánok közül a férfiak 55 %-a, a nők 89 %-a elhízott (*Bennett és mtsai, 1970*). Az elhízottak arányának növekedése az elmúlt évszázadhoz viszonyítva Angliában is megállapítható (*Montegriffo, 1975*). Az Egyesült Államokban az 1960-62, valamint az 1971-74 közötti évek adatainak összehasonlító vizsgálata az elhízás előfordulásának növekedését bizonyította (*Bray, 1979*).

A Német Szövetségi Köztársaságban 1933-1972 között vizsgálták a bonni és a düsseldorfi klinikák betegei között az elhízás előfordulását. A több mint 97 000 betegen végzett vizsgálat szerint az elhízás előfordulása 1935 előtt 10 %-os volt, amely 1958-re 2,5-szörös növekedést ért el, és ez a vizsgálat befejezésének időpontjáig nem változott (*Berger és mtsai, 1977*). A jelenség okát a fokozott tápanyagfelvétel mellett, főleg a fizikai aktivitás csökkenésében látják.

Hazánkban az elhízottak számát körülbelül 3 millióra becsülik (*Mosonyi 1966, Góth 1969, Rigó 1974*).

A cukorbetegség szűrése kapcsán az elhízás előfordulását a korábbi becsléseknek megfelelően észlelték (összefoglaló irodalom *Kerényi, 1979*), de longitudinális vizsgálatot a kísérő betegségek miatt gondozottak körében ez ideig nem végeztek.

Az elhízás kezelése nehéz feladatot jelent, és gyakran nem is eredményes. Ezért szükségesnek láttam annak a vizsgálatát, hogy a megelőző munkát milyen életkorban kell elkezdeni. *Hartz és Rimm (1980)* véleménye szerint az elhízás kialakulása szempontjából nincs kritikus időszak, vagyis az elhízás bármilyen életkorban kialakulhat. *Stark és mtsai (1981)* a huszonhat éves korukban túlsúlyos férfiak és nők között vizsgálták, hogy a populáció hány százaléka volt gyermekkorában elhízott. Eredményük szerint a vizsgált huszonhat éves férfiak közül mindössze 7 %, a nők közül 13 % volt elhízott

hétéves korában. Ez arra mutat, hogy nem a már gyermekkorukban elhízottak képezik a felnőttkori elhízott populáció nagyobb részét.

A gondozott populációt tízéves korcsoportokra bontva megállapítottuk, hogy a 21-30 éves korcsoportban nem volt elhízott, szemben az idősebb korcsoportokkal. Ez vetette fel annak a kérdését, hogy bizonyítható-e az a korábbi észlelés, mely szerint az elhízás kialakulása szempontjából veszélyes életkor a férfiak esetében a 30. év körül van.

Az elhízott betegek életkor szerint vizsgált megoszlása arra is mutat, hogy az elhízás kezelésének szükségessége a 41-50 éves korcsoportban különös súllyal jelentkezik.

Az elhízott, a normális súlyú és a sovány férfiak megoszlását vizsgálva az ötéves korcsoportokban megállapítottuk, hogy a 31-35 éves korcsoporttól kezdve az elhízás előfordulása az életkorral fokozatosan nőtt – a normális súlyúak előfordulási arányának rovására. Ezzel szemben a sovány férfiak aránya az életkorral gyakorlatilag azonos maradt.

A vizsgált tízéves időszakban a férfiak évi súlyátalaga jelentős mértékben nőtt. Annak vizsgálatára, hogy milyen korcsoportokra jellemző a testsúly növekedése, illetve melyik korcsoportban alakul ki az elhízás, retrospektív longitudinális vizsgálatokat végeztünk.

A vizsgálat időpontjában a 31-35 éves korcsoport testsúlyának átlaga az elmúlt tíz év során nem gyarapodott jelentős mértékben. Ezzel szemben a 36-40 éves korcsoportban észleltük – valamennyi korcsoport közül – a legkifejezettebb testsúlynövekedést. Ebben a korcsoportban még a normális súlyú gondozottak testsúlya is jelentősen nőtt, bár az elhízás határáig nem jutottak el. A vizsgált időszak elején a 26-30 éves korcsoportban kialakuló elhízás arra mutat, hogy a felnőttkori elhízás szempontjából veszélyes életkor a 30. életévet megelőző években állapíthatók meg. Így a prevenció szükségessége is ebben a korban jelentkezik, azonban sem a megelőző, sem a gyógyító tevékenységünk nem szorítkozhat az előbbi szakaszra, hiszen mind a 41-55, mind a 46-50 éves korcsoport testsúlya is jelentősen nőtt az előző tíz év alatt.

Az 51-55 éves korcsoportban a testsúlynövekedés nem volt szignifikáns mértékű, bár a korcsoport elhízott tagjainak súlyátlagos emelkedő tendenciát fejez ki.

Megfigyelésem tehát arra utal, hogy a férfiak felnőttkori elhízása kialakulásának lehetőségével a negyedik és az ötödik évtizedben is számolni kell.

További vizsgálatomban arra kívántam feleletet kapni, hogy a gondozásbavétel hogyan hat a gondozottak testsúlyára. Mind a kardiovaszkuláris, mind a mozgásszervi betegségek miatt gondozottak testsúlya a gondozásbavételt követő években növekvő tendenciát mutatott. A fekélybetegség és a cukorbetegség miatt gondozottak súlya viszont kedvezően alakult, mivel az előbbiek súlya gyarapodott, az utóbbiak testsúlya viszont csökkent. Ennek oka feltehetően – a megváltozott étrend mellett – a szénhidrát-anyagcsere tartós egyensúlya volt (Keen, 1975).

Annak vizsgálata, hogy a gondozás alapját képező betegségek előfordulása függ-e az életkortól és a testsúlytól, egyértelmű választ adott. A vizsgált betegségek előfordulási valószínűsége a várakozásnak megfelelően, az életkorral nőtt; ez a tény az elhízást kísérő betegségek korai felismerésének és kezelésének jelentőségére utal.

A testsúlynövekedés hasonlóan növelte a vizsgált betegségek előfordulásának valószínűségét (a fekélybetegség kivételével). Tehát a hazai populáció vizsgálata alapján nyert eredményeink megerősítik azokat a korábbi megfigyeléseket (Keen 1975, Kannel és Gordon 1975), amelyek szerint a cukorbetegség, a kardiovaszkuláris és a mozgásszervi betegségek nagyobb előfordulása várható elhízott populációban.

Az elhízottak között legnagyobb arányban a kardiovaszkuláris betegségek fordultak elő. Ezek között kiemelkedő helyet foglal el a hipertónia. Ennek kialakulása újabb ismereteink szerint (Kolanowski, 1981, Sims, 1981) az elhízással járó anyagcserezavarok következménye. A hipertónia hátterében levő elhízás kezelése azért is fontos, mert ezzel az elhízott hipertóniás betegek háromnegyed részében a vérnyomás is normalizálódik (Epstein, 1979).

A nem elhízott gondozottak között nagyobb számban előforduló emésztőszervi betegség megfelel az általánosan észlelt helyzetnek.

Érdekes, hogy előzetes feltételezésemmel ellentétben a mozgásszervi betegség miatt gondozottak között alig nagyobb az elhízás előfordulása. A diabetes mellitus viszont több mint ötszörös arányban van az elhízottak között a nem elhízott populációhoz viszonyítva. Mivel az elhízással járó felnőttkori diabetes közismerten javul a testsúly csökkenésével (*Magyar, 1979*) adataim alapján valószínű, hogy a vizsgált populáció gondozott cukorbetegjeink állapota is javulna a tervszerű testsúlycsökkentés után.

A neurosis kisebb előfordulásának magyarázata az elhízottak között további vizsgálatokat igényel.

Az elhízott populációban nem észleltem az arteriosclerosis obliterans előfordulását. Annak ellenére, hogy az elhízás zsíryanagcsere-zavarokkal jár (összefoglaló irodalom *Bray, 1979*) és az arteriosclerosis obliterans kialakulásában a lipidek metabolizmusa érintett — férfiak testsúlya és a claudicatio intermittens előfordulása között *negatív* korrelációt írtak le (*Kannel és Gordon, 1975*).

A gondozott populációban végül azt vizsgáltam, hogy melyek a leggyakoribb betegségek a testsúly függvényében. Az elhízott csoportban a negyedik, az ötödik és a hatodik évtizedben egyaránt legnagyobb arányban a kardiovaszkuláris betegség miatt álltak a betegek gondozás alatt (*13. táblázat*). A nem elhízott csoportban — a 31-50 életév között — leggyakrabban az emésztőszervi betegségek fordultak elő, de az 51-60 éves korcsoportban már a szívbetegségek és a hipertonia tapasztalható elsősorban. Eredményeim a kardiovaszkuláris betegségek jelentőségére mutatnak az elhízásban.

Vizsgálataim szerint az idült betegség miatt gondozott populációban az elhízás a kísérő betegségek gyakoriságával összefügg, továbbá az elhízás és a társuló betegségek kialakulásának prevenciója érdekében már a 30. életév előtt kell megelőző tevékenységet folytatni.

A gondozás során – a gondozás alapját képező betegség terápiája mellett – az elhízás megelőzésére, illetve kezelésére is törekedni kell a fennálló betegségek hatékonyabb gyógyítása érdekében.

Az elhízás gyakoriságát az idült májbetegségek között az általam vezetett belgyógyászati osztályra az 1978-80 között felvételt nyert betegek körében vizsgáltam. A májbetegség diagnózist a Menghini-féle percután biopszia után végzett hisztológia vizsgálat alapján állítottam fel.

Az elhízott májbetegek többsége a steatosis hepatis csoportba tartozott (14. ábra). A steatosis hepatis csoporton belül a betegek kétharmada elhízott volt. A többi kórformában (hepatitis chronica persistens, hepatitis chronica activa, cirrhosis hepatis, diffúz nem specifikus májártalom) az elhízás előfordulása nem volt nagyobb, illetve jellemző arányú.

Az elhízott májbetegek között a továbbiakban azt vizsgáltam, hogy az egyes enzimek aktivitása milyen arányban kóros. A legnagyobb arányban (77,3 %) a gamma-glutamyl transferase (gamma-GT) volt emelkedett. A kórosan emelkedett aspartat aminotransferase (GOT) és az alanin aminotransferase (GPT) már lényegesen kisebb arányban fordult elő. Az alkalikus phosphatase aktivitás az esetek 91,6 %-ában normális volt (15. ábra).

Eredményeim alapján ugyan nem vonható le következtetés a májbetegségek előfordulásáról az elhízottak körében, viszont egyértelmű, hogy anyagunkban az elhízott májbetegek között a steatosis hepatis a legnagyobb arányban előforduló kórkép. Az elhízás és a zsírmáj összefüggése ismert (Zelman, 1952), mégis ismételten szükséges hangsúlyozni, hogy az elhízott májbetegek között legnagyobb arányban előforduló steatosis hepatis miatt elhízásban, a májbetegség lehetőségére is gondolni kell. Ez a tény különösen azért fontos, mert újabban megismertük, hogy a steatosis hepatis egyes esetekben aktív kórformába mehet át (Halmy, 1981).

A kóros enzimértékek megoszlása az elhízott májbetegek körében arra mutat, hogy a fokozott tápanyagfogyasztás mellett az alkoholfogyasztás szerepe sem lehet elhanyagolható, hiszen a gamma-glutamyl transzferáz (gamma-GT) érzékeny jelzője az alkoholfogyasztás okozta májkárosodásnak (Dávid és mtsai, 1979).

3.2 Az állatkísérletek eredményei

3.2.1 A VMH neuronok roncsolásával előidézett elhízás

Mintegy 40 évvel ezelőtt közölte *Hetherington* és *Ranson* (1940), hogy a VMH elektrolitikus léziója a patkány elhízását hozza létre. Később kimutatták, hogy a VMH roncsolása más fajokban (egér, macska, kutya, majom) is hiperfágiához vezet (*Hoebel*, 1971). A laterális hypothalamus (LH) roncsolása viszont afagiát és adipsziát idéz elő (*Anand* és *Brobeck*, 1951).

Az emberi patológiából is ismert, hogy a mediális vagy a laterális hypothalamus betegsége elhízást (*Heldenberg* és *mtsai*, 1972, *Celesia* és *mtsai*, 1981), vagy kachexiát (*Kamalian* és *mtsai*, 1975) okozott. A táplálékfelvétel szabályozásának anatómiai alapjait további kutatások egészítették ki (összefoglaló közlemény: *Grossman* 1976, *Halmy* 1973).

A VMH lézió okozta elhízás mechanizmusának magyarázatára nemcsak az *idegsejtek* károsodása, hanem az afferens vagy átmenő *idegrostok* sérülésének lehetősége is szóba jött, mivel a VMH mögött, vagy a VMH és LH között végzett rostátmetszés is hiperfágiát okozott (*Grossman*, 1976). Mivel a VMH mag elektrolitikus roncsolásakor is jelentős kiterjedésű rostlézióval kell számolni, felvetődött annak a lehetősége, hogy a ventromediális mag idegsejtjeinek szerepe a táplálékfelvétel szabályozásában nem elsődleges.

A kérdés vizsgálatára a neurontesteket roncsoló neurotoxin – kainsav – segítségével a VMH neuronok szelektív roncsolását végeztük. Az eredetileg tengeri vörösmaszatból (*Digenea simplex*) izolált természetes szerves sav, a kainsav a központi idegrendszerbe mikroinjekcióban adva tartósan depolarizálja az idegsejteket (*Coye* és *mtsai*, 1978), és ezáltal fejt ki neurotoxikus hatást. Ennek létrejöttében döntően az játszik szerepet, hogy a kainsav a glutaminsavval – amely jelentős koncentrációban van a központi idegrendszerben – szerkezeti rokonságot mutat. A kain-

sav a gliasejtekre hatástalan, de meg kell említeni, hogy enyhe fokú rostléziót kainsav adása után is megfigyeltek (*Mason és Fibiger, 1979*).

Kísérletünkben a VMH neuronok kainsavval végzett szelektív roncsolásának hatását vizsgáltuk a testsúlygyarapodásra és aometriás zsírlerekódásra. A kainsav kétoldali mikroinjekciója a VMH-ba (1. módszerek: 2.23) nőstény patkányokon fokozta a testsúly növekedését.

A testsúlynövekedés mértéke a műtét után 4 héttel, 100 ng kainsav adására mintegy kétszeres, 200 ng adására háromszoros volt. A testsúlygyarapodáshoz hasonlóan a parametriális zsírszövet súlya is növekedett. (16. ábra).

A neurotoxin okozta elhízásban az endokrin szervek (hypophysis, mellékvese és ovarium) és az uterus súlya nem változott (*Halmy és mtsai, 1984*). Hisztológiai vizsgálatunk szerint a VMH-ban körülírt területen az elpusztult neuronok helyén gliózis lépett fel. A lézió kiterjedése a mag egy töredékére korlátozódott.

Megfigyelésünkkel összeegyeztethető eredményre jutottak *Sticker és mtsai (1978)*, akik a laterális hypothalamusba adott kainsavval afágiát és adipsziát idéztek elő, és az eredményt a laterális hypothalamusban lévő neuronok pusztulásával magyarázták.

A VMH neuronok közvetlen részvételét bizonyítja a táplálékfelvétel szabályozásában az is, hogy ezekben a neuronokban glukóz receptorokat mutattak ki. Glukóz elektroforetikus bevitele a VMH-ba fokozta a neuronok egysejt aktivitását, az inzulin viszont gátló hatásúnak bizonyult (*Oomura és mtsai, 1976*). A VMH neuronok jelentőségét az is bizonyítja, hogy közvetlen hatásuk van a szénhidrát és zsírsanyagcsere metabolikus (*Goldmann és mtsai, 1980*), illetve a hasnyálmirigy neuroendokrin szabályozásában (*Frohman, 1978*).

Vizsgálataink szerint a hypothalamus ventromediális magjának kis kiterjedésű roncsolása már elegendő volt a normálist meghaladó testsúlygyarapodáshoz és a foko-

zott zsírlakódáshoz. Mivel lényeges rostpusztulást a szövettani vizsgálataim nem mutattak ki, eredményeim megerősítik azt az elképzelést, mely szerint a VMH neuronok a táplálékfelvétel szabályozásának végső neuronális láncszemét képezik, és az afferens rostok csak moduláló szerepet játszanak.

3.22 *A noradrenalin szerepe a táplálékfelvétel szabályozásában*

A neurotranszmitterek és ezen belül a katecholaminok szerepe a táplálékfelvétel központi idegrendszeri szabályozásában az elmúlt évtizedekben előtérbe került.

Az eddigi irodalmi adatok szerint mindhárom katecholaminergiás rendszer (noradrenalin, adrenalin, dopamin) részt vesz a táplálékfelvétel szabályozásában. A hypothalamust két noradrenergiás rendszer látja el: 1. ventrális noradrenergiás köteg (VNAB, *Ungerstedt, 1971*), 2. Periventrikuláris noradrenergiás rendszer, amely a fasciculus longitudinális dorsalison keresztül, főleg a locus coeruleusból kap rostokat (*Lindvall és Björklund, 1974, Moore és Bloom, 1979*). Ezen utóbbi rostok beidegzik a n. periventriculárist és a hypothalamus dorsomedialis magját. A VNAB az A2, A5, A7 és a subcoerulearis areákból ered, a mediális előgyi kötegben fut és rostokat küld a hypothalamusba, valamint a preoptikus területre.

A NA szerepének vizsgálata a táplálékfelvétel szabályozásában *Grossman (1960)* kísérleteivel kezdődött, aki aránylag nagy dózisu, 1-5 μg noradrenalint adott a laterális hypothalamusba, és ez a jóllakott állatokon táplálkozást váltott ki. A NA táplálkozást kiváltó hatását a későbbiekben kisebb dózissal az anteromedialis hypothalamus területére lokalizálták és az alfa adrenergiás receptorok mediális szerepét hangsúlyozták (összefoglaló közlemény *Marshall, 1978*).

Leibovitz (1976) újabb elmélete értelmében a noradrenalinnak kettős hatása van a táplálékfelvételre. A NA a rostrális paraventriculáris és a mellső mediális hypothalamus területén stimulálja, a LH perifornikális részén pedig gátolja a táplálékfelvételt.

A NA gátló szerepére mutat *Ahlskog és Hoebel* (1973) adata, mely szerint a ventrális noradrenergias köteg roncsolása fokozott táplálékfelvételhez és testsúlynövekedéshez vezet. A NA táplálékfelvételt gátló hatásának ismerete ellenére korábban nem vizsgálták a NA anyagcserét a VMH- szindrómában.

Ezért kísérleteimben arra kívántam választ kapni, hogy a VMH roncsolás után kialakult elhízásban változik-e az épen maradt laterális hypothalamus (LH) NA anyagcseréje. A NA anyagcserét i.c.v. beadott jelzett NA eloszlása alapján vizsgáltuk (módszerek 2.24) (*Dávid és mtsai, 1977*).

180-200 g súlyú nőstény patkányokon a n. ventromediális hypothalamus kétoldali elektrolitikus roncsolása után a 14. napon $1 \mu\text{Ci } ^3\text{H}$ -noradrenalinot adtunk a jobb oldali agykamrába. A ^3H -NA beadása után 4 órával dekapitált állatok egyes agystruktúráiban meghatároztuk az endogén NA és a ^3H -NA koncentrációját, majd kiszámítottuk a specifikus aktivitást és a ^3H -NA metabolitok koncentrációját.

A VMH elektrolitikus roncsolása után a laterális hypothalamusban magasabb ^3H -NA koncentrációt mutattunk ki az endogén NA tartalmának csökkenése mellett. Így a NA specifikus aktivitás is magasabb volt. A NA metabolitok koncentrációjában nem észleltem változást. (17. ábra és 14. táblázat). A másik két régióban (középagy- híd és az előagy) a NA specifikus aktivitása és a metabolitok koncentrációja nem változott (15. táblázat).

Iversen és Glowinski (1966) adataiból ismert, hogy a jelzett NA i.c.v. beadása után mért NA specifikus aktivitásból következtetni lehet a „turnover rate”-re, vagyis az anyagcsere mértékére. Az *alacsony* ^3H -NA szöveti koncentráció a jelzett NA *fokozott* eltűnését jelenti a preszinaptikus vezikulákból és fordítva, a *magas* szöveti ^3H -NA szint *csökkent* NA anyagcserét tükröz. A neuron és a szinapszis NA anyagcseréjét vázlatosan a 18. ábra mutatja.

Mivel a vizsgált hypothalamus szövetben az elhízott állatokon magas NA specifikus aktivitást mértünk, ez arra enged következtetni, hogy a VMH léziót követő hiperfágia együtt jár a hypothalamus csökkent NA anyagcseréjével (*Halmy és mtsai, 1978*).

A hypothalamus *endogén* NA koncentrációját elhízott patkányokon alacsonyabbnak találtuk a kontrollokhöz képest. Ennek legvalószínűbb oka az, hogy a VMH lézió károsította a mediális hypothalamuson áthaladó noradrenergias rostokat.

Eredményeim szerint elhízott állatokon a VNAB ellátási területén csökkent a NA anyagcsere, viszont nem változott sem a dorzális NA köteg ellátási területén az előagyban, sem a lézió mögött lévő agyterületekben (középagyi híd).

Ez az eredmény jól összeegyeztethető azzal az elképzeléssel, mely szerint a noradrenergias rostoknak a laterális hypothalamusban táplálékfelvételt gátló szerepük van. Viszont nem dönthető el egyértelműen, hogy a kísérletemben észlelt NA anyagcsereváltozás a lézió okozta hiperfágiának és az ezt követő elhízásnak *oka* vagy *következménye*, vagyis a VMH elektrolitikus lézióját követő noradrenergias funkció csökkenés milyen mértékben játszhat szerepet a fokozott testsúlygyarapodás kialakulásában.

Ismert, hogy a bazális előagyi régiót és a hypothalamust a ventrális noradrenergias köteg idegzi be (*Ungerstedt, 1971, Jakobowitz és Palkovits, 1974, Palkovits és Jakobowitz, 1974*).

Ezért a továbbiakban azt vizsgáltam, hogy a VNAB szelektív roncsolása okoz-e fokozott testsúlygyarapodást. A ventrális noradrenergias köteget a mesencephalon ventrális segmentumában 6-hidroxidopaminnal (6-OHDA) roncsoltuk (19. ábra).

A 6-OHDA-nal kezelt állatok napi súlygyarapodásának átlaga jelentősen nagyobb volt, mint a kontroll csoport súlygyarapodása (20. ábra). Ez amellet szól, hogy a VMH lézióval előidézett elhízásban a LH csökkent NA funkciója részben oka lehet az elhízásnak, továbbá a kísérlet eredményei megerősítik azt az elképzelést, mely szerint a ventrális noradrenergias köteg gátolja a táplálékfelvételt (*Ahlskog és Hoebel 1973, Ahlskog, 1974*).

Összehasonlítva a 6-OHDA kezelés és a VMH elektrolitikus léziójának hatását a testsúlygyarapodásra megállapíthattam, hogy az elhízás a 6-OHDA kezelésre lényegesen kisebb mértékű volt (20. ábra).

Tekintettel arra, hogy a VMH léziót követő hiperfágia és elhízás lényegesen nagyobb fokú volt, mint amelyet a ventrális noradrenergias köteg kémiai roncsolásával elő tudunk idézni, feltételezhettük, hogy a hypothalamikus elhízásban a csökkent noradrenergias működés mellett más szabályozási mechanizmus is létezik.

3.23 *Egyes anorexigén anyagok hatásának vizsgálata*

Az elhízás kezelése elsősorban az energiafelvétel gátlásával lehetséges, mivel az elhízott szervezetben az energia leadásának fokozására csak ritkán van mód. A táplálékfelvétel tartós korlátozása az éhségérzet csökkentése nélkül alig eredményes; viszont étvágycsökkentők adására a teltségérzet már kisebb mennyiségű tápláléktól is kialakul, és az energialeadás útja megnyílik.

Az étvágycsökkentők közül elsőnek a feniletilamin származékokat használták fel az orvosi gyakorlatban, de mellékhatásaik miatt más kémiai szerkezetű anyagok vizsgálata is előtérbe került. Így előbb a szteroid hormonok szerepét vizsgálták, de ezek testsúlycsökkentő hatása nem bizonyult megfelelő mértékűnek. Ezzel szemben a triciklikus szerkezetű anyagok közül a mazindol terápiás szempontból is megfelelő étvágycsökkentőnek bizonyult. Az utóbbi években újabb anyagok anorexigén hatása is ígéretesnek mutatkozott. Ezek között figyelemreméltó a hazánkban felfedezett satietin (összefoglaló közlemény *Knoll, 1979*), valamint néhány gastrointestinális peptid.

Kezdeti vizsgálataimat a szteroid szerkezetű dehidroepiandrosteronnal végeztem, majd a katecholaminergias rendszerre ható anyagok közül a mazindol, a neuropeptidok sorából a cholecystokinin és C-terminális tetrapeptidje, valamint a szekretin és a pentagastrin hatását vizsgáltam a táplálkozási magatartásra és a táplálékfelvételre.

3.231 Dehidroepiandrosteron kezelés eredményei

Elektrolitikus VMH roncsolás után nőstény patkányokon vizsgáltam a súlygyarapodást és a táplálékfelvételt. A műtétet követő első négy napon át észlelt súlygyarapodás, illetve táplálékfelvétel vizsgálata alapján kiválasztottam azokat az állatokat, amelyek az álműtött csoporthoz képest elhíztak. Az elhízott állatok ezt követően 200 mikrogram/100 g DEA kezelésben részesültek, sc. majd a műtétet követő 15. és 24. nap között 500 mikrogram/100 g DEA-t kaptak. A kisebb dózisú DEA kezelés nem mérsékelte a további súlygyarapodást a kontroll csoporthoz képest. Ezzel szemben a nagyobb dózisú DEA jelentős mértékű testsúlycsökkenést okozott (21. ábra). A DEA kezelés a táplálékfelvételt is szignifikánsan csökkentette (22. ábra; *Halmy és Nyakas, 1975*).

Eredményeim szerint a DEA elhízott állatok súlygyarapodását jelentős mértékben fékezi. A jelenség arra utal, hogy a DEA-ból ösztrogénné alakuló hányad hatott az endokrin szervekre (*Harperl, 1969*), mivel ismeretes az ösztrogének anorexigén hatása (*Montemurro, 1971*).

A farmakológiai adagban adott DEA további vizsgálata során azt észleltem, hogy 80 mg DEA implantálását követően az adenohipofizisek súlya 3-4-szeres mértékben nőtt a vizsgált nőstény állatok több mint 70 %-ban. A megnagyobbodás a beültetést követő 30. és 60. nap között visszafejlődött. Az adenohipofizis súlyának alakulását ismételt implantálás nem módosította. Hím patkányok adenohipofizisének súlya a DEA implantálás után változatlan maradt. Hím, illetve nőstény kasztrált állatokon DEA kezelés után nem változott a hipofizis súlya (*Halmy és mtsai, 1971, Halmy és mtsai, 1974*).

Az adenohipofizisek prolaktin tartalma jelentősen nőtt (*Halmy és mtsai, 1975-a, 1975-b*). Az adenohipofizis szövettani vizsgálata nem mutatott adenómás elfajulást. A szöveti kép prolaktin sejtes hiperpláziának felelt meg (*Halmy és mtsai, 1976, Kurcz és mtsai, 1976*).

Eredményeimet értékelve megállapítottam, hogy a farmakológiai adatban adott dehidroepiandrosteron a nőstény patkányok adenohipofizisében nemhez kötött

reverzibilis prolaktin sejtes hiperpláziát idézett elő. A jelenség vizsgálata alapján tehát megállapítható, hogy a DEA nem alkalmazható a humán elhízás kezelésére.

3.232 A mazindol hatása a táplálkozási magatartásra

Vizsgálataim szerint (*Halmy és Farkas, 1982*) a mazindol az emberi elhízás kezelésére alkalmas anyagnak bizonyult. A hatásmechanizmus részletesebb megismerésére, valamint a mazindol által okozott táplálkozási magatartásban észlelhető változások megfigyelésére állatkísérleteket végeztem.

A mazindol i.p. beadása után 1 órával vizsgáltam (módszerek: 2.272) 24 órán át éheztetett hím patkányok táplálkozási és explorációs magatartását, valamint a táplálékfelvétel mértékét (módszerek: 2.26).

A mazindol dózistól függő mértékben megnyújtotta a táplálkozás latencia idejét, csökkentette a táplálkozási időt és a táplálékfelvételt, továbbá fokozta az állatok explorációs aktivitását (23. ábra). A *magatartási* paraméterekben már 0,625 mg/kg dózis is kimutatható változást mutatott. Ezzel szemben a *táplálékfelvételt* csak nagyobb dózis csökkentette. Az első 10 percben mért táplálékfelvétel már kisebb dózisban adott mazindolra is jelentősen csökkent. A táplálkozási idő csökkenéséből számított ED_{50} érték 0,72 mg/kg, az első 10 percben mért táplálékfelvétel alapján számított ED_{50} érték pedig 0,92 mg/kg volt (*Walter és mtsai, 1979*).

A mazindol anorexigén hatásának vizsgálatára az új környezetbe helyezett éheztetett állatok magatartási paramétereinek mérése, — beleértve az explorációs aktivitás mérését is — igen érzékeny módszernek bizonyult. A módszer az éhezési hajtóerőre épülő táplálkozási aktivitást ütközteti az új környezet által kiváltott tájékozódó aktivitással. Az eredményeim szerint a mazindol hatására a kétféle magatartás egyensúlyában eltolódás következett be, vagyis a táplálkozási aktivitás kárára az explorációs aktivitás fokozódott. (*Halmy és mtsai, 1980*).

Tekintettel a mazindol excitációs hatására, mely fokozott sztereotípiában nyilvánul meg (Gogerty és mtsai, 1975) – vizsgáltam a mazindol kezelés hatását az explorációs aktivitásra előzetesen ad libitum táplálkozó patkányokon. A jóllakott állatok explorációs aktivitását a mazindol csak lényegesen nagyobb dózisban (2,5 mg/kg) fokozta mint az éheztetett állatok tájékozódó magatartását (24. ábra). Tehát egy dózistartományon belül (0,625–1,25 mg/kg) a mazindol elsődlegesen a *táplálkozási* magatartásra hat és az explorációs aktivitás csak ennek következtében növekedik.

Gogerty és mtsai (1975) vizsgálata szerint az amfetamin típusú anyagokhoz hasonlóan a mazindol is csökkenti a patkányok egérölő aktivitását. A septum pellucidum roncsolás esetén nagyobb dózisú mazindol volt szükséges az egérölő magatartás csökkentéséhez. Ebből a jelenségből az az általánosan elfogadott következtetés származott, hogy a mazindol hatásmechanizmusában a septum pellucidum is szerepet játszik. Tekintettel arra, hogy az extrahypothalamikus struktúrák közül a septum szerepe a táplálékfelvétel mechanizmusában nem ítélt meg pontosan (Lorens és Kondo, 1969, Altman és Wishart, 1971), viszont a mazindol hatásmechanizmusában a septum szerepét felvetették – vizsgáltam a septumlézió hatását a táplálkozási magatartásra és mazindol anorexigén hatásának esetleges csökkenésére.

A septum elektrolitikus roncsolása (módszerek: 2.222), amely mind a mediális, mind a laterális septumot károsította hatástalan volt az állatok táplálkozási magatartásának paramétereire és a táplálékfelvételre.

A mazindol jelentősen csökkentette a táplálkozás latenciaidejét ($p < 0,01$), a táplálkozási időt, az explorációs aktivitást és az első 10 percben mért táplálékfelvételt mind a septumroncsolt, mind az álműtött állatokon.

A 10-60 perc között a táplálékfelvétel nem változott 1,5 mg/kg mazindol adása után sem (25. ábra).

A septumroncsolt, valamint az álműtött és kezelt csoportok a táplálkozási aktivitása és a táplálékfelvétele nem tér el egymástól. Tehát a septumlézió nem módosította a mazindol hatását egyik táplálkozási paraméterben sem.

A mazindol anorexigén hatását sem a mediális (26. ábra), sem a laterális septum kain-savval végzett roncsolása (módszerek: 2.23) nem módosította (27. ábra). A laterális septum léziója csupán az explorációs aktivitást növelte a nagyobb dózissal kezelt állatokon. Ez a jelenség valószínűleg független a mazindol anorexigén hatásától és a septumlézióknak az explorációs aktivitásra kifejtett hatásával magyarázható. A septumlézió hatására a 10-60 perces periódusban a táplálékfelvétel csökkent. Ez az adat arra utal, hogy a laterális septum szerepet játszhat a táplálékfelvétel hosszabb időtartamú szabályozási folyamatában.

Eredményeim arra mutatnak, hogy a mazindol anorexigén hatásmechanizmusában a septum nem játszik lényeges szerepet. Ugyanekkor az is megállapítható, hogy a septum akár elektrolitikus, akár kémiai roncsolása – jelen kísérleti körülmények között – lényegesen nem módosítja az éhező állat táplálkozási magatartását.

3.233 A mazindol hatása a hypothalamus noradrenalin anyagcseréjére

Az előzőkben ismertetett vizsgálatok direkt hypothalamikus hatás lehetőségét vetették fel.

A következő kísérletben a mazindol hatását vizsgáltam a mediális és laterális hypothalamus NA anyagcseréjére, valamint egyes extrahypothalamikus területek (locus coeruleus, hippocampus, nyúltvelő és híd) NA anyagcseréjére.

Krónikus kanül segítségével i.c.v. (módszerek: 2.24) $1 \mu\text{Ci } ^3\text{H-NA}$ -t adtam, majd 1 óra múlva 10-30 mg/kg mazindolt injiciáltam intraperitoneálisan.

A kontroll állatok oldószert kaptak. A mazindol beadása után az állatokat dekapitáltam és a következő egyterületeket metszettem ki: 1. mediális hypothalamus (eminenti a me-

diana, ventromediális, dorsomediális és arcuatus magvak), 2. Laterális hypothalamus (az anterior és a mediális hypothalamus magasságában), 3. hippocampus, 4. locus coeruleus (Segal és Kuczenski, 1974 technikájával), 5. a híd további része és a nyúltvelő. A jelzett NA extrakciója az egyes agyterületekből alumíniumoxiddal történt (módszerek: 2.24).

A mazindol kezelés után a vizsgált agyterületekben mért $^3\text{H-NA}$ koncentrációt a 28. ábra mutatja. A mazindol hatására csak a mediális hypothalamusban észleltem $^3\text{H-NA}$ csökkenést, mely csak a nagyobb dózis hatására volt jelentős mértékű. Sem a laterális hypothalamusban, sem a többi vizsgált agyterületben nem észleltem változást (29. ábra,) (Halmy és mtsai, 1982).

A mediális hypothalamusban talált alacsonyabb $^3\text{H-NA}$ koncentráció a jelzett NA fokozott eltűnésével magyarázható, mely viszont fokozott anyagcserére utal.

Eredményeink szerint a mazindol a vizsgált agyterületek közül a mediális hypothalamusban specifikus hatást fejthet ki az agyi NA anyagcserére. Ezen észlelt hatás megerősíti azt az elképzelést, mely szerint a mazindol közvetlenül hat a táplálékfelvétel hypothalamikus szabályozási folyamataira.

Ismert, hogy a mazindol jelentősen befolyásolja az agy katecholamin anyagcseréjét, elsősorban a neuronális újrafelvétel gátlása révén.

A kutatók egy része a noradrenalin mechanizmusra (Engstrom és mtsai, 1975, Garrattini 1975, Sugrue, 1977), más részük a dopaminergias rendszerre (Kruk és Zarrindast 1976, Heikkila és mtsai 1977) kifejtett hatást hangsúlyozzák. Az előbbit támasztja alá az a megfigyelés is, hogy a VNAB léziója után a mazindol anorexigén hatása jelentősen csökken (Samanin és mtsai, 1977). A dopamin szerepére utal az a megfigyelés, mely szerint nemcsak a béta adrenergias, hanem a dopaminergias blokkolók is csökkentik a hypothalamus perifornikális régiójában a mazindol anorexigén hatását (Leibowitz és Rossakis 1978). Ezen adatok is vizsgálatainkkal összhangban alátámasztják a hypothalamus CA anyagcseréjének jelentőségét a táplálékfelvétel szabályozásában és a mazindol közvetlen hypothalamikus hatására utalnak.

3.234 Gastrointestinalis peptidek hatásának vizsgálata a táplálékfelvétel szabályozására

A táplálékfelvétel szabályozásában a gastrointestinális hormonok szerepe az utóbbi években előtérbe került (Rehfeld, 1981). A peptidhormonok közül különösen a cholecystokinin (CCK) és a CCK C-terminális peptidjei kerültek a kutatások előtérébe.

A CCK és a C-terminális oktapeptid (CCK-8) csökkenti a táplálékfelvételt és jóllakottsággal járó magatartást eredményez kísérleti állatokon (Gibbs és mtsai 1973, Lorenz és mtsai 1979), és kisebb mértékű, de hasonló hatást mutattak ki emberen is (Goetz és Sturdevant 1975, Kissileff 1979). A CCK mind a CCK-8, sőt a C-terminális tetrapeptid (CCK-4) is megtalálható az agyszövetben és a perifériás idegekben (Rehfeld 1981; Geola és mtsai, 1981), valamint az emberi liquor cerebrospinalisban is (Rehfeld és Kruse-Larsen, 1978).

Mivel a CCK-4 megtalálható az emberi és az állati agyban és mint neurotranszmitter szerepet játszik a hasnyálmirigy endokrin működésében vizsgáltam, hogy a peptid rendelkezik-e táplálékfelvételt csökkentő hatással. Összehasonlításként a teljes CCK molekula, a szekretin és a pentagastrin hatását is tanulmányoztam a patkány táplálkozási magatartására és táplálékfelvételre.

12 órán át éheztetett állatokat új környezetben vizsgáltam (módszer: 2.273) 10 perccel a peptidek i.p. beadása után.

A cholecystokinin és C-terminális tetrapeptidjének intraperitoneális bevitele után a táplálkozás latenciaideje jelentősen megnyúlt (30. ábra). Mindkét peptid adása után a táplálkozási idő és a táplálékfelvétel mértéke dózistól függően csökkent (31. ábra). A táplálkozási aktivitás csökkenésével együtt járt az explorációs aktivitás fokozódása (30. ábra). (Halmy és mtsai, 1980).

A legkisebb hatásos dózis a CCK esetében 10 E/kg, a CCK-4 esetében pedig 0,1 μ mol/kg volt.

A *pentagastrin* – mely egy aminosavval nagyobb molekula mint a CCK-4 – $1 \mu\text{mol/kg}$ dózisban növelte a táplálkozás latenciaidejét és csökkentette a táplálkozási időt (32. ábra). Ezt a dózist a CCK-4 ekvimoláris legkisebb hatásos dóziséval $0,1 \mu\text{mol/kg}$ összehasonlítva azt állapítottuk meg, hogy a pentagastrin kevésbé volt hatásos mint a CCK-4. (Halmi és mtsai, 1982)

A pentagastrin kezelésre sem az első 10 percben, sem az ezt követő 50 percben nem észleltünk a táplálékfelvétel mértékében lényeges csökkenést (33. ábra).

A *secretin* 100 mikrogramm/kg dózisban sem növelte a táplálkozás latenciaidejét, nem csökkentette a táplálkozási időt, sőt a nagyobb dózis hatására a táplálkozási idő megnyúlt (34. ábra).

A táplálékfelvétel mértékét – hasonlóan a pentagastrinhez – a secretin kezelés sem módosította (35. ábra)

A kísérletek eredményei arra mutatnak, hogy éhező patkányokon a CCK-4 étvágy-csökkentő hatással rendelkezik. Jelen esetben is, akár csak a mazindol hatásának vizsgálatakor, az alkalmazott kísérleti körülmények között a CCK és a CCK-4 a táplálkozási aktivitás csökkenése mellett fokozta az explorációt a kontroll csoporthoz viszonyítva. Az explorációs aktivitás növekedése úgy fogható fel, mint az egyensúly eltolódása az explorációs és a táplálkozási aktivitás között. Ezt támasztja alá az a megfigyelés is, hogy a CCK peptidek a nem éheztetett kontroll állatokon inkább csökkentik az explorációs aktivitást, mivel központi idegrendszeri nyugtató hatásuk van (Zettler, 1980).

A CCK-4-nél egy aminosavval (glicin) nagyobb molekulájú pentagastrin kevésbé volt hatásos, mint a CCK-4. Ez azt mutatja, hogy az anorexigén hatás a C-terminálison elhelyezkedő 4 aminosavhoz kötött.

A CCK peptidekkel szemben a secretinnek nincs anorexigén hatása, sőt nagyobb dózisban még fokozta is a táplálkozás aktivitását. A korábbi vizsgálatok során a táplálko-

zási magatartásban nem találtak változást a secretin kezelést követően (*Glick és mtsai, 1971*).

A CCK peptidek hatásmechanizmusát illetően figyelemre méltóak azok a megfigyelések, amelyek azt bizonyítják, hogy ezek a peptidek lényegesen befolyásolják az agyi monoaminergiás anyagcserét, amely viszont a táplálékfelvétel szabályozását módosítja (*Fekete és mtsai 1980, 1981, Kádár és mtsai, 1981*).

Tekintettel arra, hogy az ópiát receptorok is szerepet játszanak a táplálékfelvétel szabályozásában (*Margules, 1980*) és a CCK típusú peptidek kötődnek ópiát receptorokhoz (*Zettler, 1979*), lehetséges, hogy a CCK peptidek táplálékfelvételt csökkentő hatásában az ópiát mechanizmus is szerepet játszhat.

3.3 Az elhízás klinikai vizsgálata

3.31 A szérum dopamin-beta-hidroxiáz szint elhízásban

Az elhízás a táplálékfelvétel és az energialeadás egyensúlyának a zavara. Így annak ellenére, hogy az elhízást számos kórok idézheti elő, végső soron vagy a szervezet energiaigényeit meghaladó táplálékfelvétel, vagy a megfelelő mértékű energialeadás hiánya hozza létre. A táplálékfelvétel és az energialeadás egyensúlyát a szervezet homeosztázisa érdekében számos tényező szabályozza. Az egyensúly fenntartásában a vegetatív idegrendszer játszik döntő szerepet, ezért a szimpatikus vagy a paraszimpatikus idegrendszer aktivitásának tartós megváltozása elhízáshoz vezethet.

A vegetatív idegrendszer irányítása szempontjából elsődleges jelentőségű központi idegrendszeri terület a *hypothalamus*. Ennek a károsodását követő elhízás már a múlt század közepétől ismert (*Mohr 1840, id. Bray és York, 1979*). Száz évvel később *Hetherington és Ranson, 1940*), a hypothalamus ventromediális magjának elektrolitikus roncsolásával idézett elő elhízást. Ezt követően ismerték fel a paraszimpatikus idegrendszer szerepét a hypothalamikus elhízásban. 1946-ban *Brooks és mtsai* a ventromediális mag roncsolásával kiváltott elhízásban a n. vagus átmetzését követően testsúlycsökkenést észleltek, bár az eredményt a gyomor motilitásának csökkenésére vezették vissza. *Ridley és Brooks (1965)* további vizsgálattal hypothalamikus elhízásban a gyomor volumenének növekedését, a sósav és a pepszin termelés fokozódását állapították meg. *Powley és Opsahl (1974)*, a hypothalamikus elhízásban szubdiafragmatikus vagotomiával az elhízás visszafejlődését idézték elő. *Sawchenko és mtsai (1977)* a n. vagus hasnyálmirigyhez vezető ágainak szelektív átmetzésével védte ki a VMH roncsolást követő elhízást. A vagotomia *Kral (1978)* javaslata óta bevonult a humán elhízás kezelési lehetőségei közé, tekintettel arra, hogy a vagotomia elhízásban kedvező hatású a gyomornedv elválasztásra, a hiperinzulinizmusra és a zsírrappozícióra. Végül az idegrendszeri eredetű inzulinszekréció fokozódását igazolták elhízásban (*Inoue és Bray, 1978*). Patkányon streptozotocinnal diabetes mellitust idéztek elő, a vesetok alá embrionális pankréaszt transzplantáltak, majd a hypothalamus ventromediális magját roncsolták. A kontroll csoporton csak VMH roncsolást végeztek és ezeknek az állatoknak a hasnyálmirigye változatlanul innervált maradt. A táplálékfelvétel, a súlygyarapo-

dás, az inzulin és a vércukorszint jelentősen kisebb volt az idegi összeköttetéstől megfosztott hasnyálmirigyű csoportban. *Ban* (1975) a szimpatikus idegrendszer központi idegrendszeri irányító központjaként a hypothalamus ventromediális magját jelölte meg. Ezt követően a szimpatikus idegrendszer számos funkciójának csökkenését ismertették hypothalamikus elhízásban. Így pl. VMH-roncsolt elhízott állatokon csökkent a nyálmirigyek súlya és a glukagon-szint (*Inoue és mtsai, 1977*), továbbá az éheztetett obes állatokon szimpatektomia után a zsírmobilizáció is módosult. (*Bray és Nishizawa, 1978*). Ezek alapján alkotta meg *Powley* (1977) a kefalikusfázis-elméletét és *Bray* (1983) az elhízás autonóm hipotézisét. Utóbbi az obesitas kialakulásában a fokozott paraszimpatikus és a csökkent szimpatikus aktivitásnak tulajdonít jelentőséget. A szimpatikus idegrendszer szerepéről az elhízás létrejöttében még nem alakult ki egységes vélemény (*Landsberg és Young, 1978; Bray 1983*), továbbá nem végeztek részletes klinikai vizsgálatokat a dopamint noradrenalinná átalakító enzim, a dopamin-béta-hidroxiláz (DBH) elhízásban játszott szerepével kapcsolatban sem. Mivel az ember egyedi DBH aktivitása az élet folyamán alig változik (*Weinshilboum, Axelrod, 1971a*) és valószínű, hogy a DBH-aktivitás az egyed szimpatikus idegrendszeri tónusát mutatja, célszerűnek láttam megvizsgálni, hogy a szérumban DBH-aktivitás jellemző értékű-e humán elhízásban, normotenzív, endokrinológiai betegségben nem szenvedő elhízott betegeken.

Külön kísérleti sorozatban megvizsgáltam azt a kérdést is, hogy a normotenzív és a hypertóniás elhízottak szérumban DBH aktivitása eltér-e lényegesen egymástól.

Eredmények

Az elhízott, normotenzív betegek DBH aktivitásának átlaga alacsonyabb mint a normális súlyú kontroll személyek enzimaktivitásának átlaga. Az alacsonyabb szérumban DBH-aktivitás mind az elhízott férfiak, mind az elhízott nők csoportjára jellemző volt. (16 táblázat, 35. ábra)

A szérumban DBH aktivitásban nem találtam különbséget az elhízott férfiak és az elhízott nők értékeinek összehasonlítása során ($t = 1,907$, n.sz.). Ezzel szemben a normális súlyú nők szérumban DBH aktivitása magasabb értékűnek bizonyult mint a normális súlyú férfiak enzimaktivitásának átlaga ($t=3,912$, $p < 0,001$).

Az elhízott betegek DBH aktivitásának alacsonyabb átlaga elméletileg úgy is kialakulhatott volna, hogy az elhízott betegek értékeinek többsége a normális aktivitás értéktartományába esik. Ezért megvizsgáltam az elhízott és a normális súlyú csoportok egyedi adatainak százalékos megoszlását az enzimaktivitás függvényében. A vizsgálat alapján megállapítottam, hogy az elhízottak értékeinek több mint 40 %-a megoszlási tartományuk alsó harmadába esik és egy érték sincs a normális tartomány felső felében. A kontroll csoport adatai a DBH megoszlásra jellemző asszimmetrikus (log-normális típusú) eloszlást mutattak. Tehát az adatok megoszlásának vizsgálata alátámasztotta azt a megállapítást, hogy a szérumban DBH aktivitása elhízásban alacsony (36. ábra).

A hypertóniás és normotenzív elhízott betegek enzimértékeinek összehasonlítása során nem találtam lényeges különbséget. Bár a hypertóniás elhízottak DBH aktivitásának átlagértéke a kontroll értékek átlagánál 18 %-kal magasabb volt, a különbség statisztikailag nem volt jelentős mértékű. Annak érdekében, hogy homogén populációt vizsgáljunk, a DBH-enzimaktivitást a fogyókúra alatt normotenzív endokrinológiai szempontból egészséges elhízottak savójából határoztam meg.

Értékelés

Vizsgálataim szerint az elhízott betegek szérumban DBH aktivitása egyértelműen alacsonyabb volt a normális súlyú kontroll csoporthoz képest. (Halmy és mtsai, 1982). Eredményeimet több experimentális vizsgálat is alátámasztja. Így pl. hypothalamikus obesitásban stresszhatásokra az elhízott állatok plazma DBH aktivitásának csökkent reaktivitását észlelték (Bray, 1983). Korábbi vizsgálatunk szerint experimentális elhízásban csökken a hypothalamus NA anyagcsereje (Dávid, Nyakas, Halmy, 1977).

További vizsgálatok is csökkent szimpatikus idegrendszeri aktivitást mutattak ki experimentális elhízásban, VMH roncsolást követően az NA turnover csökkenését észlelték a kísérleti állatok barna zsírszövetében, szívében és hasnyálmirigyében (*Vander-Tuig és mtsai, 1982*).

A szérum DBH szintet a szimpatikus idegrendszeri aktivitás jellemzésére ajánlották, tekintettel arra, hogy az enzim a CA-okénál lényegesen hosszabb felezési idejű (*Weinshilboum, 1979*). Humán vizsgálatokban előbb azt állapították meg, hogy a DBH a vérnyomásváltozással járó rövid időtartamú szimpatikus idegrendszeri változások követésére érzéketlen (*Horrwitz és mtsai, 1973*). Hasonló megállapításra jutottak inzulinnal kiváltott hipoglikémiát kísérő szimpatikus idegrendszeri tünetegyüttes során (*Nisula és Stolk, 1978*). Koplalással előidézett tartósan fennálló hipoglikémia alatt viszont a DBH szint átmeneti csökkenése volt észlelhető (*Halmy, Nyakas, 1983-a*). Bár ismertettek tartós stresszhatásra létrejövő DBH szint emelkedést is, azonban *Hörtnagl és mtsai, (1978)* adatai szerint a humán betegségeket (pl. koponyatrauma, tetanus) kísérő tartós szimpatikus idegrendszeri túlműködéssel járó állapotokban a plazma DBH-aktivitás nem alkalmas paraméter a szimpatoadrenális aktivitás mérésére. A fokozott idegrendszeri működést a szérumban az enzimaktivitás átmeneti fokozódása kíséri, amely néhány nap múlva – a változatlan klinikai tünetek és magasabb CA szintek ellenére – lényegesen csökken, feltehetően a szimpatikus idegrendszeri végkészülékekben rendelkezésre álló enzimkészletek kiürülése miatt. Nem is várható, hogy az idegsejtek-ből exocytózissal hirtelen kibocsátott enzimmolekulák lényegesen megváltoztassák a szérum DBH szintet, hiszen a kibocsátott enzim mennyisége a keringésbe levő hányadhoz képest igen csekély. A gyors ütemű változásokkal szemben azonban a néhány hetes vagy hónapos szimpatikus idegrendszeri aktivitás kifejezésére a szérum DBH szint *Stone (1974)* véleménye szerint alkalmas lehet.

Stolk és mtsai (1980) szerint nincs kapcsolat a szérum DBH és a megváltozott szimpatikus idegrendszeri aktivitás között depresszió vagy kimerültség állapotában. Ezzel szemben hereditár idegrendszeri kórképekben a szérum dopamin-béta-hidroxiáz

aktivitás egyértelmű változásait írták le. Familiáris dysautónomiában a szérumból (Weinshilbourn, Axelrod, 1971-b) Családi előfordulású schizopheniában hazai (Bagdy, Arató, 1983) és külföldi (Baron és mtsai, 1980) szerzők szerint, továbbá Down-syndromában (Wetterberg és mtsai, 1972) szintén alacsony a DBH szint. Autószomális domináns torziós dystoniában viszont magasabb szérumszinteket találtak (Wooten és mtsai, 1973).

A szérumból DBH-aktivitást nemek szerint vizsgálva, a normális súlyú populációban a nők enzimaktivitása magasabbnak bizonyult. Stolk és mtsai (1980) hasonló eredményeket közöltek. Az elhízott nők és férfiak DBH aktivitásában a különbség nem volt jelentős mértékű. Lehetséges, hogy az obesitásra jellemző alacsony értékek miatt ez a különbség nehezen állapítható meg. A DBH-aktivitásban észlelhető nemi különbségeket patkányokon is vizsgálták és a két nemben eltérő öröklődési módot mutattak ki (Stolk és mtsai, 1979).

A humán szérumból DBH-aktivitás széles értékhatárok között található. A DBH szintekben észlelhető egyéni különbség az esetek többségében nyilvánvalóan genetikai eredetű (Weinshilbourn, 1979). Ikervizsgálatok (Ross és mtsai, 1973) a DBH egyértelmű öröklődését igazolták. Gershon és mtsai (1980) összegezve az addig ismert genetikai adatokat, megállapították, hogy a DBH autószomális kodomináns transzmisszióval öröklődik (56 %) egyetlen autószomális gén lokuszon.

A szérumból DBH szintet legnagyobb mértékben annak lebomlása, a metabolikus clearance rátája határozza meg. Lehetséges, hogy a DBH-értékek között észlelhető hereditár különbségek az enzim lebomlásából adódnak (Stolk és mtsai, 1980).

A vizsgált elhízott betegek szérumból egyértelműen alacsony DBH-aktivitást állapítottam meg. Eredményeim megfelelnek az elhízás autonóm hipotézisének (Bray, 1983). Véleményem szerint az alacsony szérumból DBH-aktivitás kifejezi a

csökkent szimpatikus idegrendszeri tónust elhízásban. Az aktuális vegetatív idegrendszeri aktivitással szemben a tónus feltehetően genetikusan adott, az egyed egész életében változatlan és a szervezet vegetatív idegrendszerének jellegét meghatározó tulajdonság. Így eredményeim arra utalnak, hogy a vegetatív idegrendszer szabályozási zavara az elhízás pathomechanizmusában jelentős tényező. Lehetséges az is, hogy a genetikusan determinált DBH-aktivitás, az egyed életének már az elhízás előtti szakaszában annak kialakulására öröklött hajlamot fejez ki.

Mivel hypertóniában a szimpatikus idegrendszer működési zavara patogenetikai tényező lehet, többen vizsgálták a hypertónia és a szérumban mért DBH-aktivitás közötti összefüggést. A kezdeti eredményekkel ellentétben a szerzők többsége nem talált összefüggést a hypertónia és a DBH-aktivitás között (*Mjos és mtsai, 1977*). Az adatok között meglevő ellentmondás valószínű oka az, hogy a szérumban mért DBH-aktivitás átmenetileg fokozódik a vérnyomás ingadozása idején. Megfigyelésem alapján megállapítottam, hogy nincs lényeges különbség az elhízott hypertóniás és az elhízott normotenzív betegek szérumban mért DBH aktivitása között.

3.32 *A szérum-epesav koncentrációjának vizsgálata elhízásban*

Az epesavak koleszterinből keletkeznek és a zsírfelszívódásban betöltött szerepükön kívül a koleszterin-képződést is szabályozzák. (*Miettinen*, 1968).

Annak ellenére, hogy a koleszterin-anyagcsere az elhízásban fokozott mértékű, a vele összefüggő szérumepesav-koncentrációt ezideig nem vizsgálták. Ezért a továbbiakban arra kívántam választ kapni, hogy az elhízás hatására változik-e az epesavak szérumszintje. A vizsgálatokat 13 elhízott betegen végeztem. Az előzetes kórházi vizsgálatok során az epe- és a májbetegségek fennállását kizártam. A vizsgált betegek életkora 26-52 év között volt. A betegek testsúlya az ideális testsúlyt – minden esetben – legalább 30 %-kal meghaladta. A szérum-epesav meghatározását *Fehér és mtsai* (1973) módszerével végeztem (módszerek 2.32). A májban keletkezett *primer* epesavakon (kenodeoxikólsav, kólsav) kívül az utóbbiból keletkező *másodlagos* epesavat – a deoxikólsavat – is meghatároztam.

Az elhízott betegek szérum-kólsav szintje jelentősen magasabb volt mint a kontroll személyek kólsav értékeinek átlaga. A másik vizsgált epesav a kenodeoxikólsav esetében is az elhízott betegek szérumában az epesav koncentráció mintegy kétszerese volt a kontrollszemélyek értékeinek. A kólsavból keletkező másodlagos epesav – a deoxikólsav – szérumszintjének átlaga is jelentősen magasabbnak bizonyult az elhízott betegek csoportjában (*17. táblázat*, *37. ábra*).

Az egyes epesavértékek megoszlását vizsgálva az elhízott és a kontroll csoportban azt találtam, hogy az elhízottak mindhárom vizsgált epesava, főleg a nagyobb számértékű intervallumokban fordul elő (*38. ábra*).

Az elsődleges epesavak, a *kenodeoxikólsav* és a *kólsav* – a májban közös előanyagukból – a koleszterinből keletkeznek. Az első intermedier reakció során a 7-alfa-hydroxiláz hatásra 7-alfa-hydroxikoleszterin keletkezik, majd izomeráció útján az A gyűrűben 4-én-3-eton csoport jön létre. Ezt követően a *két primer epesav szintézise különválnak*:

– a kenodeoxi kólsav – az A gyűrű redukcióját követően – a molekula oldallán-
cának lehasadása és karbonsav kialakulása útján keletkezik;

– a kólsav 12-alfa-hidroxiláció útján jön létre.

A másodlagos epesavakat a bél baktériumflórája termeli az elsődleges epesavak-
ból. A kólsavból deoxi kólsav, a kenodeoxikólsavból a kisebb mennyiségű litokól-
sav keletkezik.

Mivel elhízásban a koleszterinszintézis fokozódik (*Smith és mtsai, 1977*) érthető,
hogy az elhízottak epéjében a koleszterin moláris koncentrációja nagyobb mint
a normális súlyú személyek epéjében. (*Grundy és mtsai, 1974*). Az a megfigyelés,
amely szerint elhízottak között az epekőbetegség előfordulása háromszor gyakoribb
(*Tucker és mtsai, 1982*) azzal magyarázható, hogy a hólyagepe koleszterinnel túl-
telített (*Mabee és mtsai, 1976, Madura és mtsai, 1979*).

Az elhízott betegek szérumában mindhárom epesav koncentrációja jelentősen
nagyobb volt mint a hasonló korú és normális súlyú személyek egyes epesavainak
szérumszintje (*Halmy és mtsai, 1982-a*) Ez a megfigyelés összhangban van *Mok és*
mtsai, 1979) adataival, amely szerint az elhízottak epéjében az epesavak nagyobb
mennyiségben találhatóak. A szérum-epesav tartalmának emelkedése egyben arra is
utal, hogy az elhízottak vékonybeléből a zsírok könnyebben szívódhatnak fel, mint
a normális súlyú emberek esetében, mivel a nagyobb mennyiségű epesav a zsírok
jobb emulgeálását – és így feltételezhetően fokozott mértékű felszívódását – is se-
gíti. Lehetséges, hogy a csökkent energiabevitel ellenére meglévő elhízás fennmara-
dásában ez a mechanizmus is szerepet játszhat.

3.33 *A dehidroepiandrosteron és a dehidroepiandrosteron-szulfát anyagcsere vizsgálata elhízásban*

A mellékvesekéreg-eredetű androgének termelése és anyagcseréjük vizsgálata elhízásban több megoldatlan kérdést tartalmaz. Korábban ezekre az anyagcsere-folyamatokra a plazmaszintek és a vizeletben ürülő metabolitok mennyisége alapján következtettek. *Sonka és Gregorova* (1962), továbbá *Koref és mtsai* (1964) csökkent dehidroepiandrosteron ürítést észleltek elhízásban. Kiterjedtebb és érzékenyebb módszerrel végzett vizsgálataim szerint viszont a vizelet dehidroepiandrosteron koncentrációja nem tér el a normális súlyú személyek értékeitől (*Halmy, 1971*). Ezzel szemben a mellékvesekéreg-eredetű androgén metabolitok közül az androszteron-glukuronát (AG) fokozott ürülését állapítottam meg (*Halmy, 1971*). Ez a jelenség nemcsak nyugalmi körülmények között volt észlelhető, hanem az AG a farmakológiai dózisban adott dehidroepiandrosteron-szulfát adása után is nagyobb mennyiségben ürült.

Mivel az eddig alkalmazott módszerekkel nem lehetett eldönteni, hogy a mellékvesekéreg-androgének normálistól eltérő ürülése elhízásban melyik hormon – a D vagy a DS – anyagcseréjének módosulásából adódik a dehidroepiandrosteron és a dehidroepiandrosteron-szulfát intermedier anyagcseréjét a továbbiakban izotóp-kinetikai módszerrel vizsgáltam. A kis mennyiségben beadott jelzett szteroid az endokrin szabályozási folyamatokat nem módosítja és így a vizeletben ürülő specifikus metabolitok fajlagos aktivitásának megállapításával, vagy a perifériás vérben levő izotóp-koncentráció mérésével a vizsgált hormonok anyagcseréjéről pontosabb képet kaphatunk.

Vizsgálataimat kétféle izotóppal jelzett szteroidokkal – ^{14}C -D és ^3H -DS – végeztem. Ezt indokolta, hogy a mellékvesekéreg dehidroepiandrosteront és dehidroepiandrosteron-szulfátot egyaránt termel és a két hormon a továbbiakban egymásba átalakul. Anyagcseréjük eltérő, a D specifikus metabolitja a dehidroepiandrosteron-glukuronát (DG), a dehidroepiandrosteron-szulfát (DS) viszont

változatlan formában hagyja el a szervezetet, tehát a DS specifikus „metabolit”. Így termelésüket és intermedier anyagcseréjüket a két különböző izotópatomot tartalmazó nyomjelző D és DS egyidejű injekciója után, két kompartment analízissel vizsgáltam. (Lásd: Módszerek: 2.3).

Eredmények

3.331 A dehidroepiandroszteron-szulfát és a dehidroepiandroszteron-glukuronát kumulatív specifikus aktivitásának vizsgálata

A vizsgálatot annak megállapítására végeztem, hogy a D és a DS specifikus metabolitjainak ürülése elhízásban megváltozik-e?

A meghatározás — [$7\alpha^3\text{H}$] DS és [$4\text{-}^{14}\text{C}$] D iv. beadását követően — a három napon át gyűjtött vizelet összemennyiségéből történt. Az elhízott betegek vizeletében a ^3H -DS kumulatív specifikus aktivitása *nagyobb volt* mint a ^3H -DG kumulatív specifikus aktivitása (18. táblázat). Az elhízott és a kontroll személyek ^3H -DS aktivitása között nem állapítható meg lényeges különbség, de az elhízottak ^3H -DG *metabolit aktivitása az egészséges kontrollok értékéhez képest kisebb volt.*

Az elhízott betegek a [$4\text{-}^{14}\text{C}$] D metabolitjainak — a ^{14}C -DS-nek és a ^{14}C -DG-nek — kumulatív specifikus aktivitása alacsonyabb volt mint a normális súlyú kontrollok ^{14}C -DS és ^{14}C -DG aktivitása. A különbség különösen a ^{14}C -DG esetében nyilvánult meg.

Igy a DG kumulatív specifikus aktivitásának mérése *alapján megállapíthattam, hogy a D specifikus anyagcsere terméke kisebb mennyiségben ürül az elhízottak vizeletében.*

3.332 A [$4\text{-}^{14}\text{C}$] és a [$7\alpha\text{-}^3\text{H}$] DS radioaktivitásának megjelenése a vizelet-metabolitokban

A ^3H -DS és a ^{14}C -DG metabolitok kumulatív specifikus aktivitásának vizsgálata arra hívta fel a figyelmet, hogy míg a DS eredetű ^3H -DS kumulatív specifikus aktivitása nem tért el a vizsgált csoportok között, addig a D eredetű ^{14}C -DG értéke az elhízottak csoportjában kisebb volt. Ebből két lehetőség következhet: D glanduláris szekréciója kisebb elhízásban, vagy a metabolizmusa más irányban erőteljesebb lehet. Ezért a továbbiakban azt vizsgáltam, hogy a beadott D-hoz és DS-hez kötött izotóp dózis milyen arányban nyerhető vissza a betegek vizeletéből, továbbá milyen mértékű az egyes metabolitok ürülése?

A [$4\text{-}^{14}\text{D}$] D és a [$7\alpha\text{-}^3\text{H}$] DS egyidejű beadása után a ^{14}C visszanyerés átlaga kisebb (6,29 %) volt az elhízottak vizeletében mint a kontrollok (17,53 %) vizeletében. A különbség tendenciája valamennyi metabolit esetében valószínű (19. táblázat, 39. ábra). Az elhízottak ^{14}C metabolitjai közel azonosan alacsony értékűek.

A ^3H visszanyerés átlaga az elhízott és a kontroll csoportban gyakorlatilag azonos volt, vagyis az izotóp dózis 37,98 %-ának, illetve 36,10 %-ának felelt meg.

A ^3H metabolitok dózis-százalékának nagysága az elhízott csoportban a következő sorrendet alkotta.

$$\text{AG} > \text{EG} > \text{DS} > \text{AS} \sim \text{ES}$$

Ezzel szemben a kontroll csoport értékei között a következő sorrend jött létre:

$$\text{EG} > \text{AG} > \text{DS} > \text{ES} > \text{AS}$$

A [$7\alpha\text{-}^3\text{H}$] DS eredetű metabolitok közül az AG-hoz kötött radioaktivitás nagyobb volt az elhízottak mint a kontroll személyek vizeletében. A ^3H -DS

eredetű metabolitok közül ez a metabolit ürült a legnagyobb mennyiségben. Az AG értéken kívül az elhízottak csoportjában a ^3H -DS eredetű metabolitokhoz kötött ^3H aktivitás egyik metabolit esetében sem volt nagyobb, mint a normális súlyú személyek vizelet metabolitjainak ^3H aktivitása (39. ábra, 20. táblázat).

A radioaktivitás ürülésének dinamikáját elemezve a vizsgálat első napján mintegy 60 %-os, a második napján kb. 30 %-os és az utolsó napon kevesebb mint 10 %-os aktivitás volt mérhető. Az elhízottak ^3H glukuronát metabolitjai közül az AG és az EG ürült az első napon a legnagyobb mennyiségben a következő két napon mért értékhez képest. Az AG első napi ürülése a kontroll személyek azonos időben megállapítható AG ürítésének mennyiségét is meghaladta.

A szulfát metabolitok ürülése lassúbb ütemű. Közülük csak a [7α ^3H] DS eredetű DS ürült nagyobb mennyiségben a vizsgálat első napján, bár a másik két szulfát metabolit (AS, ES) össz mennyisége is kevés volt. A [7α ^3H] DS eredetű DS első napi ürülése lényegesen nem tért el az elhízott és a kontroll csoportban.

A beadott ^{14}C százalékos visszanyerése igen alacsony volt az elhízottak esetében. A jelenség oka nem a lassú metabolizmus volt, hanem az, hogy a metabolitok a vizeletben csak kis mennyiségben jelentek meg.

Összegezve a kettős izotóp jelzéssel végzett és metabolitokhoz kötött visszanyerési vizsgálat eredményét megállapíthattam, hogy az elhízottak D eredetű metabolitjai igen kis mennyiségben ürültek a vizelettel az egészséges kontrollok értékeihez, valamint az elhízottak DS eredetű metabolitokjaihoz képest.

3.333 A vizelet ^3H -DS és ^{14}C -DS specifikus aktivitásának meghatározása

A ^{14}C -D és a ^3H -DS eredetű DS ürülésének dinamikáját a metabolitok specifikus aktivitásának mérésével vizsgáltam.

A ^{14}C -D metabolitjaként meghatározott ^{14}C -DS specifikus aktivitása mindhárom elhízott beteg esetében alacsonyabb volt a kontrollok értékeinél, amely a beadott ^{14}C kismértékű ürülésére mutat. (40. ábra).

A ^3H -DS specifikus aktivitása a kontroll értékekhez hasonló volt az elhízott betegek vizeletében. Csak a vizsgálat második és harmadik napján észleltem a kontrollokhoz képest kissé alacsonyabb aktivitást, vagyis az elhízottak gyorsabban ürítették a ^3H -DS „metabolitot”.

3.334 A D és DS szekréciós és produkciós rátái

Az eddig ismertett vizsgálatok eredményei szerint a ^{14}C -D eredetű metabolitok lényegesen kisebb mennyiségben ürültek az elhízott nők vizeletében, szemben a ^3H -DS eredetű metabolitokkal. Ezen adatok alapján nem kaptam arra választ, hogy a vizeletben ürülő metabolitok mennyisége és arányai összefüggenek-e a mellékvesekéreg-eredetű androgének szekréciójával és produkciójával. Ezek az androgén-hormonok intermedier anyagcseréjük során egymásra átalakulnak, a különböző szövetekbe felvételt nyerhetnek, több közös végtermék alakjában ürülhetnek; így a metabolitok csökkent mennyiségű ürülése elméletileg csökkent, normális vagy fokozott szekréciót is fedhet. Ezért a hormonpár szekréciójának, illetve produkciójának meghatározására a szekréciós és produkciós ráta mérése látszott alkalmasnak.

Az elhízott betegek *D* szekréciós rátája, vagyis a mellékvesekéreg-eredetű szekréció SR_D mintegy tízszer nagyobb volt (74 mg) a normális értéknél (7,33) szemben a korábbi feltételezésekkel. Ennek következtében az egész szervezet összhormontermelése – a *produkciós ráta* – is igen nagy (84 mg). (21. táblázat, 41. ábra)

A *DS* szekréciós és produkciós rátájában nem észleltem különbséget az egészséges személyek és az elhízottak értékei között (21. táblázat, 41. ábra)

3.335 A hormonpár átalakulásának vizsgálata

A két hormon átalakulásának mértékét az interkonverziós faktorok alapján ismerhetjük meg. Az elhízottak DS-D konverziós faktora megközelítőleg normális értékű, viszont a DDS kisebb a normálisnál, amely arra utal, hogy a $D \longrightarrow DS$ átalakulás gátolt (41. ábra, 21. táblázat).

3.336 A D és a DS eloszlása és metabolikus clearance rátája elhízásban

Ezt követően arra kívántam választ kapni, hogy milyen nagyságú eloszlási terek jellemzik a D-t és a DS-t elhízásban, továbbá eltérő-e a két hormon irreverzibilis metabolizmusa elhízásban?

A $[7 \alpha \text{ } ^3\text{H}]$ DS és a $[4\text{-}^{14}\text{C}]$ beadása után 30 perccel a beadott $[4\text{-}^{14}\text{C}]$ aktivitásának 1 % alatt levő mennyiségét lehetett csak kimutatni a vizsgált személyek plazmájából (22. táblázat).

A DS eltűnése a D eliminációjához képest lassú, de az elhízottak plazmájából mért DS elimináció is a kontroll személyekhez képest gyorsabb volt.

A két hormon *eloszlási tereinek* meghatározása az eltűnési görbék adatai alapján történt. A D és a DS belső eloszlási terét (V_1) a máj és az extracelluláris tér alkotja, a külső eloszlási teret (V_2) azok a szövetek képezik, amelyek elsődlegesen nem vesznek részt a két szteroid hormon anyagcseréjében. Mindkét hormon *belső eloszlási tere* – várható módon – a kövérek esetében kissé nagyobb (D:50 l, DS: 8 liter) mint a normális súlyú személyeké (D 15,9 liter, DS: 2,6 liter). A DS külső eloszlási tere megközelítőleg normális nagyságú, ezzel szemben a D külső eloszlási tere közel egy nagyságrenddel nagyobb (469 liter) *elhízásban*. (23. táblázat, 42. ábra).

A *metabolikus clearance ráta* a DS esetében mintegy ötszörös értékkel nagyobb elhízásban, az MCR_D viszont nem érte el a normális súlyú kontrollok értékének

a kétszeresét. (42. ábra, 23. táblázat). A hormonpár anyagcseréjét elhízásban összefoglalva a 43. ábra mutatja be.

Értékelés

Vizsgálataim a mellékvesekéreg-eredetű androgének termelésének és intermedier anyagcseréjének sajátos változásait igazolják elhízásban. A kettős izotópjelzéssel végzett kinetikus módszer lehetővé tette, hogy a D és a DS anyagcseréjét külön vizsgáljam (Fehér és Halmy, 1971). Így megállapíthattam, hogy a D szekréció és produkció fokozott mértékű (Halmy és Fehér 1971), annak ellenére, hogy a korábbi vizsgálatok során a D csökkent ürülését észlelték. (Sonka és Gregorova, 1962)

Zumoff és mtsai (1971) szerint az androgén-hormonok csökkent ürítése egyes kórképekben a különböző betegségek aspecifikus következményeként jött létre. Mivel vizsgálataim során a hormonszekréciót nem határozta meg, következtetésem nem lehet egyértelműen elfogadni.

Korábbi munkámban a 17-ketosteroid frakciók közül az androszteron fokozott ürülését állapítottam meg, amely főleg glukuronát-észter formájában ürült elhízásban. (Halmy 1971). Ezt a korábban kapott eredményt az előzőekben ismertetett izotóp-kinetikai vizsgálataim is alátámasztották; nevezetesen a vizeletben legnagyobb mennyiségben az AG ürült (Halmy és Fehér, 1976).

A D jelentősen nagyobb szekréciós rátája a szervezet adaptációja lehet a megnövekedett testtömeghez, amint erre korábbi vizsgálataim is utalnak. (Halmy, 1971).

Ez a fokozott szekréció az eddig végzett meghatározásokkal feltehetően azért nem volt kimutatható, mert a D gyors eliminációja relatíve alacsony szérumszintet hozhatott létre, továbbá a D metabolitjai a vizeletben is csak kis mennyiségben jelenhetnek meg, mivel a hormon a szervezeten belül marad, a külső térben. (Fehér és Halmy, 1975-a).

Az elhízottak DS szekréciója, produkciója nem tért el lényegesen a kontroll személyek adataitól. Ez összefügghet azzal a korábban már megismert ténnyel, hogy a DS elsősorban mint a D tartalék-hormonpárja fogható fel. Figyelemre méltó azonban, hogy elhízásban irreverzibilis lebomlásának az iránya megváltozik, és a DS AG-tá átalakulva ürül. Ez feltehetően a fokozott 5-alfa redukáz enzimtevékenység következménye.

A D és a DS biológiai jelentősége még alig ismert, bár kiterjedt hazai vizsgálatok is foglalkoztak szerepükkel, élettani és kóros körülmények között. (*Julesz és mtsai*, 1971, *Faredin* 1975, *Halmy* 1971, *Fehér* 1966, *Holló* 1970, *Koó és mtsai*, 1983, *Földes és mtsai* 1983)

A hormonpár szerepének megismerését ezideig többek között az a körülmény is nehezítette, hogy anyagcseréjük vizsgálata csak bonyolult szteroid-analitikai és radiokémiai, valamint számítási módszerekkel követhető. (*Gurpid és mtsai*, 1963) *Fehér és Halmy*, 1974).

Ezért az egyes közlemények csak néhány beteg vizsgálata alapján kialakult véleményeket ismertetnek.

Loras és Migeon (1966), továbbá *Saez és mtsai* (1971) mellékvesekéreg-tumor esetében követték izotóp módszerrel a D anyagcserét. *Hendrikx és mtsai* (1966) egy elhízott nőbeteg éhezése idején vizsgálták a DS anyagcseréjét és a produkciós, valamint a metabolikus clearance ráta csökkenését állapították meg. Később *Shao és mtsai* (1970) hipertóniás betegeken magasabb D és DS szekréciós rátát mértek.

Izotóp vizsgálataim szerint a D fokozott glanduláris szekrécióját nem követi fokozott D \longrightarrow DS átalakulás, amelyből a D receptorok sajátos szerepére lehet következtetni. (*Halmy és mtsai*, 1973), továbbá nem észlelhető a vizeletben ^{14}C -D metabolitok fajlagos aktivitásának, illetve az anyagcsere clearance rátának növekedése sem.

Ezzel szemben a D anyagcserében eddigi ismereteink szerint elsődleges szerepet nem játszó külső eloszlási tér elhízásban – nem várt módon – jelentős mértékben nagyobbak bizonyult mint az egészséges kontrollok esetében. (*Fehér és Halmy 1975-b.*) Valamely vizsgált anyag belső és külső terének összege nem lehet nagyobb az öszviztérnél abban az esetben, ha az anyag belső térben levő koncentrációja azonos a külső térben levő koncentrációjával. Így az öszvizteret meghaladó V_1+V_2 érték jelen esetben csak úgy képzelhető el, ha a vizsgált anyag koncentrációja a külső térben nagyobb. Mivel a vízóldékony DS esetében nem észleltem a külső tér növekedését, továbbá a zsíróldékony D a szervezeten belül maradt, felvetődött annak a lehetősége, hogy a *nem-konjugált D-t* az elhízásban megnövekedett mennyiségű *zsírszövet veszi fel*.

3.34 *A zsírszövet nem konjugált dehidroepiandrosteron koncentrációjának vizsgálata elhízásban*

Az előzetesen ismertetett vizsgálataim szerint az elhízottak D anyagcseréjét megnövekedett szekréción és produkciós ráta jellemzi, azonban az irreverzibilis anyagcserével távozó hormon-metabolitok mennyisége nem tér el jelentős mértékben a normális súlyú kontroll személyek értékeitől, vagyis a metabolikus clearance ráta csak közel normális értékű. Ugyanakkor nem állapítható meg fokozott mértékű extraglanduláris D \rightarrow DS átalakulás sem. Ezekkel szemben viszont a D anyagcseréjét sokszorosán megnövekedett külső eloszlási tér jellemzi, vagyis a D nagy részt az anyagcseréjében elsődlegesen részt nem vevő szövetek eloszlási terében helyezkedik el, mégpedig feltehetően nagy koncentrációban.

Eredményeim alapján feltételezhető, hogy az elhízásban mintegy tízszeres mértékben keletkezett D jelentős része a zsírszövetbe kerül, és valószínű, ezért találtam jelentősen nagyobbak a külső eloszlási teret.

Feltételezésem bizonyítására *Fehér és mtsai* (1977) módszerével meghatároztam az elhízottak hasfali zsírszövetének a nem konjugált D koncentrációját. A vizsgálatot három elhízott nő és négy elhízott férfi, valamint négy normális súlyú személy hasfali zsírszövet – 100-400 mg gramm-nyi – kimetszett részéből végeztem. A vizsgált személyek endokrinológiai, vese-, illetve májbetegségben nem szenvedtek, és a zsírszövet eltávolítását megelőzően a korábbi heteknek megfelelő energia-tartalmú étrenden voltak.

A meghatározások eredményei szerint – bár az aránylag kis esetszám nem enged meg statisztikai értékelést – *mind a normális súlyú, mind az elhízott személyek hasfali zsírszöveve tartalmaz nem konjugált D-t*, és úgy tűnik, hogy az elhízottak zsírszövetének nem konjugált D koncentrációja az esetek nagyobb részében magasabb (24.táblázat).

Hozzávetőleges számításom szerint a vizsgált elhízottak teljes zsírtömegének nem konjugált D tartalma mintegy 30 és 173 mg között lehet (44. ábra). Ehhez képest

az ideális súlyú kontroll személyek zsírtömege és annak D tartalma nem tartható lényeges mennyiségűnek. (*Fehér és mtsai, 1976*).

Az elhízottak zsírszövetének nem konjugált D koncentrációját egybevetve a perifériás szérum-értékekkel (*Kumari és mtsai, 1969, Nieschlag és mtsai, 1972*), vagy a hereszövet nem konjugált D koncentrációjával (*Ruokonen és mtsai, 1972*) megállapítható, hogy a zsírszövet ezekhez képest mintegy két nagyságrenddel nagyobb koncentrációban tartalmazza a hormont. Ez a magas koncentráció a petefészek nem konjugált D koncentrációjánál (*Győry és mtsai, 1975*) mintegy tízszer volt nagyobb és csak a mellékvesekéreg-daganat hormonkoncentrációjával (*Saez és mtsai, 1970*) bizonyult egyenlő mértékűnek. A nem konjugált D magas zsírszövetbeli koncentrációjával összhangban van *Abernethy és Greenblatt (1982)* megfigyelése, akik lipofil-gyógyszerek fokozott felvételét észlelték elhízásban.

Vizsgálatom alapján nem kaptam választ arra a kérdésre, hogy a D felvétele a zsírsejtekbe miként történik, továbbá nem végeztem vizsgálatokat arra vonatkozóan sem, hogy mi lesz a zsírszövetbe került D további sorsa. Az utóbbi években azonban megállapították, hogy a D a zsírszövetben különböző vegyületekké alakul át (*Schindler és Aymar, 1975*).

A zsírszövet nem konjugált D koncentrációjának meghatározásával szerzett tapasztalataim nyomán a jelenséget a D anyagcsere előző szakaszaival összevetve valószínűnek látszik, hogy a normálnál nagyobb D szekréciót és produkciót a megnövekedett testtömeghez kialakult adaptáció hozza létre. A D előzőekben ismertett gyors elinimációja a vérből a külső eloszlási tér — a zsírszövet — irányába történik, ezért a *jelentősen megnőtt volumenű külső eloszlási tér és a zsírszövet magas D koncentrációja összhangban vannak egymással*. A nem konjugált D-vel szemben a lassú elimimációjú vízoldékony DS-nek viszont módjában áll AG-tá redukálódni és a vizelettel elhagyni a szervezetet. Az elhízásban megnövekedett tömegű zsírszövet a normálistól eltérő D anyagcserére ad teret, sőt még az is elképzelhető, hogy az így megnövekedett testtömeg indukálja azt. Ezért valószínűnek látszik, hogy az elhízottak zsírtömegének csökkentése — vagyis a fogyókúrájuk — a mellékvesekéreg-androgének kedvező irányú módosulását hozhatja létre.

3.4 Az elhízás kezelésének lehetőségei

3.41 A kéthetes koplalókúra tapasztalatai

3.411 A korai eredmények

A kéthetes koplalókúra testsúlycsökkentő hatását 164 elhízott beteg esetében vizsgáltam.

A kezelt betegek nemek szerinti megoszlása 77 férfi és 87 nő volt.

A betegek *életkorának* átlaga 41 év volt. A férfiak életkorának átlaga 43,29 (SE: ± 8,1) év, a nők életkorának átlaga 39,99 év (SE: 4,49) év volt. A legfiatalabb férfi 23 éves, a legidősebb 58 éves, a legfiatalabb nő 16 éves, a legidősebb 67 éves volt.

Az elhízás fennállásának idejét a betegek kórelőzménye alapján vizsgáltam. A férfiak között a 1/2-10 éve elhízottak csoportja volt a legkisebb esetszámú csoport, de számuk lényegesen nem tért el a két másik csoporttól. A 10-20 éves, valamint a 20 évesnél régebben fennálló elhízás gyakorisága közel azonos volt. Ezzel szemben az elhízott és fogyókúrára jelentkezett nők között a 1/2-10 éve elhízottak voltak a legnagyobb számban (40 eset). A 10-20 éve fennálló, illetve 20 évnél régebben kialakult elhízás csoportjaiba aránylag kevesebb (23, illetve 24 eset) beteg került. (45. ábra). Ez arra mutat, hogy az elhízás korábbi szakaszában a férfiak kisebb arányban jelentkeztek fogyókúrára. Abból a tényből, hogy a fogyókúrára jelentkezett nők között nagyobb számban fordult elő rövidebb ideje fennálló elhízás, kézen fekvő lenne az a következtetés, hogy a kezelt nők között nagyobb számban vannak fiatalabb korúak. Ebben az esetben nemcsak az elhízás rövidebb időtartama, hanem a fogyókúrával kezelt nőbetegek fiatalabb életkora is jellemző lenne erre a női szubpopulációra.

A betegek megoszlása életkor szerint

Bár mindkét csoportban a legtöbb beteg 40 és 45 év között volt, a nők életkor szerint vizsgált megoszlása arra mutatott, hogy a fogyókúrára jelentkezett nők mintegy

fele még nem volt 40 éves, szemben a férfiakkal, akiknek többsége 40 éves koruk után került felvételre (46. ábra). Így annak a jelenségnek az értékelésében, hogy a nők közül többen jelentkeztek fogyókúrára rövidebb ideje fennálló elhízással mint a férfiak közül, annak is van jelentősége, hogy ezek a kezelt nők fiatalabb korúak voltak mint a vizsgálatban szereplő férfiak.

A testsúly és a súlytöbblet változásának vizsgálata

Az elhízott betegek kórházi felvételekor mért súlyának átlaga a férfiak esetében 110,3 (SD: \pm 14,02), a nők csoportjában 94,41 (SD: \pm 14,44) kg volt. A koplalás kezdetén a legnagyobb súlyú férfi 144,6 kg, a legnagyobb súlyú nő 130 kg súlyú volt. A felvételt követő napokon, amikor a betegek átvizsgálása folyt, de még kalóriamegszorítást nem alkalmaztunk, a kórházi körülmények, valamint az előzetes kezelés következtében kisfokú súlycsökkenés következett be, melyet nem adtunk hozzá a kéthetes koplalókúra eredményéhez.

A koplalókúra kezdetén a férfiak csoportjának átlagsúlya 108,23 (SD \pm 12,8), a nők súlyának átlaga 93,16 (SD \pm 14,2) kg volt. Ez a férfiak esetében 98,86 (SD \pm 12,8), a nők csoportjában 85,2 (SD: \pm 13,68) kg-ra csökkent (25. táblázat).

A férfiak testsúlycsökkenésének átlaga a kéthetes koplalókúra folyamán 9,36 kg, a nők testsúlycsökkenésének átlaga 7,96 kg volt.

A súlycsökkenés megoszlása

A súlycsökkenés szerint vizsgált megoszlás azt mutatta, hogy a legtöbb beteg a férfiak csoportjában 9 és 11 kg között, a nők csoportjában 6 és 8 kg között volt. (47. ábra).

A súlytöbbletsökkenés vizsgálata

Az elhízott betegek súlygyarapodásának mértékét a súlytöbblet jobban kifejezi mint a mért súly, ezért a betegek kilogrammban és százalékban kifejezhető súlytöbbletét is kiszámítottam.

A férfiak felvételi súlytöbbletének átlaga 43,2 kg volt, mely a koplalókúra első napjára 41,1 kg-ra a 15. napra 31,8 kg-ra csökkent. Ez megfelel 64,8 % felvételi súlytöbbletnek, mely az első napra 61,7 %-ra, a 15. napra 47,6 %-ra csökkent. *Igy a férfiak súlytöbbletsökkenése a kéthetes koplalókúra alatt 14 % volt (26. táblázat).*

A nők felvételi súlytöbblete 38,19 kg (67,9 %) volt, amely az első napon 37,5 kg-ra (64,7 %), majd a két hét elteltével — a 15. napra — 29,6 kg-ra (50,8 %) csökkent. *A nők súlytöbbletsökkenése tehát 13,95 % volt.*

Vizsgált betegeink között a legtöbb férfi 100 és 120 kg, a legtöbb nő 80 és 100 kg között volt (48. ábra). Ez a férfiak esetében 46, a nők csoportjában 44 beteget jelent.

A kezelés előtt megállapított eloszlási görbe mind a férfiak, mind a nők esetében a fogyókúra végére egyenletesen tolódott el a kisebb értékek irányába (48. ábra).

Értékelés

A kéthetes koplalókúrával az elhízott betegek jelentős súlycsökkenését értem el. A súlycsökkenés kilogrammban kifejezett értéke a férfiak esetében nagyobb, de a súlytöbbletsökkenés százalékban kifejezett értéke egyenlő mértékűnek bizonyult mindkét nem esetében. A súlycsökkenés megfelel a kéthetes koplalás mások által leírt eredményeinek (Duncan, 1963, Góth és Fövényi, 1967).

A súlytöbblet szerint végzett megoszlási vizsgálat azt mutatta, hogy a betegek nagyobb része jelentős súlytöbblettel rendelkezik, és így a súlyos fokú elhízottak csoportjába tartozik. A vizsgált populáció mind a súlytöbblet, mind a koplalókúrával elért súlytöbbletcsökkenés szerint természetes megoszlást mutatott. Az utóbbi értékek egyenlő mértékben tolódtak el a kisebb intervallumok irányába.

Az elhízás fennállásának ideje szerint különbség volt a férfiak és a nők megoszlásában, mivel a nők nagyobb arányban jelentkeztek, rövidebb ideje fennálló elhízás miatt kezelésre. Kétségtelen az is, hogy ezek a nőbetegek nagyjából fiatalabb életkorúak voltak mint a hosszabb ideje elhízással küszködő társaik.

A betegek kiválasztása a koplalókúrára, kórelőzményük és állapotuk gondos értékelése alapján történt. Nem kezdtem el a koplalókúrárt a kórelőzményben előforduló miokardiális infarktus esetén, továbbá cardiomyopathia ischaemica, a szív ingerképzési vagy ingerületvezetési zavara, a QT idő megnyúlása esetén, a WHO beosztás szerint III. stádiumban levő hipertóniás betegeken, az anamnézisben előforduló átmeneti vagy hosszabb ideig tartó agyi érbetegség gyanúja, dekompenzált szív-, és májbetegség esetén, inzulinkezelésre szoruló cukorbeteg, elhízott köszvényeseken, az emésztő béltraktus fekélye esetén, akut gyulladás fennállásakor, illetve azt követő három hónapon belül, végül az idegrendszer szervi vagy funkcionális betegségeinek előfordulása esetén.

Bár a 14 napos energiamegvonás jelentős súlycsökkenést hozott létre, de a kúra időtartama egyes korábban végzett koplaltatásokhoz képest igen rövid volt. (*Drenick, 1964, Lawlor és Wells, 1971, Frey 1979*). A korábban leírt éhezést kísérő szövődmények legkorábban a táplálékmeгvonás harmadik hetében jelentkeztek, de nagyobb részük több hetes, illetve hónapos kezelés után jelentkezett. (*Cubberley, 1965, Garnett, 1969, Runcie 1970, Sandhofer, 1973*).

A koplalókúra időtartamának kialakításában a hosszabb ideig tartó éhezéseket kísérő szövődmények előfordulásán kívül szerepet játszott az is, hogy a koplaló-

kúrát a szükséges betegellenőrzés miatt csak kórházban tartottam elvégezhetőnek, de a kórházi ágykihasználás rendszeres, hosszabb ideig tartó fogyókúrát nem tesz lehetővé. A fehérje- és szénhidrát-tartalmú alacsony vagy igen alacsony kalóriatartalmú étrend viszont — amelyet fehérjét megőrző módosított koplalásnak neveznek — csak négy hetes kezelés után ad módszeremhez hasonló súlycsökkenést. (*Bistrrian és mtsai 1977, Contaldo és mtsai, 1980*). Ez a hosszú kezelés, amelyet még a beteg átvizsgálása is megelőz, körülményeink között nem volt lehetséges. Bár a koplalás nagyobb fehérjevesztéssel jár, mint a fehérjét megőrző módosított koplalás, de egyrészt az elhízottak nitrogénvesztése éhezés idején kisebb mint a normális súlyú személyeké, másrészt a fehérje pótlással végzett fogyókúra első két hete is fehérjevesztést okoz (*László, 1978, Van Tallie és Yang, 1978*)

A kétféle módszerrel végzett kezelés első két hetében a nitrogénvesztés különbsége mintegy 50 grammnak felel meg (*Weschler és mtsai, 1978*). Véleményem szerint ez a kismértékű fehérjedeficit a kéthetes koplalókúrát követő hetekben a fehérjékben gazdag és egyébként energiaszegény étrenddel eliminálható.

Az elhízáshoz társuló, vagy attól független betegség esetén annak csak nyugalmi állapotában végeztük a koplalókúrát. Ha a beteg kórházi felvételekor az említett betegségek miatt kezelésre szorult, előbb ezt végeztük és csak azt követően kezdtük el a koplalókúrát.

Lényegesnek tartom a szövődmények elmaradása szempontjából azt is, hogy a koplalókúra folyamán gyógyszeres kezelést nem végeztünk. Kivételt néhány (9) eset képezett, amikor a hirtelen emelkedett tenzió miatt Nátrium-nitrosum injekciót adtunk.

A koplalókúrát három esetben kényszerültünk a tervezett időpont előtt befejezni. Az első esetben influenza, a második esetben thrombophlebitis cruris, a harmadikban családi okok miatt. Valószínű, hogy a fogyókúrát megszakító esetek száma azért

is volt ilyen kevés, mert folyamatosan megbeszéltük a betegek felmerülő problémáit és így előre tudták a kezelés egyes szakaszainak eseményeit és nehézségeit.

A betegek napi ellenőrzése (testsúly, kardiális állapot, acetonuria, a fizikai igénybevétel vagy testedzés mértékének megbeszélése) elengedhetetlen feltétele volt a koplalókúrának. A kezelés közben a kórházi diétetikus és a kezelő orvosok felkészítették a betegeket arra, hogy távozásuk után milyen életmódot és étrendet folytassanak. A betegek együttműködési készségét a napi súlymérés is jelentősen befolyásolta. A betegek psychés vezetése különösen a fogyókúra második hetében nyert jelentőséget, amikor a súlycsökkenés egy-két napra megállt. Gondot kellett fordítanunk arra is, hogy a koplalókúras beteggel egy kórteremben ne legyen moribund beteg.

A koplalás befejeztével különösen lényegesnek tartottam azt, hogy az újratáplálás előírásnak megfelelően történjék, tekintettel arra, hogy az éhezést követő újratáplálás is szövődményekkel járhat (*Frank és mtsai, 1981*).

3.412 A szervezet metabolikus és hormonális adaptációja a kéthetes koplalókúra során

Régóta ismert, hogy a tartós éhezés súlyos elváltozásokat idéz elő a szervezetben. A gyógyító céllal végzett éheztetés – vagyis a tartós koplalás – ismert szövődményei és a kezeléssel összefüggésben leírt halálesetek a több hónapos koplalással végzett fogyókúrákat háttérbe szorították. További vizsgálatok során az is kiderült, hogy más típusú fogyókúrák is szövődményeket és haláleseteket okozhatnak. (*Frank és mtsai, 1981*).

Mindezek ismeretében szükségesnek láttam azt megvizsgálni, hogy a korábbi több hónapos koplalókúrával végzett fogyókúrákkal szemben a kéthetes koplalókúra milyen mértékben terheli meg a szervezetet, vagyis ennek következményeképpen milyen metabolikus és hormonális adaptáció észlelhető? Ezért a koplalókúra idején – meghatározott napokon levett vérből – metabolikus, illetve endokrinológiai paramétereket vizsgáltam.

3.4121 A sav-bázis anyagcsere vizsgálata a kéthetes

koplalókúra idején

A tartós éhezés, illetve a gyógyító céllal végzett koplalókúra metabolikus acidózist okoz (Gyódi, 1973). Ezért további vizsgálataimban arra kívántam választ kapni, hogy a teljes kalóriamegvonással végzett fogyókúra milyen mértékű megterhelést jelent a szervezet sav-bázis egyensúlyára.

Vizsgálataimat 10 férfi és 10 nőbetegen végeztem. Életkoruk átlaga 40,4 év volt, (SE: 20-53 év). A vérgáz analízis AVL GAS CHECK 938 készülékkel történt, újj-begyből vett kapilláris vérből. (2.36) A vérvétel a fogyókúra első, második, ötödik, tizedik, tizenötödik és tizenhetedik napján történt. Kiindulási értékek az első napi vizsgálat eredményét tekintetem, ennek vizsgálata előtt utoljára 10-12 órával étkezett a beteg.

A sav-bázis egyensúly átmeneti eltolódását legjobban a bázishiány (base excess-BE) jellemzi. Vizsgálatomban a koplalókúra tizedik és tizenötödik napjára a bázishiány szignifikáns mértékben nőtt, bár a változás tendenciája már a fogyókúra ötödik napján is felismerhető volt. A kétnapos újratáplálás során a bázishiány értéke megközelítette a korábbi kiindulási szintet. (27. táblázat). Tehát a szervezet képes volt két nap alatt kompenzálni a fogyókúra folyamán kialakult korábbi kóros értékeket.

Az aktuális bikarbonát (HCO_3^-) - szint változása a sav-bázis anyagcsere metabolikus komponenséből ered. (Gyódi, 1973). Vizsgálataimban az aktuális bikarbonát-szint a kiindulási értékhez képest már a fogyókúra ötödik napjára szignifikánsan csökkent és a koplalás következő napjain is hasonló értékű maradt. (27. táblázat). A kétnapos újratáplálás során az aktuális bikarbonát-szint — amelyből a szervezet legjelentősebb puffer-rendszerének metabolikus eredetű változására következtetünk — a bázishiány változásához hasonlóan normalizálódott.

A parciális CO_2 tenzió (pCO_2) a metabolikus acidózis kompenzációjára mutató paraméter. Vizsgálatomban a parciális CO_2 tenzió a fogyókúra tizedik napjára szignifikánsan csökkent. A tizenötödik napon mért átlag ennek megközelítően megfelel. (27. táblázat). A parciális CO_2 tenzió tizedik napra létrejött változása elhúzódnó típusú szabályozási folyamatnak felelt meg.

A szervezet sav-bázis viszonyainak legismertebb paraméterének a pH-nak első napi átlaga a fogyókúra végére csak kis mértékben (7,367-ről 7,342-re csökkent. A változás nem volt szignifikáns mértékű és az élettani határértékek között maradt. A kétnapos újratáplálás után a pH gyakorlatilag a kiindulási értéket érte el. A pH értékének viszonylagos stabilitása az előzőekben tárgyalt paraméterek jelentős változásai következtében alakult ki. Ez a stabilitás különösen szembeötlő a bázishiány, az aktuális bikarbonát-szint és a parciális CO_2 tenzió változása mellett (49. ábra). Így világos, hogy a pH viszonylagos stabilitása a kompenzáló mechanizmusok változásai következtében jött létre.

A koplalókúrával kezelt elhízott betegek panaszmentessége és a kezelés szövődményeinek ritka előfordulása úgy gondolom összhangban van a sav-bázis egyensúly megtartásával. A sav-bázis viszonyokban a cukorbeteg és a kardiorespiratórikus betegségek, a fogyókúra során megállapított változásoknál lényegesen nagyobb mértékű eltolódásokat okoznak. Ez — a koplalás során megváltozott energia-metabolizmussal összefüggésben (Owen és mtsai, 1979)— magyarázattal szolgál arra, hogy a koplalókúra során a betegek általános erőnléti állapota az energiafelvétel hiányának ellenére sem romlott olyan mértékben, mint amilyen változásokat légzési elégtelenség, vagy a cukorbeteg komája során észlelünk. Ugyan korábbról ismert (Reidenberg, 1966), hogy a koplalás során kialakuló metabolikus acidózis nem súlyos fokú, eredményeim alapján megállapítható, hogy az energiamegvonásra az általam irányított kéthetes koplalókúra során a szervezet megfelelő adaptációs mechanizmussal válaszol és az észlelt kompenzált acidózis nem jelent a kezelt betegek szervezetében kóros tartományba átcsapó megterhelést.

3.4122 A kéthetes koplalókúra hatása a szérumbilipid-koncentrációra
elhízásban

Annak ellenére, hogy a fogyókúra hatására bekövetkező koleszterin-anyagcsere változásának kiterjedt irodalma van, a koleszterin-anyagcserével szoros összefüggésben levő bilipid-koncentrációk koplalókúra folyamán, ezideig nem vizsgáltak.

13 elhízott beteg koplalókúrájának és kétnapos újratáplálásának időszakában meghatároztam a szérumbilipid, karnodeoxikolsav és a deoxikolsav szérumbilipid-koncentráció változását. Az elhízott betegek magasabb szérumbilipid-koncentrációja a koplalókúra során jelentősen csökkent (*Halmy és mtsai, 1982-b*).

A legnagyobb változást a karnodeoxikolsav szérumbilipid-értékeinek csökkenésében tapasztaltam, amely már a koplalás második napjára szignifikáns mértékben csökkent és az egész fogyókúra idején alacsony maradt (*28. táblázat, 50. ábra*). A legalacsonyabb értéket — a kiindulási értékhez viszonyítva — a kezelés 15. napján kaptam. Ekkor a karnodeoxikolsav-szint csökkenésének átlaga — százalékban kifejezve — 42 % volt.

A másik primer bilipid, a kolsav értékei is szignifikáns mértékben csökkentek a fogyókúra során. A változás a karnodeoxikolsav értékeihez viszonyítva csak később, az 5. napon következett be és a legnagyobb különbség a változások átlagában 27 % volt (*29. táblázat, 51. ábra*).

A harmadik vizsgált bilipid a deoxikolsav szérumbilipid-koncentrációja ugyan a koplalás második napjára már jelentős mértékben csökkent és a következő vizsgálati napokon is alacsony szinten maradt, de a t-próba alapján az 5. és 10. napi értékek nem tértek el szignifikánsan az első napi bilipid-koncentrációtól (*30. táblázat, 52. ábra*). A 15. napon a változás ismét szignifikáns mértékű volt. Annak bizonyítására, hogy a koplalókúra 5. és 10. napján is valóban csökkent deoxikolsav-szintet mértem, az 5., a 10.

és a 15. napi adatok alapján lineáris regressziót számoltam, amelyből megkaptam az említett napokon mért adatok regressziós egyenesének együtthatóit. Az együtthatók alapján kiszámítottam a regressziós egyenesen fekvő első napi értéket, majd a számított első napi értékhez meghatároztam a 95 %-os és a 99 %-os konfidenciatartomány határait. Mivel az első napi mért értékek átlaga kívül esik a 99 %-os konfidenciatartományon, a mért első napi érték szignifikánsan ($p < 0,01$) eltér a számított első napi értéktől (53. ábra). Tehát a koplalás idején a deoxikólsav szintje az 5. és 10. napokon is szignifikáns mértékben csökkent a kiindulási értékhez képest.

A koplalókúrát követő kétnapos újratáplálás egyik epesav szintjében sem okozott lényeges változást.

Eredményeim szerint a kéthetes koplalókúra során az elhízott betegek szérumának epesav koncentrációja jelentősen csökkent. A változás *Boyd* (1975) állatkísérleteinek eredményeivel magyarázható, amelyek szerint éhezés hatására az epesav-szintézis korai szakaszának meghatározó enzime — a 7-alfa-hidroxláz-enzimaktivitása csökken.

A szérum-epesav koncentrációjának koplalás hatására bekövetkező változását korábban nem vizsgálták, bár ismert, hogy 4-6 napos éhezésre a hólyagepe koleszterinjének szaturációs indexe csökken anélkül, hogy az epesavak aránya megváltozna (*Duane és mtsai*, 1976). *Miettinen* (1968) 3 elhízott hyperlipaemiás beteg összepesav kiválasztását vizsgálta székletben kéthetes éhezés után. A vizsgálat eredménye szerint két esetben csökkent az összepesav kiválasztás. *Mok és mtsai* (1980) a napi 1000 kalóriatartalmú fogyókúra mellett kenodeoxikólsav adására a kólsav és a deoxikólsav raktár csökkenését észlelték. *Stanley* (1970), illetve *Duane és mtsai* (1976) megállapították, hogy 12-16 napos éhezés hatására az epesavürítés a székletben jelentősen csökken. Az elhízottak epesav-anyagcseréjére a jejunoileális bypass műtét is kedvező hatású; műtét után a székletben az epesavak fokozott kiválasztását ismertették (*Evensen és mtsai*, 1981).

Az epebetegségek — így a cholelithiasis — hátterében is a normálistól eltérő májműködés áll. A májműködés romlása következtében a plazma epesav tartalma gyakran nő (*Magyar és mtsai, 1981*), viszont a koplalókúra következtében csökkenő epesavszint javuló májműködésnek felelhet meg. Eredményeim elemzése alapján figyelemreméltónak tarthatom azt a jelenséget is, hogy a kétnapos újratáplálás során az epesavak szérumkoncentrációja az éhezési értékekhez viszonyítva nem emelkedett. Ez a tény arra utal, hogy az óvatos újratáplálás a máj enzimszisztemeit nem terhelte meg. Az epesavak zsírfelszívódásra gyakorolt hatását figyelembe véve feltehető, hogy a fogyókúrát követő kisebb testsúly fennmaradásában az epesav-anyagcsere módosulása is kedvező hatású.

A kéthetes koplalókúra előnyös hatása az epesav anyagcsereére, az éhezés és az újratáplálás idején ugyan bizonyított, de további longitudinális vizsgálat szükséges annak eldöntésére, hogy tartós marad-e — megfelelő diéta esetén — a fogyókúrának ez a metabolikus eredménye.

3.4123 A szérum-kortizolszint vizsgálata a kéthetes koplalókúra idején

A stresszméret kialakulása óta a szervezetet érő terhelés vizsgálata szerint a homeosztázist fenntartó hormonok közül a kortizol szerepe áll legjobban a vizsgálatok előterében. A koplalással kapcsolatos eddigi vizsgálatok egyrészt csekély számú megfigyelésen alapultak, másrészt a vizsgált beteganyag inhomogén összetétele folytán eddig még nem kaptunk kellő felvilágosítást a mellékvesekéreg kortizol válaszárol. Ezért láttam szükségesnek, hogy a szervezet megterhelését — a koplalókúra idején — a szérum-kortizolszintek vizsgálatával kövessem.

A szérum-kortizolszintje a kiindulási értékhez viszonyítva a koplalókúra második, tizedik és tizenötödik napjára szignifikáns mértékben emelkedett, bár a tizedik naphoz képest a tizenötödik napon csökkenést észleltem. (*54. ábra, 31. táblázat*).

A kétnapos újratáplálás után a szérumszint nem változott.

A kortizolszint *nemek* szerint végzett vizsgálata időbeli különbséget mutatott; a kortizolgörbe a legnagyobb értéket a férfiak esetében a tizedik (55. ábra, 32. táblázat), a nők vizsgálata során az ötödik napon érte el (56. ábra, 33. táblázat).

Az újratáplálás során a kortizolszint egyik nemből sem változott a koplalás utolsó napjához képest.

A kortizolértékek *életkor* szerint végzett csoportosítása alapján megállapítottam, hogy az idősebb férfiak nyugalmi szérumszintje alacsonyabb mint az ötven évesnél fiatalabb férfiak hormonszintje. A fiatalabb férfiak kortizolszintje nem változott szignifikáns mértékben a koplalókúra során, legfeljebb a tizedik napon emelkedő, majd a tizenötödik és a tizenhetedik napokon csökkenő átlagú tendenciát észlelhettem. (57. ábra, 34. táblázat).

A *negyvenkilenc évesnél idősebb férfiak* szérumszintje már az ötödik napon szignifikáns mértékben emelkedett. Ezt az értéket a tizedik napi csúcs követte. A koplalás végére a kortizolszint szignifikáns mértékben csökkent, majd a kétnapos újratáplálás után jelentős mértékben emelkedett (58. ábra, 35. táblázat).

A *negyvenöt évesnél fiatalabb nők* szérumszintje a férfiak tizedik napi legnagyobb értékével szemben már a koplalókúra ötödik napjára elérte a legmagasabb szintet, majd a tizedik napon csökkenő tendenciát mutatott, de az első naphoz képest a tizedik napi érték még mindig szignifikáns mértékben emelkedett volt. A tizenötödik és a tizenhetedik napokon a szérumszint a tizedik napi értékkel gyakorlatilag azonos értékűnek bizonyult (59. ábra, 36. táblázat).

A *negyvenöt évesnél idősebb nők* szérumszintje a koplalókúra idején nem változott jelentős mértékben (60. ábra). A koplalókúra során kialakuló kor-

tizolválaszról ellentmondó adatokat ismertettek. *Copinschi és mtsai* (1978) szerint koplalás alatt a kortizol napszakos ritmusa nem változik. *Hendrikx és mtsai* (1975) hétnapos éhezés után vizsgálták a plazma-kortikoid szintet, amely nem változott az éhezés előtt mért értékhez képest. Ezzel összhangban az éhezés végén a plazma-kortikoidok felezési idejének csökkenését észlelték. *Scriba és mtsai* (1979) a koplalás hetedik és tizenötödik, valamint a huszonötödik és a harmincadik napja között mért szérumszintet hasonlónak találták mint a kezelés előtt mért értékeket, de mindhárom alkalommal megállapított kortizolszint szignifikánsan magasabb volt mint az egészséges kontroll személyek értékei. Az újratáplálás idején szignifikáns csökkenést észleltek. Az elhízásban megállapítható nagyobb kortizol termelési ráta (*Strain és mtsai*, 1980) vizsgálata szerint pozitív korrelációban van a testsúllyal. Eredményüknek megfelel *Garces és mtsai* (1968) megfigyelése, akik a kortizol szekréciós ráta csökkenését észlelték koplalás idején. Vizsgálati eredményüket egybevetve *Hendrikx és mtsai* (1968) megfigyelésével, akik a plazma kortizol felezési idejének csökkenését észlelték lehetséges, hogy az általuk mért magasabb szérumszint nem a fokozott kortizolszekréció, hanem a lassabb ütemű lebomlás következtében alakult ki. A koplalókúra folyamán kialakult kortizolválaszt összegezve megállapítható, hogy a szérumszint szignifikáns mértékű növekedése ellenére, a szérumszint értékek átlaga egyetlen időpontban sem emelkedett a kóros tartományba, tehát az adaptációs folyamat csak a szervezet reaktivitását mutatta, de annak mértéke nem utalt arra, hogy a kéthetes koplalókúra kimerítő megterhelés lenne.

A kortizolszint nemek szerint végzett összehasonlítása a koplalókúra idején a nők gyorsabb reakcióját mutatta. Ezt egybevetve a kortizolszint életkor szerint végzett csoportosításával — amely szerint az idősebb férfiak, és a fiatalabb nők kortizolgörbéje mutat hasonlóságot, szemben a fiatalabb férfiak és az idősebb nők görbéivel —, lehetséges, hogy a jelenség létrejöttében az ösztrogén-androgén arány, illetve a szexuális steroidokat kötő globulin szérumszintje vagy kötőkapacitása játszhat szerepet (összefoglaló közlemény: *Kley és mtsai*, 1981). Az eredmények érté-

kelésében az a lehetőség is felvethető, hogy az idősebb férfiak számára a koplalókúra nagyobb megterhelést jelent mint a fiatalabbaknak, és így ebben a csoportban a kortizolszint emelkedése nagyobb mérvű adaptációs válasznak fogható fel. Ezzel viszont ellentétben van az idősebb nők kortizolszintjének stabilitása.

3.4124 A szérumból prolaktin szintjének alakulása a koplalókúra alatt

A prolaktin, a tejelválasztásra kifejtett hatásán kívül sztrepszahormonnak is tartható (Mattheij, 1977), továbbá metabolikus hatásai is ismertek (Harter és mtsai, 1978). Mivel a kéthetes koplalókúra — előzetesen ismertetett vizsgálataim szerint — a szervezet adaptációs válaszát váltja ki, továbbá a koplalás szénhidrátháztartást is jelentősen érinti (Kolanowski, 1981), a továbbiakban azt vizsgáltam, hogy a szérumból prolaktin szint módosult-e a kéthetes koplalókúra során.

A férfiak szérumból prolaktinszintje a koplalás második napjára emelkedő tendenciát mutatott, bár az emelkedés nem ért el jelentős különbséget. A második naphoz képest az ötödik és a tizedik napi érték szignifikánsan alacsonyabb volt, de az első naphoz viszonyítva csak a tizedik napon állapítottam meg jelentős koncentráció-csökkenést (61. ábra, 37. táblázat). A tizedik nap után a további éhezés ellenére sem csökkent a prolaktinszint, viszont a kétnapos újratáplálást követően jelentősen magasabb érték alakult ki.

A férfiak szérumból prolaktinszintjének változását életkor szerint vizsgálva megállapítottam, hogy a 45 évesnél fiatalabb férfiak szérumból prolaktinszintje a fogyókúra során hasonló volt az egész férfi-populáció görbéjéhez (62. ábra, 38. táblázat). A 45 évesnél idősebb férfiak szérumból prolaktinszintje, a tizedik napra hasonlóan szignifikáns módon csökkent, de a kétnapos újratáplálás után az első napi értékhez képest változatlanul alacsony szinten maradt (63. ábra, 39. táblázat).

A rövidebb ideje (fél – tíz éve) elhízott férfiak szérumbiolaktinszintje a koplalókúra idején jelentősen csökkent, szemben a hosszabb ideje (tíz – húsz év) elhízott férfiak értékeivel (64. ábra).

Az elhízás mértéke szerint vizsgált prolaktinválasz azonos jellegű volt, bár a nagyobb súlytöbbséggel bíró férfiak reaktivitása nagyobbak tűnik (65. ábra).

A nők szérumbiolaktinszintje nem változott a koplalókúra során (66. ábra, 40. táblázat).

Figyelemre méltó azonban, hogy a 45 évesnél idősebb elhízott nők prolaktinszintje a koplalókúra előtt jelentősen alacsonyabb volt mint a fiatalabb elhízott nők szérumbiolaktinkoncentrációja. A különbség a koplalókúra valamennyi vizsgált napján és az újratápláláskor is megmaradt (67. ábra, 41. táblázat).

A koplalás hatására egyik női korcsoport szérumbiolaktinszintje sem változott (68. ábra).

Elhízottak szérumbiolaktinszint változását koplalókúra hatására eddig csak kevés számú esetben, vagy rövid ideig tartó koplalás során vizsgálták. *Carlson* és *mtsai* (1977) hat, *Drenick* és *mtsai* (1977) négy férfibeteg prolaktinszintjét határozták meg és nem észleltek jellemző eltérést. *Copinschi* és *mtsai* (1974) inzulin-hipoglikémia próbában nem talált különbséget az elhízottak és a kontroll személyek prolaktinválaszában, bár az elhízottak alapértékét alacsonyabbnak mérték. További vizsgálatában (*Copinschi* és *mtsai*; 1978) a prolaktin nyktohemeralis ritmusának normalizálódását állapította meg elhízott betegek koplalása idején. *Grant* és *mtsai* (1978) hipokalóriás étrenden nem észleltek eltérést az elhízottak TRH próbája során hat nő prolaktin szintjében. *Lamberts* és *mtsai* (1979) hasonlóan alacsony energiatartalmú étrenden levő nyolc elhízott nőbeteg, majd *Wilson* és *Lamberts* (1981) tizenegy elhízott férfi TRH próbájában viszont csökkent prolaktinválaszt írtak le. Véleményük szerint táplálék megszorítás idején a prolaktinszintézis és -szekréció gátolt.

Az ismert ellentmondások alapján tehát nagyobb számú betegen és különböző csoportokban vizsgáltam a férfiak és a nők szérum-prolaktin értékeit.

Vizsgálataim szerint a koplalókúra során észlelt prolaktinválasz a két nemben eltérő. A férfiak és különösen a fiatalabb férfiak szérum-prolaktin szintjének csökkenése adalékuul szolgálhat a férfi szervezetben megjelenő prolaktin által mediált adaptációhoz.

Az elhízás időtartama kifejezettebb hatású lehet a prolaktinválaszra, mint az elhízás mértéke, mert amíg a rövidebb ideje fennálló elhízásban egyértelmű válasz állapítható meg, addig az elhízás mértéke szerint csak tendenciákra következtethetünk.

A különböző életkorú csoportok vizsgálata a férfiak esetében annak a lehetőségét veti fel, hogy az idősebb férfiak szervezete nehezebben alkalmazkodik a megváltozott táplálkozási viszonyokhoz. Ezzel szemben a nők két korcsoportjában a szérum-prolaktinszint a koplalás hatására nem változott. Az idősebb nők szérum-prolaktinszintje a kúra folyamán mindvégig alacsonyabb maradt. Mindezek alapján megállapítható, hogy a férfiak és a nők prolaktinválasza a koplalókúra hatására eltérő.

3.4125 Az immunoreaktív inzulín szérumszintjének változása
a koplalókúra alatt

A prolaktin- és a szénhidrátanyagcsere összefüggésének lehetősége már korábban felvetődött (*Harter és mtsai, 1978*). Vizsgálatom eredményei szerint is a koplalásra csökkenő, majd az újratáplálásra emelkedő szérum-prolaktinszint is erre utalt. Az összefüggés bizonyítására meghatároztam a szérum immunoreaktív inzulín szintjét a koplalókúra és az újratáplálás idején.

Az immunoreaktív inzulin szérumszintje már a második napra szignifikáns mértékben csökkent, majd a görbe széles „u” alakú lett, mivel végpontját a tizedik napra érte el (69. ábra, 42. táblázat). A kétnapos visszatáplálás után jelentősen magasabb értéket mértem a koplalás utolsó napjához képest. A vércukorváltozás a koplalókúra folyamán hasonló volt mint az inzulinértékek alakulása, bár a második napra szignifikáns vércukorváltozás nem alakult ki (70. ábra, 43. táblázat).

Az immunoreaktív inzulin szérumszintje korcsoportok szerinti vizsgálata arra mutatott, hogy a 45 évesnél idősebb elhízott betegek adaptációja lassúbb (44. táblázat), mert az inzulin csak a tizedik napra csökkent szignifikáns mértékben, sőt a tizenötödik napon továbbra is csökkenő tendenciát mutatott, szemben a fiatalabbak tizedik naphoz viszonyított változatlan értékével (71. ábra, 45. táblázat). Az újratáplálás során az emelkedés lassúbb mértékű mint a fiatalabb korcsoportban. A vércukorváltozás korcsoportok szerint nem tartalmazott lényeges eltérést (72. ábra, 46. és 47. táblázat) csak tendencia jellegű volt.

A szérum prolaktin és az immunoreaktív inzulin szint kapcsolatát vizsgálva szignifikáns pozitív összefüggést állapítottam meg az elhízott férfiak csoportjában. A két hormon korrelációja mind a vizsgálat kezdeti időpontjában, mind a fogyókúra különböző napjain fennállt (48. táblázat). Az újratáplálás során nem észleltem összefüggést.

Adataimmal összhangban van Galbo és mtsai (1981) kísérleti eredménye, akik 59 órás éhezés alatt fizikai terhelésre a szérum-prolaktin szint emelkedését észlelték és ezt glukóz infúzióval ki tudták védeni.

A koplalókúra idején a vércukor és az immunoreaktív inzulin szérumszintje összefüggésben volt, de a vércukor és a szérum-kortizol értékek összefüggésének

lehetőségét egyértelműen kizárhattam, vagyis a kortizol koncentráció emelkedése nem hatott a vércukorszintre (49. táblázat).

3.4126 A pajzsmirigyhormonok szérumszintjének vizsgálata
a koplalókúra idején

A trijód-tironin (T_3) szérumszintje a koplalókúra ötödik napjára már jelentős mértékben csökkent és ez a kezelés tizenötödik napjáig folytatódott. A görbe legmélyebb pontja ezen a napon volt. A kétnapos újratáplálás során a T_3 szint szignifikáns mértékben emelkedett (73. ábra, 50. táblázat).

A T_3 szérumszint csökkenésének tükörképeként a reverse T_3 (rT_3) szintje az ötödik napra jelentősen nőtt, majd a növekedés a tizedik napig tartott (74. ábra, 51. táblázat). Ezt követően a szérumszint szignifikánsan csökkent. Az rT_3 értéke az újratáplálás két napján tovább csökkent.

A szérum tiroxin (T_4) szintje a koplalókúra során átmenetileg nőtt. A görbe csúcsát az ötödik napon érte el, majd a tizenötödik napra jelentősen csökkent és az újratáplálás során sem változott (75. ábra, 52. táblázat).

Eredményeim a pajzsmirigyhormonok metabolizmusának a koplalás alatt kialakuló ismert változásait mutatják (Suda, 1978).

A T_3 csökkenéssel járó rT_3 emelkedés a szervezet fehérjevesztésének csökkentését szolgálja, hasonlóan más anyagcsere-állapotokhoz (cirrhosis hepatis, kvalitatív éhezés), (Chopra és mtsai, 1975). Ez a funkció a koplalókúra során is érvényesül. A pajzsmirigyhormonok és szimpatikus idegrendszeri tónus összefüggésének eredményeit a szérum dopamin-béta-hidroxiláz koplalókúra alatt létrejövő változásaival együtt ismertetem.

3.4127 A tesztoszteron-szint vizsgálata a koplalókúra alatt

A férfiak szérumszintje a második napra enyhe fokú emelkedő tendenciát mutatott. A második naptól az ötödik napra a szérumszint szignifikáns mértékben csökkent. Az öt-tizedik napig, majd a tizenöt-tizenhetedik napig, vagyis az újratáplálás idején is jelentős mértékű emelkedést észleltem (76. ábra, 53. táblázat). A T-szintek változásait az első napi érték százalékában kifejezett átlagok kifejezőbben demonstrálják (77. ábra).

Elsőnek *Glass és mtsai* (1977) mutatták ki, hogy az elhízott férfiak szérumszintje alacsony és a testsúllyal negatív korrelációban van. *Kley és mtsai* (1979) adatai szerint a szabad T szintje elhízásban nem változik, viszont az ösztromon és ösztromon szintje nő, mivel az androsztendion-ösztromon, illetve ösztromon átalakulás az elhízottak zsírszövetében fokozott.

A szexuálhormonokat kötő fehérje (SHBG) szérumszintje, *Plymate és mtsai* (1981) szerint az elhízástól és nem a hormonszintektől függ. Valószínűbbnek látszik, hogy az elhízásban észlelhető alacsony SHBG szint a magas szabad ösztromon értékek miatt alakul ki.

Az alacsony SHBG szint reverzibilitására mutat az, hogy *Kopelman* (1981) jejunioileális bypass műtét után az ideális súlyra fogyott betegeken a kötőfehérje szérumszintjének csökkenését észlelte. A szérumszintje az ötödik napon mért csökkenés után enyhe, majd az újratáplálást követően fokozott mértékben nőtt. A koplalókúrát követő növekvő T érték, az elhízásra jellemző kóros helyzetváltozás módosulására vall. Valószínű, hogy a magasabb szérumszint forrása a zsírszövetből felszabaduló tesztoszteron. *Krotkiewski és mtsai* (1981) hasonló eredményre jutottak, amikor kéthetes hipokalóriás étrend hatására a T szint növekedését észlelték.

3.4128 A szérumban nem konjugált dehidroepiandrosteron-szulfát szérumszintjének változása

a koplalókúra során

Előzetesen ismertetett vizsgálataim szerint a mellékvesekéreg-eredetű androgének keletkezése és intermedier anyagcseréje módosul elhízásban (Halmy, 1971). Ennek alapján feltételezhettem, hogy a nem konjugált és szulfát-észter formában levő dehidroepiandrosteron szérumszintje a koplalókúra folyamán módosul.

Az elhízott betegek szérumban nem konjugált D szintje a koplalókúra vizsgált napjain a tizedik napig fokozatosan csökkent, és a kétnapos újratáplálás után is alacsony szinten maradt (78. ábra, 54. táblázat). A szérumban nem konjugált D szintjét *nemek* szerint vizsgálva megállapítottam, hogy a *férfiak* szérumban a D koncentrációja az ötödik napon jelentősen csökkent és mindvégig alacsony szinten maradt (79. ábra, 55. táblázat). A 45 évesnél fiatalabb férfiak szérumban D szintje ehhez hasonlóan (56. táblázat) az idősebb férfiak szérumban viszont egyáltalán nem változott (80. ábra, 57. táblázat).

A *nők* szérumban nem konjugált D szintje a tizedik napon csökkent, majd a tizenhetedik napon szignifikáns mértékben növekedett. (81. ábra, 58. táblázat). Az ötödik napon a szérumban D szint emelkedésének csak tendenciája észlelhető, mert az adatok nagy szórása miatt a változás nem jelentős mértékű.

A szérumban DS szintje minden vizsgált csoportban a nem konjugált hormonnal ellentétes irányban változott. (82. ábra, 59. táblázat). A D és a DS értékek összehasonlítása tükörképet adott, vagyis a D szint csökkenésével ellentétben a DS az ötödik, a tizedik, a tizenötödik és a tizenhetedik napon jelentős mértékben emelkedett (83. ábra).

A DS *nemek* szerint végzett vizsgálata során megállapítottam, hogy a *férfiak* szérumban DS szintje már az ötödik napon jelentősen magasabb. (84. ábra, 60. táblázat).

A görbe legmagasabb értéket ugyan a tizedik napon érte el, azonban ez az érték szignifikáns mértékben nem magasabb, hanem csak az első nap százalékában kifejezve tekinthető szignifikáns emelkedésnek (200 %, $p < 0,05$). A tizenötödik napon mért változatlanul szignifikánsan magas érték után a kétnapos újratáplálást követően a szérumszint enyhén csökkenő tendenciát mutatott.

A nők szérumszintje az ötödik napra jelentős mértékben emelkedett és a tizedik napon is hasonlóan magas érték volt megállapítható, majd a tizenötödik napon már csökkenő tendencia jelentkezett. Sem ekkor, sem a visszatáplálás során a szérumszint nem közelítette meg a kiindulási értéket. (85. ábra, 61. táblázat).

A koplalókúra során mindkét nemből a szérumszint nem konjugált D szintje szignifikánsan csökkent, a DS szérumszintje viszont a D tükröképeként emelkedett. A szérumszint nem konjugált D szintjének változását nem áll módomban összehasonlítani más szerzők adataival, mert ezzel foglalkozó közleményt az irodalomban nem találtam. A fogyókúra alatt észlelt csökkenő nem konjugált D értékek viszont összhangban vannak a korábbi vizsgálataimmal, amelyekkel a D fokozott glanduláris szekrécióját és össz-szervi produkcióját mutattam ki elhízásban. (Halmy és Fehér, 1971).

A DS szérumszintjének emelkedése megfelel Hendrikx és mtsai (1975) korábbi eredményének, akik egy elhízott nőbeteg esetében jelzett DS adása után, hosszabb DS felezési időt és csökkent metabolikus clearance rátát, illetve produkciós rátát állapítottak meg. Ennek megfelelően a vizeletben a DS ürülése koplalás idején csökkent. Vizsgálatát kevésbé érzékeny módszerrel 12 betegen megismételte, melynek eredményeként plazma DS-szint emelkedést észlelt a vizelet DS lényeges csökkenése mellett.

Utóbbi exogén D adására is változatlan volt.

Figyelemre méltó, hogy a férfiak koplalókúrája során a DS szintje a másik mellékvesekéreg-hormonhoz, a kortizolhoz hasonlóan a tizedik napra éri el a legmagasabb

értéket. Ezzel szemben a nők szérumban DEA szintje, szérumban-kortizolszintjükhez hasonlóan az ötödik napon a legmagasabb, vagyis a vizsgált két mellékvesekéreg-hormon mind a férfiak, mind a nők esetében azonos időpontban éri el a legmagasabb szintet.

A koplalókúra során a férfiak DS szintje nő, prolaktinszintje csökken. A prolaktin növeli a DS szekréciót (*Vermeulen és mtsai, 1977, Lobo és mtsai, 1980*). Lehetséges, hogy férfiakban a DS a prolaktinszintézisre fékezően hat, tehát feltételezhető az emelkedett DS szint felelős a csökkent szérumban prolaktinszintért.

A nők szérumban prolaktinszintje a koplalókúra során változatlan maradt. Mivel a DS egy része ösztrogénné alakul, és ismert, hogy az ösztrogének a prolaktinszintézist és -szekréciót fokozzák (*Harper, 1969*), lehetséges, hogy a nők szérumban prolaktinszintje azért nem emelkedik a koplalókúra folyamán, mert a DS-ből keletkező ösztrogének hatása erősebb, és nem engedik a DS feltételezett fékező hatását érvényesülni.

3.4129 A szérumb dopamin-béta-hidroxiláz aktivitásának vizsgálata kéthetes koplalókúra idején

A szimpatikus idegrendszeri aktivitás éhezés, vagy a megszokottnál kisebb energiatartalmú táplálkozási szakasz idején csökken (*Landsberg és Young, 1978*). Viszont a DBH-aktivitás valószínűleg nem az *aktuális* szimpatikus idegrendszeri állapot, hanem inkább a tartós szimpatikus idegrendszeri tónus jelzője. Különösen a korábbi adatok szerint, a szérumb DBH-aktivitás bizonyos stresszhatásokra emelkedik (*Weinshilbom, 1979*). Így elméletileg lehetséges, hogy az éhezési stressz megváltoztatja a szérumb DBH aktivitását. Ismert, hogy éhezés idején a pajzsmirigyhormonok metabolizmusa megváltozik (*Suda és mtsai, 1978*). Mivel a DBH szérumszintjének fenntartásában a nem öröklött – vagyis szerzett – állapotok közül ezideig csak a pajzsmirigyműködés zavaraira hívták fel a figyelmet, illetve experimentálisan csak a pajzsmirigyhormon adagolásával tudták a DBH metabolizmusát megváltoztatni, ezért azt vizsgáltam, hogy a szérumb DBH-aktivitás változik-e a kéthetes koplalókúra alatt, normotenzív endokrinológiai betegségben nem szenvedő elhízott betegeknél. További vizsgálatokat végeztem arra vonatkozóan is – még a fogyókúra előtt – hogy a szérumb DBH-aktivitás összefügg-e a kortizol és a pajzsmirigyhormonok szérumszintjével, továbbá koplalókúra idején a DBH esetleges változása korrelációban van-e a kortizol vagy a pajzsmirigyhormonok változásával, tekintettel az enzim hormondependens metabolizmusára.

A szérumb DBH-aktivitás a kéthetes koplalókúra ötödik és tizedik napjára kis értékkel ugyan, de szignifikáns mértékben csökkent a kezdeti, azaz a koplalókúrát megelőző szinthez képest (*86. ábra*). Annak ellenére, hogy a koplalás a 10. nap után is folytatódott, a változás iránya megfordult és a 15. napi érték az előzőkhöz képest jelentős mértékben ($p < 0,001$) emelkedett, sőt ez a tendencia a kétnapos újratáplálás után is érvényesült.

A szérumb DBH-aktivitás mérésével egyidejűleg végzett hormonmeghatározásokkal választ kívántam kapni arra, hogy a DBH-aktivitás a kiindulási helyzetben

vagy a koplalókúra során összefügg-e a kortizol vagy a pajzsmirigyhormonok értékeivel.

A kiindulási időpontban mért DBH-aktivitás és a kortizol, illetve a T_3 , T_4 , rT_3 hormonszintek között nem volt kimutatható összefüggés (kortizol: $r = 0,55$ N.S.; T_4 : $r = 0,26$, T_3 : $r = 0,24$, rT_3 : $r = 0,55$ N.S.).

A koplalókúra folyamán a szérumb-kortizolszint jelentős mértékben emelkedett, vagyis a koplalókúra során a szérumb-kortizol- és a DBH szint ellentétes irányba változott: a két görbe egymás tükörképének felelt meg (87. ábra). Annak megállapítására, hogy a két változó összefügg-e, a szérumb-kortizolszint változását létrehozó dinamikus vizsgálatok után megmértem a szérumb DBH-aktivitást is.

Az elhízott betegeknek, a fogyókúra előtt 30 mg/kg dózisban adott 4 órás Metopiron-infúzió után közvetlenül, majd 1 mg Synacthen Depot után 24 órával, végül 1 mg per os adott esti Oradexon után másnap reggel levett vérből meghatároztam a szérumb DBH-aktivitást és a kortizolszinteket. Valamennyi funkciós próbában a DBH- és a kortizolszint azonos irányba változott (88. ábra).

A koplalókúra — a DBH-aktivitás megváltozása mellett — a pajzsmirigyhormonok szérumszintjét is módosította m.(3,4126). Ezért megvizsgáltam, hogy a pajzsmirigyhormonok szintjének változása és a szérumb DBH-aktivitás változása összefüggésben van-e. A T_4 és a rT_3 változása nem korrelált a DBH értékek változásával, az összes lehetséges változási variációk figyelembevételével sem. A T_3 és a DBH értékeknek a 10. napról a 15. napra létrejött változása inverz korrelációt mutatott ($r = -0,61$; $p < 0,05$). Ezzel szemben — az előbbi összefüggéstől eltekintve — az összes vizsgált pajzsmirigyhormon-érték sem a koplalókúra előtt, sem az alatt nem mutatott korrelációt a DBH értékekkel, illetve változásokkal.

Értékelés:

Vizsgálataim szerint a szérumban a DBH-aktivitás elhízásban egyértelműen alacsonyabbnak bizonyult a normális súlyú kontrollcsoportéhoz képest (*Halmy és mtsai, 1982*). Eredményemet több kísérleti vizsgálat is alátámasztja. Így pl. hypothalamikus obesitásban stresszhatásokra az elhízott állatok plazma DBH-aktivitásának csökkent reaktivitását észlelték (*Bray, 1983*).

Korábbi vizsgálataim szerint kísérleti elhízásban csökken a hypothalamus NA-anyagcseréje (*Halmy és mtsai, 1978*). További vizsgálatok is csökkent szimpatikus idegrendszeri aktivitást mutattak ki kísérleti elhízásban, amelyet csökkent termogenezis is kísért, majd a patkányok barna zsírszövetében, a szívben és a hasnyálmirigyben a NA-turnover csökkenését észlelték VMH-roncsolást követően (*Vander-Tuig és mtsai, 1982*).

A kétételes koplalókúra során a szérumban a DBH-szint, bár aránylag kis értékkel, de statisztikailag jelentős mértékben változott (*Halmy és Nyakas, 1982*). Az első 10 napon kialakult és lehetséges, hogy a fogyókúrával járó szimpatikus idegrendszeri aktivitás csökkenésének felelt meg. Ezt a következtetést támasztja alá *Koppeschaar (1983)* megfigyelése is, aki a vizelet NA, adrenalin és vanilinsav tartalmának csökkenését ismertette alacsony energiatartalmú étrend alatt. Elképzelhető az is, hogy az enzim-szintézise az idegsejtekben lassult, s így a neuronokból kevesebb enzim jutott ki a perifériás vérbe. Bár *Hörtnagl és mtsai, 1978*) a szimpatikus idegrendszer tartósan fokozott működésének regisztrálására a DBH-aktivitást nem tartják alkalmasnak, eredményeim annak a lehetőségét vetik fel, hogy a tartósan csökkent szimpatikus idegrendszeri tónus alacsonyabb szérumban a DBH-aktivitást hozhat létre. Ennek eldöntésére további vizsgálatok szükségesek. Az időviszonyok is lényegesnek látszanak a koplalás idején létrejövő DBH-aktivitás csökkenésében. *Mjos és mtsai, (1977)* 10 egészséges diák, 2-3 napos éhezése során nem észlelték eltérést a szérumban a DBH-aktivitásban, a szérumban a NA és a szabad zsírsavak emelkedése mellett. Megfigyelésük nincs ellentmondásban a vizsgálataim által megállapí-

tott eredményekkel, mivel vizsgálataikat egészséges személyeken és aránylag rövid időtartamú koplalás idején végezték.

A szérumban a DBH-aktivitás változásának értékeléséhez vizsgáltam az enzim- és a kortizolértékek összefüggéseit. A koplalókúra idején a kortizolszint jelentős mértékben emelkedett. Ez a változás a szérumban a DBH-aktivitás tükörképének felelt meg (Halmy és Nyakas, 1983-a). Megállapítottam, hogy sem a kiindulási helyzetben, sem a fogyókúra vizsgált napjain nem volt korreláció a két vizsgált paraméter között.

Bár a koplalókúra első napjaiban emelkedett a szérumban a kortizolszint, ez csak enyhe stressz-válasznak felelt meg. A szérumban a DBH-aktivitás változásait különböző stresszhelyzetekben kiterjedten vizsgálták. Állatkísérletekben immobilizáció, illetve úsztatás hatására a szérumban a DBH-aktivitás fokozódott. Humán vizsgálatok során kéreppár-ergometriával a szérumban a DBH-aktivitás növekedését állapították meg. A hideghatásra létrejövő válasz (cold pressor test) ellentmondó eredményeket adott (Weinshilbom, 1979). Intenzív terápiás osztályra történő felvétel napján a szérumban a DBH-aktivitás magas szintet ért el, de a kórházi tartózkodás idején mintegy 2-3 nap alatt normális szintre csökkent, ellentétben a szérumban a CA értékekkel (Nicolosi és Atkins, 1978). Koponyatraumát követően a szimpatikus idegrendszer fokozott működésének klinikai jeleit tartósan észlelték, de a magas CA értékekkel szemben a szérumban a DBH-aktivitás nem növekedett (Hörtnagl és mtsai, 1978).

Mivel a koplalókúra során a DBH- és a kortizolszint ellentétes irányba változott, felmerült annak a lehetősége, hogy a fogyókúra során a kortizolszint emelkedése idézi elő a szérumban a DBH-aktivitás csökkenését. Ezért láttam szükségesnek azt, hogy megvizsgáljam a kortizolszint változását előidéző különböző dinamikus próbákban a DBH-aktivitás esetleges változását. Synacthen próbában a DBH-szint emelkedését állapítottam meg a kortizolszint egyidejű növekedése mellett. Metopiron-infúziós próba végén levett vérből, a DBH- és a kortizolszint csökkenését mutattam ki. Végül, rövid dexametazon fékezéssel a kortizolszint csökkenése mellett a DBH szint csök-

kenésének tendenciáját észleltem elhízott betegeken. A koplalókúra folyamán a kortizolszint növekedésének hatására kialakuló DBH szint csökkenésének a lehetősége ezen eredmények alapján nem valószínű, mivel mindhárom funkciós próbában mindkét paraméter változása egyirányú volt, továbbá a szérumban a kortizol szint emelkedése Synacthen próbában a szérumban a DBH-aktivitás fokozódásával járt együtt. A dinamikus próbákkal nyert eredmények viszont arra mutatnak, hogy a DBH-aktivitás rövid időtartamú változásaiban a kortizol szerepet játszhat.

(Halmy és Nyakas, 1983-b).

A szérumban a DBH-aktivitás a fogyókúra kezdetétől, annak 5., majd 10. napjára jelentősen csökkent. Az enzimaktivitás görbéjén a mélypont a 10. napi érték volt. Ezt követően — a koplalás befejezése előtt — a 15. napon mértem ennél jelentősen nagyobb értéket. A görbe megtörése — annak ellenére, hogy a koplalás még változatlanul tartott — a DBH-metabolizmus megváltozásának lehetőségét vetette fel.

Ismert, hogy a DBH-metabolikus clearance rátája döntően a pajzsmirigy működésével függ össze. Így hyperthyreosisban a szérumban a DBH-szint csökken (Noth és Spaulding, 1974), hypothyreosisban emelkedik (Nishizawa és mtsai, 1974).

A jelenség patkányok öröklött hypothyreosisában is észlelhető, továbbá pajzsmirigy-irtás után a pajzsmirigyhormon adása dózissal összefüggő mértékben csökkentette a szérumban a DBH szintet (Stolk és mtsai, 1980).

A DBH meghatározásokkal azonos időben meghatároztam a szérumban T_3 , T_4 és rT_3 értékeket is. A szérumban T_3 , valamint a DBH értékeknek a 10. és a 15. nap közötti változása statisztikailag összefügg. Ugyanakkor a többi pajzsmirigyhormon szérumban a szintjének változása nem volt korrelációban a DBH változással. Ismert, hogy a koplalás alatt a $T_3 - T_4$ konverziós ráta csökkent. (Suda és mtsai, 1978), mivel az éhezés a T_4 5' monoiodáz aktivitást gátolja. Ezáltal a T_3 neogenezis a májban csökken, vagyis funkcionális hypothyreosis alakul ki a fehérjevesztés megakadályozása érdekében. Valószínűnek látszik, hogy ez az extraglanduláris éhezési hypothyreosis játszik döntő szerepet a koplalókúra második felében észlelhető DBH szint emelkedésében, összhangban a korábbról ismert — hypothyreosisra jellemző — enzimaktivitás növekedéssel.

3.413 A koplalókúra tartós eredményének vizsgálata

A kéthetes koplalókúra — az előzetesen ismertetett eredményeim szerint — jelentős súlycsökkenést hozott létre. Ez azonban nem jogosít fel arra, hogy a kezelési módot hosszú távon is eredményesnek tartsam. A különböző szerzők által végzett koplalókúrák eredményeinek megítélése nem könnyű, tekintettel arra, hogy a betegek koplaltatása különböző ideig tartott, továbbá a betegek egy része írásban vagy telefonon közölte súlyának alakulását, végül a tartós eredmény megállapítása a fogyókúra befejezése után különböző időpontokban történt (*Linnet, 1982*). Mindezek alapján a koplalókúra tartós eredményének megállapítására az előzetesen kezelt betegeket a módszer bevezetése után 6 évvel osztályomra behívtam és az ellenőrzésen megjelent betegek reggeli súlymérésével tájékoztam a korábbi fogyókúra tartós eredményéről. Így az ellenőrzésen megjelent betegek koplalókúrájától eltelt idő esetenként más volt.

A vizsgálaton 86 beteg jelent meg, közülük 23 beteg az ellenőrzésig eltelt időszakban tartotta testúlyát vagy fogyott, 63 beteg testsúlya viszont a vizsgálat időpontjáig gyarapodott.

A koplalókúrárt követő egy éven belül a betegek mintegy fele fogyott tovább (25 beteg közül 14). A koplalókúrárt követő első és negyedik év között vizsgált betegeknek már csak egyhatoda (42 beteg közül 7), majd a fogyókúrárt követő negyedik és ötödik évben ellenőrzött betegeknek csak mintegy egytizede 19 beteg közül 2 beteg testsúlya maradt változatlan vagy csökkent (*62. táblázat*).

A koplalókúra eredményének megtartása szempontjából legrosszabb arányokat (*Drenick 1981*) anyagához hasonlóan — az első évet követő három évben állapíthattam meg (*82. ábra*)

A koplalókúrák tartós eredményének összegezése (*Linnet, 1982*) szerint az eredményesen fogyókúrázó betegek aránya hosszú távon nulla százaléktól 43,2 szá-

zaléig terjed (median 23,9 %). A szerző által az irodalomból összegyűjtött anyag együttes értékelése azért nehéz, mert a fogyókúra után eltelt idő az idézett közleményekben 0,4 és 9 év között van. Nyilvánvaló, hogy a hosszabb időtartamot átfogó vizsgálatok gyengébb eredményekről számolnak be. A leghosszabb időszakra kiterjedő vizsgálat (Johnson és Drenick, 1977) 7,3 évi átlaggal az eredményes esetek arányát 3,4 százalékban állapította meg.

A többi kezelési módszer tartós eredményének összehasonlítása hasonlóan nehéz. Kezdetben a táplálkozási magatartás módosításával járó kezelési eljárásokról azt hitték, hogy jobb, tartós eredményeket biztosítanak, de a későbbi vizsgálatok ezt nem igazolták (Öst és Götestam, 1976, Stunkard 1977, Loro és mtsai, 1979).

A koplalókúra tartós eredményének vizsgálata alapján szükségesnek látszott olyan eljárás kidolgozása, amely lehetővé teszi az elért súlycsökkenés megtartását. Ennek jelentőségét különösen aláhúzza az a tízéves súlygörbe analízisen alapuló vizsgálatom, amelynek eredménye szerint a tízéves időszakot átfogó súlygörbén a testsúly öt százalékánál nagyobb *súlycsökkenést*, 271 esetből 83 esetben az eredeti súlyra visszatérő *súlygyarapodás* és 80 esetben az *eredeti súlyt meghaladó testsúlynövekedés* jellemezte (Halmy, 1982) A testsúlyszabályozásnak ez a súlycsökkenést követő visszacsapása, illetve túlcsapása a tartós kezelés, illetve ellenőrzés jelentőségét vetette fel.

3.42 A kétszakaszos fogyókúra eredményei

Az előzőekben ismertetett vizsgálati eredmények alapján a koplalókúrával elért testsúlycsökkenés megtartására szükségesnek látszott olyan további fogyókúra kidolgozása, amellyel az elért eredmény megtartható. Feltételezésem az volt, hogy 12 héten át adott és a beteg ellenőrzésével kiegészített alacsony energiatartalmú étrendet tartalmazó fogyókúra a további súlycsökkenés elérésében segítséget nyújthat.

Ismert azonban, hogy a tartós kalóriamegszorítást a betegek nehezen tűrik, gyógyszeres étvágycsökkentés nélkül. Mivel a korábban alkalmazott étvágycsökkentők használata esetén gyakran gyógyszerfüggőség és hozzászokás alakult ki (*Gogerty, 1981*) a kezelést korábban használt étvágycsökkentő gyógyszerektől eltérő kémiai szerkezetű és hatásmechanizmusú Teronac tablettával (mazindol) végeztem. Vizsgálatom arra irányult, hogy a Teronac-kezelés alkalmas-e a koplalókúra eredményeként elért testsúly megtartására, vagy további csökkentésére.

A Teronac nemcsak kémiai szerkezetében, hanem hatásmechanizmusában is eltér az eddig használt anorexigén gyógyszerektől, ugyanis a catecholaminoknak az afferens neuronba irányuló újrafelvételét gátolja. (*90. ábra*). Így az interneuronális térben a magasabb catecholamin koncentráció tovább fennmarad és ezáltal a táplálékfelvétel gátlása jön létre. Ezzel a hatásmechanizmussal szemben az amfetamin típusú étvágycsökkentők főleg a catecholamin szintézist gátolják (*91. ábra*), ennek következtében hozzászokás alakul ki és az eredményes kezelés egyre nagyobb adagú gyógyszer adását teszi szükségessé (*Gogerty, 1981*).

Vizsgálatomat részletes átvizsgálás után 37 elhízott betegen végeztem. A közel négyhónapos vizsgálatot 26 beteg (10 férfi, 16 nő) esetében tudtam befejezni. A vizsgált betegek életkora 46,4 év volt. (Szélső értékek: 26-40 év).

Valamennyi beteg súlytöbblete a Metropolitan Biztosító Társaság táblázatai alapján 30 %-nál nagyobb volt.

A Teronac-kezelést a kéthetes koplalókúrát követően három napig tartó óvatos újratáplálás után kezdtem meg. Ennek idejére a betegeknek napi 800-1000 kalóriát (3350-4190 kJ) tartalmazó étrendet javasoltam. 15 beteget hetenként kontrolláltam, a további 11 esetben a betegeket havonta egy alkalommal ellenőriztem. Valamennyi beteg az első három napon 0,5 mg Teronac tablettát kapott; a dózist a negyedik naptól 1 mg-ra emeltem. 20 beteg számára a napi 1 mg Teronac megfelelő hatást biztosított a háromhónapos kezelés végéig. A maximális napi 2 mg Teronacra mindössze négy esetben volt szükség a kezelés utolsó harmadában.

A betegek testsúlya már a kéthetes koplalókúra időtartamában jelentősen csökkent. Az újratáplálás napjaiban enyhe súlygyarapodást észleltem, amely elsősorban a folyadékháztartás ismert módosulásából adódott. A betegek testsúlyának átlaga a Teronac-kezelés kezdetén 93,57 kg volt, amely megfelel átlagosan az 50,38 % súlytöbbletnek (63. táblázat, 92. ábra).

A gyógyszeres kezelés hatására a betegek súlya mintegy 9 kg-mal csökkent; ez a teljes éhezés időtartamában elért súlycsökkenéssel együtt 16,25 kg-ot tett ki. (90. ábra). A súlytöbblet-csökkenés a Teronac-kezelés időszakában 14,8 % volt. (Farkas és Halmy, 1979).

A kétszakaszos fogyókúra során a súlytöbblet 26 %-kal csökkent. (90. ábra, 64. táblázat). Bár a nők súlytöbblete kissé több volt mint a vizsgálatban résztvevő férfiaké, a két nem súly- és súlytöbblet-csökkenése között nem észleltem különbséget (93. ábra) Halmy és Farkas, 1982).

A betegeket a kezelés előtt mért súlytöbbletük alapján csoportokba osztottam. A betegek többségének súlytöbblete 31-60 % között volt. A 17 betegből a kezelés végére 15 személy a 30 %-nál kisebb súlytöbbletű csoportba került, és közülük négy beteg már nem bizonyult kövérnek. A három, excessive kövér beteg is kisebb súlytöbbletű csoportba került. (65. táblázat).

A kétszakaszos fogyókúra során az elhízást kísérő betegségeknek mintegy a kétharmadában tünetmentes állapot alakult ki. A hypertoniás és kardialisan dekompenzált betegek kezelése fogyókúra után kevesebb, illetve kisebb dózisú gyógyszert igényelt. (Halmy és Farkas, 1983-a). A hat hyperlipoproteinaemiás beteg közül a koplalókúra végére négy esetben a hyperlipoproteinaemia megszűnt, két esetben pedig csökkent. (66. táblázat). Az elért eredmény valamennyi esetben megmaradt a Teronac-kezelés végén is.

A több szakaszban végzett fogyókúra eredményét B.J. ötvenegy éves nőbetegem esete is mutatja. Anamnézisében a rendszeres digitalis kezelés, a heti két-három alkalommal végzett vízajtás mellett is jelentkező lábszárvizenyő, a kombinált kezelést igénylő hypertensio, a gyakran ismétlődő thrombophlebitis, valamint a natív cukormentes diétával egyensúlyban tartható diabetes mellitus szerepelt. A koplalókúra eredményeként 1976-ban 9,5 kg-ot fogyott, de ebben az időszakban amikor nem járt gondozásra másfél év alatt 13 kg-ot hízott.

Az újabb koplalókúrával 1978-ban 8,5 kg-ot fogyott, majd a tizenkét hetes Teronac-kezelés hatására a testsúlya további 16 kg-mal csökkent. A háromhónapos gyógyszerzünetben a testsúlyát tartotta, majd az újabb tizenkét hetes Teronac-kezelés időtartamában ismételen fogyott 11,4 kg-ot. Testsúlya 1978-ban 116 kg volt, jelenleg 83 kg. Testsúlytöbblete 1978-ban 109 % volt, jelenleg 50,6 %. A fenntartó digitalizálás és a hetente kétszer végzett vízajtás mellett 1981-ben cardialisan kompenzált, és más, anti-hypertenzív gyógyszert nem igényelt. Az éhgyomorral és az étkezés után vizsgált vércukorérték fiziológiás; a cukorterhelés során szabályos görbét nyertem (94. ábra). A gyógyszerfogyasztás mellékhatásaként leggyakrabban a szájszárazság (13 eset), az obstipatio (8 eset), továbbá a verejtékezés, az ingerlékenység (3 eset), valamint a fejfájás, és az alvászavar (2 eset) fordult elő.

Összehasonlítottam a hetenként, illetve a havonta ellenőrzött betegek testsúlycsökkenését. Megállapítottam, hogy a *hetenként* ellenőrzött betegek testsúlycsökkenése

közel a kétszerese — 13,7 kg — volt a *havonta* ellenőrzött betegek testsúlycsökkenésének. Ez a testsúlycsökkenés szignifikáns mértékű súlytöbblet-csökkenést is jelent (95. ábra), (*Halmi és Farkas, 1983-b*).

Gyógyszeres kezelés eredményei megegyeznek *Adams (1975)* adataival, aki az elhízott hypertóniás betegeken végzett Teronac-kezeléssel tizenkét hetes fogyókúrát és 9 kg-os testsúlycsökkenést mért.

Betegeim gyógyszeres kezelése a testsúlycsökkenés érdekében nem érte el *Hussmann (1976)* fogyókúrájának hatását, aki 12 hét alatt 11,4 kg-os átlagos súlycsökkenésről számolt be, viszont *Maclay és Wallance (1977)* 7.9 kg-os, *Heber (1975)* 6,8 kg-os (és *Escher (1976)* 5,6 kg-os eredményénél nagyobb. *Linke (1976)* és *Jenny és mtsai (1976)* 6-6 kg-os, *Mies (1976)* 4-5 kg-os fogyást ért el hat hét alatt. A különböző szerzők adatainak összehasonlítása azonban nem enged meg határozottabb következtetéseket, mivel a gyógyszeradag és a betegek kalóriafelvétele különböző volt.

A fogyókúra eredményét jobban kifejezi a súlytöbblet-csökkenés százalékos mértéke, mivel ez a viszonyszám az elhízottak többletsúlyának csökkenését mutatja. Így a nagyobb testsúlyú beteg esetében az azonos kilogrammnyi fogyás kisebb eredmény, mintha ez kisebb testsúlyú elhízott beteg esetében alakult volna ki.

A súlytöbblet-csökkenést vizsgálva megállapítható, hogy a betegek súlytöbblete a kezdeti értéknek majdnem a felére csökkent; négy beteg súlytöbblete a kezelés végére nem érte el az elhízás kritériumát jelentő kóros határt, továbbá három, 100 %-nál nagyobb súlytöbbletű beteg is a kisebb súlytöbbletű csoportba került át.

A kúra elején a nőknek nagyobb súlytöbbletük volt mint a férfiaknak. Ennek ellenére a két nem súlytöbblete azonos módon csökkent. Eredményeimhez hasonlóan nem észlelt a nemek közötti súlyvesztésben különbséget — a Teronac-kezelés során — *Maclay és Wallance (1977)* sem.

A kezelés nem okozott érdemi pulzusszám vagy EKG-változást mint, ahogyan *Bradley és mtsai* (1974) vizsgálata eredményeként sem jött létre változás az előzetesen diagnosztizált kardialis betegségek lefolyásában.

Betegeim systoles-diaستoles vérnyomásának átlaga a tizenkét hetes kezelés idején szignifikánsan csökkent, de a változást nem a Teronac közvetlen hypotenzív hatásának tulajdonítom. A változás hypertoniás betegeim vérnyomáscsökkenéséből adódott, amely a testsúlycsökkenés következtében jött létre. A fogyókúra előtt 11 beteg anti-hypertenzív kezelésben részesült. A koplalókúra, majd a Teronac adagolásának hatására 6 beteg nem igényelt további antihypertenzív kezelést, és a többi beteg normotenziója a korábnál kisebb dózissal, illetve enyhébb hatású kezeléssel is fenntartható volt. Megfigyelésemhez hasonló eredményt észlelt *Adams*, illetve *Miach* (1976) is.

A fogyókúra előtt három esetben állapítottam meg gyógyszeres kezelést nem igénylő, felnőttkorban kialakult cukorbetegséget. A kombinált fogyókúra hatására, a kezelés végén a betegek étkezés előtt és után vizsgált vércukorszintje fiziológiai értékű volt.

Boshell és mtsai (1974) az összesített vizsgálatukban, 261 cukorbeteg vizsgálata alapján javasolták a Teronac tablettát az elhízott cukorbeteg testsúlyának csökkentése érdekében. A szénhidrát-anyagcserére kifejtett kedvező hatás feltehetően a súlycsökkenés következtében jön létre, bár *Harrison* (1975) a glükóze és az inzulin plazmaszintjének csökkenését írta le a Teronac adagolása után; meg kell azonban jegyezni, hogy ő a szokásosnál nagyobb adagú (4 mg) gyógyszert adott. *Slama és mtsai* (1978) az éhomi vércukor és a plasma inzulinszintjét vizsgálva a tizenkét hetes kezelés után sem észleltek specifikus Teronac-hatást az anyagcsere-folyamatokra, viszont pozitív korrelációt találtak a fogyás és az insulinszekréció csökkenése között.

Betegeim közül hat személy hyperlipoproteinaemiás volt. A koplalókúra végére négy esetben ez megszűnt, és a Teronac-kezelés végén is normolipoproteinaemiát észleltem. A zsíryanagcsere javulásának okát az említett esetekben a kéthetes koplalással magyaráztam — a korábbi, nagyobb számú vizsgálataimnak megfelelően. Az ön-

magában adott Teronac hatására *Woodhouse* (1975) nem észlelte a lipoproteinek, a triglicerid és a koleszterin plasmaszintjének változását a testsúlycsökkenés után, míg *Slama és mtsai* (1978) a koleszterin és a triglicerid csökkenését figyelték meg.

Összegezve a Teronac mellékhatásainak vizsgálatával kapcsolatos eredményeket, megállapíthatom, hogy a jó therápiás eredmények mellett a mellékhatások nem okoztak olyan elváltozásokat, amelyek a kezelés eredményességét csökkenthetnék volna.

Végül a hetente végzett ellenőrző vizsgálat jelentőségére hívnám fel a figyelmet, mivel a heti és a havi ellenőrzés mellett kezelt betegek súlycsökkenése között jelentős különbséget észleltem.

4. UJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

- 4.1 Az elhízás epidemiológiai vizsgálatának eredményei
- 4.1.1 Megállapítottam, hogy krónikus betegség miatt gondozottak között az elhízás 39 %-ban fordult elő.
- 4.1.2 Kimutattam, hogy a kardiovaskuláris betegségek 40,5 %-ban találhatók az elhízott gondozottak között, szemben a normális súlyú gondozott populációban észlelt 16 %-nyi előfordulással.
- 4.1.3 Cukorbetegség miatt az elhízottak 12,2 %-a állt gondozás alatt, szemben a normális súlyú gondozottak között észlelhető 2 %-nyi morbiditással.
- 4.1.4 Megállapítottam, hogy a 21-30 éves korosztályban nem volt elhízott beteg. Az elhízottak aránya a 41-50 év közötti korosztályban volt a legnagyobb (a nők 58,9 %-a, a férfiak 67,1 %-a). Tehát a *megelőző tevékenységet a 30. életév előtt kellene megkezdeni.*
- 4.1.5 Krónikus betegségek miatt gondozott 650 beteg súlyát *10 évre visszamenőleg* vizsgáltam. Megállapítottam, hogy a 36-40, 41-45, és a 46-50 éves korcsoportok testsúlya az előző 10 év során szignifikánsan emelkedett, viszont a 31-35, illetve az 51-55 éves korcsoportoknak nem volt – az előző 10 évben – jelentős testsúlynövekedése. A normális súlyú gondozott férfiak közül csak a 36-40 év közötti csoport súlya emelkedett szignifikánsan az előző 10 év alatt, de ez a súlynövekedés nem eredményezett elhízást. A férfiak között az elhízás előfordulásának aránya az életkorral egyre nő.
- 4.1.6 Vizsgáltam, hogy a *gondozásbavételt követően* hogyan alakult a betegek súlya és megállapítottam, hogy a gondozásbavétel után az elhízott betegek testsúlya tovább növekedett.
- 4.1.7 Megállapítottam (Wald-Wolfowitz módszerrel), hogy idült betegség miatt gondozottak között a testsúly növekedésével a szívbetegségek, a hypertonia, a cukorbetegség és a mozgásszervi betegségek előfordulásának valószínűsége nőtt.

- 4.18 Az idült diffúz májbetegségek közül csak a zsírmájhoz társult nagyobb arányban (az esetek kétharmadában) elhízás. Elhízás miatt kezelt betegek májműködésre jellemző enzimeinek kóros aktivitása viszont 20-74 %-ban fordult elő.
- 4.2 A táplálékfelvétel neuroendocrin szabályozásának vizsgálata
- 4.21 A VMH elektrolitikus roncsolásával létrehozott *hypothalamikus elhízásban a mellékvesekéreg-eredetű dehidroepiandroszteron (D) jelentősen csökkentette a táplálékfelvételt és az állatok súlygyarapodását. A hormon gyógyászati felhasználásának viszont határt szab az a megfigyelésem, amely szerint a D nőstény patkány adenohypophysisének súlyát növeli. Ez a folyamat reverzibilis hiperpláziának felel meg és együtt jár az ovarium sárgatestjeinek fennmaradásával.*
- 4.22 *A neurontesteket szelektíve roncsoló kainsavval a VM mag egy részére lokalizálódó microléziót hoztam létre, mely fokozott testsúlygyarapodást és perifériás zsírlerakódást eredményezett. A vizsgálat azt mutatja, hogy a VMH neuronok egy részének ki-
esése is létrehozhatja a hypothalamikus típusú elhízást.*
- 4.23 VMH roncsolt elhízott patkányokon a jelzett NA i.c.v. beadását követően jelentősen fokozódott a ³H-NA koncentráció a preoptikus régióban és a laterális hypothalamusban. Ugyanezen területek endogen NA tartalma alacsonyabb volt, mint a kontroll állatok azonos agyterületeinek endogen NA tartalma. Az észlelt elváltozások elhízott patkányokban *csökkent NA anyagcserére mutattak a ventrális noradrenergias köteg (VNAB) ellátási területén. Ezzel szemben nem volt eltérés az agytörzs egyes régiói és az előagy NA anyagcseréjében.*
- 4.24 A ventrális noradrenergias köteg *6-hidroxi-dopaminnal végzett roncsolása után fokozott súlygyarapodást észleltem a kontrollcsoporthoz viszonyítva. A testsúlygyarapodás mértéke azonban lényegesen kisebb volt a VMH elektrolitikus léziója után megfigyelt testsúlygyarapodáshoz képest. Eredményeim alátámasztják a ventrális noradrenergias köteg szerepét a táplálékfelvétel szabályozásában, de arra is mutatnak, hogy a noradrenergias rendszer mellett más mechanizmusokkal is számolnunk kell.*

A NA anyagcsere szerepére mutat az a megfigyelésem is, hogy a ventrális noradrenergias köteg ellátási területén a beadott ^3H -NA specifikus aktivitása alacsonyabb volt jólakott állatokban, mint az éhező kontroll csoportban. Ez fokozott anyagcserét jelent a vizsgált területen.

- 4.25 A catecholaminok presynaptikus újrafelvételét gátló nagy dózisú (30 mg/kg) mazindol adására a *medialis hypothalamus noradrenergias anyagcseréjének szelektív fokozódását figyeltem meg* szemben más agyterületekkel (pl. lateralis hypothalamus). Vizsgálatom valószínűsíti azt a hipotézis, mely szerint a táplálékfelvétel noradrenergias gátlása a medialis hypothalamuson keresztül érvényesül.
- 4.26 Új környezetbe helyezett éhező patkányokon vizsgáltam a táplálkozási magatartás és az explorációs aktivitás egyensúlyát. A mazindol már kis dózisban (0,62 mg/kg) csökkentette a táplálkozási aktivitást (a táplálkozás latencia ideje nőtt, a táplálkozás ideje csökkent) és egyidejűleg fokozta az explorációs aktivitást. A táplálékfelvétel csökkenését csak nagyobb dózis esetén figyelhettem meg, tehát a táplálkozási magatartás vizsgálata érzékenyebb módszernek bizonyult.
- 4.27 A vizsgált gastrointestinalis peptidek közül ip. adott a cholecystokinin és a *CCK C terminalis tetrapeptidje (CCK-4) csökkentette a táplálkozási aktivitást. A tetrapeptid hatásához képest a pentagastrin csak nagyobb dózisban volt hatásos, míg a secretin lényegesen nem változtatta meg a táplálkozási magatartást. A táplálékfelvételt a CCK és a CCK-4 csökkentette, viszont a pentagastrin és a secretin nem módosította.*
- 4.3 Az elhízás klinikai vizsgálatának eredményei**
- 4.31 Megállapítottam, hogy az *elhízottak száma dopamin-béta-hidroxiláz aktivitása alacsonyabb*. Ez az észlelés megfelel az experimentálisan bizonyított, csökkent szimpatikus idegrendszeri működésnek. Így eredményeim arra utalnak, hogy a szimpatikus idegrendszer szabályozási zavara az elhízás pathomechanizmusában jelentős tényező.

- 4.32 Elhízott betegek szérumában az *epesavak* koncentrációját jelentősen magasabbnak találtam. Eredményem összhangban van a korábban már észlelt és az elhízásra jellemző fokozott koleszterin termeléssel.
- 4.33 *A human dehidroepiandroszteron (D) anyagcsere vizsgálata elhízásban*
- 4.331 Megállapítottam, hogy a D glanduláris szekréciója elhízottakon eléri a mellékvesekéreg-daganat által okozott hormonszekréció, illetve produkció mértékét.
- 4.332 A D — DS átalakulás és a D eredetű metabolitok ürülése kisebb mértékű, mint normális testsúly esetén.
- 4.333 *A fokozott D termeléssel és csökkent ürüléssel összefüggésben a D külső eloszlási tere* (mely a hormonanyagcserében elsődlegesen részt nem vevő szerveket jelenti) elhízásban *nagyobb*.
- 4.334 A vízdékony DS anyagcséréje elhízásban felgyorsult és fő metabolitja az androszteron-glukuronát nagy mennyiségben ürül.
- 4.335 A nagyobb D külső eloszlási térnek megfelelően a zsírszövet magas koncentrációban tartalmaz nem konjugált D-t, amely a *zsírszövet jelentős hormonraktározó szerepére mutat*.
- 4.4 **Az elhízás kezelésének lehetőségei**
- 4.41 *A kéthetes koplalókúra eredményei*
Megállapítottam, hogy a kéthetes koplalókúrával az elhízott betegek jelentős *súlycsökkenése* érhető el. *A súlytöbbletcsökkenés* független volt az elhízás fennállásának idejétől és az elhízás mértékétől is.
- 4.42 *A fogyókúra következtében kialakult súlyos szövődményt nem észleltem*. A kéthetes koplalókúra idején a betegek kardialis dekompenzációja, cukorbaja nem igényelt gyógyszeres kezelést.

- 4.43 *A sav-bázis anyagcsere vizsgálata*
A koplalókúra idején a bázishiány növekedését észleltem az aktuális bikarboñát-szint és a parciális CO₂ tenzió csökkenése mellett. Ezek a folyamatok a koplalás következtében kialakult metabolikus acidosist jól kompenzálták, s ezért a vér-pH értéke nem változott, vagyis a szervezet adaptációja következtében a *kéthetes koplalást a sav-bázis anyagcsere megfelelő szabályozása kíséri.*
- 4.44 A kéthetes koplalókúra folyamán az *epesavak szérumszintje jelentősen csökkent.* Megfigyelésem összhangban van korábbi epéből, illetve székletből végzett meghatározások eredményeivel.
- 4.45 Az eddigi csekély esetszámú és nem rendszerezetten végzett vizsgálatokkal szemben, nagy esetszámban és rendszerűen mértem a szervezet *kortizol választ* a koplalókúra során. Megállapítottam, hogy a szérum-kortizolszint a koplalókúra második tizedik és tizenötödik napjára jelentős szintekben emelkedett, de a szérummértékek átlaga egyetlen időpontban sem emelkedett a kóros tartományba, tehát az adaptációs folyamat csak a szervezet reaktivitására mutatott, de ennek mértéke nem utalt arra, hogy a kéthetes koplalókúra kimerítő megterhelés lenne.
- 4.46 A koplalókúra idején a két nemből eltérő *prolaktin választ* észleltem. A férfiak és különösen a fiatal férfiak szérum-prolaktinszintjének csökkenése koplaláskor, majd emelkedése az újratápláláskor a prolaktin által mediált adaptáció lehetőségét veti fel.
- 4.47 A szérum *prolaktin-* és az immunoreaktív *inzulinszint* összefüggését állapítottam meg az elhízott férfiak csoportjában, amely mind a vizsgálat kezdeti időpontjában, mind a fogyókúra különböző napjain fennállt.
- 4.48 Megállapítottam, hogy a koplalókúra alatt a szérum *DBH-aktivitás* csökken. Dinamikus vizsgálataim szerint a változás a kortizol emelkedésével nem függhet össze, viszont inverz összefüggést találtam a T₃ és a DBH értékek változása között.

4.49 *A koplalókúra késői eredményei*

A 164 kezelt beteget későbbi időpontban ellenőrző vizsgálatra hívtam vissza. Az ambuláns vizsgálaton megjelent 84 betegből 30 (35,7 %) tovább fogyott, vagy megőrizte testsúlyát. 54 beteg (64 %) a fogyókúrát követően ismét meghízott. Az egy éven belül ellenőrzött 25 beteg közül még 14 maradt a kezelés után változatlan súlyú, de a 3-5 évvel korábban végzett fogyókúra után ellenőrzött 19 beteg közül csak 2 beteg testsúlya nem gyarapodott. Tehát a kéthetes koplalókúra az esetek többségében *nem eredményezett tartós* testsúlycsökkenést.

4.410 *A többszakaszos fogyókúra eredményei*

A kéthetes koplalókúra eredményének megtartására, illetve további növelésére a koplalókúrát követő napokban Teronac tablettával étvágycsökkentő kezelést kezdem. A gyógyszer hatására a betegek 800-1000 kalória (3350-4190 kJ) tartalmú étrendet tudtak tartani. Valamennyi beteg súlya a koplalókúra után is tovább csökkent. A súlytöbbletcsökkenés átlaga 26 % volt. A komplex fogyókúra során az elhízást kísérő betegségek mintegy kétharmadában tünetmentes állapot alakult ki. Megállapítottam, hogy a *hetente* ellenőrzött betegek testsúlycsökkenése közel kétszerese volt a *havonta* ellenőrzött betegek súlycsökkenésének. Ez az eredmény egyértelműen az *elhízott betegek rendszeres kezelésének és gondozásának szükségességét veti fel*.

Az elhízás kialakulásában és fennmaradásában az egyén genetikai adottságain, továbbá táplálkozási szokásain és fizikai igénybevételén – vagyis életmódján – kívül a szocio-ökonomikus tényezők is lényeges szerepet játszanak. Ezért az eddigi vizsgálatokon túlmenően további kutatási eredmények elsősorban ezeken a területeken várhatók. Az elhízás megelőzése és eredményes kezelése viszont nemcsak multidiszciplináris kutatási, hanem társadalmi összefogást is igénylő feladat.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt hálásan köszönöm családomnak az értekezés elkészítéséhez nyújtott ki-egyensúlyozott, nyugodt családi háttérrel és a szerető gondoskodást, mert enélkül a disz-szertáció nem készült volna el. Külön köszönöm a feleségemnek az értekezés ábráinak a precíz és pontos elkészítését.

Köszönettel tartozom munkahelyem azon vezetőinek, akik munkámat figyelemmel kísér-ték és ahhoz a feltételeket biztosították: dr. Pál Antal miniszterhelyettesnek, dr. Földes István egészségügyi csoportfőnöknek, dr. Német László eü. csoportfőnök-helyettesnek, dr. Nagy Lajosnak a BM Korvin Ottó Kórház parancsnokának és dr. Szendrői Lászlónak a kórház korábbi parancsnokának.

Baráti szeretettel köszönöm Mándi Sándornak, a BM oktatási és közművelődési csoport-főnöknek a szuggesztív biztatását a munka elkészítéséhez, és a technikai kivitelezéshez nyújtott segítségét.

Az értekezés elkészítéséhez nyújtott több mint egy évtizedes munkájáért hálás köszö-
nem fejezem ki a Korvin Ottó Kórház I. Belgyógyászati Osztálya dolgozóinak, munka-
társaimnak. Segítségük alapvető feltétele volt tudományos tevékenységemnek.

Az osztály orvosai közül különösen Dávid Károly, Farkas Anna, Zsádon Ildikó, Tolvaj Gyula, továbbá korábban Dabi Márta, Kriváchy Péter és Walter Judit segítette munká-
mat.

Az osztály Radioimmunológiai Laboratóriumában nyújtott széles körű és pontos mun-
kájukért külön köszönetet mondok Erdélyi Istvánné és Kovács Lászlóné vegyésztechni-
kusoknak.

Az androgen-hormonok vizsgálatában nyújtott segítségért dr. Fehér Tibor kandidátus-
nak, az experimentális vizsgálatokban nyújtott segítségért dr. Nyakas Csaba, dr.
Kurcz Mihály és dr. Nagy Iván kandidátusoknak fejezem ki a köszönetemet.

Az endokrinológiai paraméterek számítógépes feldolgozásáért Veress Gábor professzornak a műszaki tudományok doktorának és Bezzegh Andrásnak, az epidemiológiai adatok feldolgozásáért Darányi Istvánnak és Deutsch Tibornak mondok köszönetet.

A tanítvány köszönetével a kézirat javításáért dr. Mosonyi László professzornak tartozom köszönettel.

A kézirat nyelvi lektorálásáért dr. Ökrös Ferencnek, dr. Bódi Jánosnének, a gépelés fáradtságos munkájáért Granditsch Évának, Kalmár Tibornének és Szili Erzsébetnek mondok köszönetet.

IRODALOMJEGYZÉK

- Abertnethy, D.R., Greenblatt, D.J.:* Pharmacokinetics of drugs in obesity. *Clinical Pharmacokinetics*. 1982. 7, 108-124.
- Adams, W.J.:* The efficacy and safety of Sanorex (mazindol) in exogenously obese hypertensive patients. In: Howard, A.N. (Ed.): *Recent Progress in Obesity Research: I*. Newman Publ. Ltd. London, 1975. 393-395.
- Ahlskog, J.E.:* Food intake and amphetamine anorexia after selective forebrain norepinephrine loss. *Brain Res*. 1974. 82, 211-240.
- Ahlskog, J.E., Hoebel, B.G.:* Overeating and obesity from damage to a noradrenergic system in the brain. *Science*. 1973. 182, 166-169.
- Altman, J.L., Wishart, T.B.:* Motivated feeding behavior elicited by electrical stimulation of the septum. *Physiol. Behav*. 1971. 6, 105-109.
- Anand, B.K., Brobeck, J.R.:* Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J. Biol. Med*. 1951. 24, 123-240.
- Bagdy, G., Arató, M.:* Correlation between serum dopamine-beta-hydroxylase activity and central dopaminergic functions. In: Endrőczy, E., Angelucci, I., Scapagnini, U., and deWied, D.: *Neuropeptides and Psychosomatic Processes*. Akadémia Kiadó, Budapest, 1983.
- Ban, T.:* Fiber connections in the hypothalamus and some autonomic functions: central neural control of eating and obesity. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1975. 3, Suppl. 1: 3-13.
- Baron, M., Levitt, M., Perlman, R.:* Plasma DBH activity: Relation to genetic factors in schizophrenia. *Comm. Psychopharmacology*. 1980. 4, 197-202.
- Bennett, P.H., Buurth, T.A., Miller, N.:* The high prevalence of diabetes in the Pima Indians of Arizona U.S.A. In: Tsuji, S., Wada, M. (Eds.): *Diabetes Mellitus in Asia*. Excerpta Medica Amsterdam, 1970. p. 33.
- Berger M., Wiedorn I., Berchtold P., Zimmermann H.:* Zur Prävalenz der Adipositas bei stationären Patienten zwischen 1933 und 1972 Dtsch. Med. Wschr. 1977. 102, 1836-1837.
- Bistran, B.R., Winterer, J., Blackburn, G.L., Young, V., Sherman, M.:* Effect of protein sparing diet and brief fast on nitrogen metabolism in mildly obese subjects. *J. Lab. Clin. Med*. 1977. 89, 1030-1035.

- Boshell, B.R., Howard, F.M., Londono, J.H., Poucher, R.L.:* Weight control in obese diabetic patients. Annual Obesity and Associated Conditions Symposium, Las Vegas, 1974. pp. 1-20.
- Bradley, M.H., Blum, N.J., Scheib, R.J.:* Mazindol in obesity with known cardiac disease — a clinical evaluation. *J. Int. Med. Res.* 1974, 2, 347-349.
- Bray, G.A.:* Obesity in America, 1979. *Int. J. Obesity* 3, 363-375.
- Bray, G.A.:* Of mice and men. The endocrine and autonomic hypothesis revisited. *Int. Symp. on Novel Approaches and Drugs for Obesity.* New York. 1983. 22. Abstracts.
- Bray, G.A., Nishizawa, Y.:* Ventromedial hypothalamus modulates fat mobilization during fasting. *Nature* 1978. 274, 900-902.
- Bray, G.A., York, D.A.:* Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an automatic and endocrine hypothesis. *Phys. Rev.* 1979. 59, 719-809.
- Brooks, C.M., Lockwood, R.A., Wiggins, M.L.:* A study of the effect of hypothalamic lesions on the eating habits of the albino rat. *Am. J. Physiol.* 1946. 147, 735-742.
- Carlson, H.E., Drenick, E.J., Chopra, I.J., Hershman, J.M.:* Alterations in basal and TRH-stimulated serum levels of thyrotropin, prolactin, and thyroid hormones in starved obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977. 45, 707-713.
- Celesia, G.G., Archer, C.R., Chung, H.D.:* Hyperphagia and obesity. Relationship to medial hypothalamic lesions. *JAMA* 1981. 246, 151-153.
- Chopra, I.J., Chopra, U., Smith, S.R., Reza, M., Solomon, D.H.:* Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (T3) in systemic illnesses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975. 41, 1043-1049.
- Contaldo, F., Di Biase, G., Scalfi, L., Presta, E., Mancini, M.:* Protein-sparing modified fast in the treatment of severe obesity: weight loss and nitrogen balance data. *Int. J. Obesity* 1980. 4, 189-196.
- Copinschi, G., L'Hermite, M., Leclercq, R., Virasoro, E., Robyn, C.:* Prolactin release after insulin-induced hypoglycaemia in obese subjects. In: Vague, J., Boyer, J. (Eds.): *The Regulation of the Adipose Tissue Mass.* Excerpta Medica, Amsterdam, 1974. p. 288.
- Copinschi, G., Laet, M.H., Brion, J.P., Leclercq, R., L'Hermite, M., Robyn, C., Virasoro, E., Cauter, E.V.:* Simultaneous study of cortisol, growth hormone and prolactin nocturnal variations in normal and obese subjects. Influence of prolonged fasting in obesity. *Clin. Endocrinol.* 1978. 9, 15-26.

- Cubberley, P.T., Pobster, S.A., Schulman, C.L.:* Lactic acidosis and after the treatment of obesity by fasting. *New. Eng. J. Med.* 1965. 272, 628-630.
- Coyle, J.T., Molliver, E.M., Kuhar, M.J.:* In situ injection of kainic acid: A new method for selectively lesioning neuronal cell bodies while sparing axons of passage. *J. Comp. Neurol.* 1978. 180, 301-308.
- Dabi M., Rosta L., Halmy L.:* Az elhízás előfordulása és kialakulásának dinamikája krónikus betegség miatt gondozott populációban. *Magyar Belorvosi Archivum* 1980. 5, Suppl. 116. o.
- Dávid K., Nagy I., Kelemen J.T., Stotz Gy., Baranyai P., Halmy L.:* Az enzimológiai és morfológiai adatok diagnosztikai értéke idült, diffúz májbetegségekben. *Orvosi Hetilap*, 1979. 120, 207-211.
- Dávid, K., Nyakas, C., Halmy, L.:* Role of brain catecholaminergic system in hypothalamic obesity in rats. *Endocrinologia Experimentalis.* 1977. 11, 125-131.
- De Groot, J.:* The rat forebrain in stereotaxic coordinates. North-Holland Publ. Co., Amsterdam, 1967.
- Drenick, E.J.:* The prognosis of conventional treatment in severe obesity. In: Björntorp, P., Cairella, M., Howard, A.N. (Eds.): *Recent Advances in Obesity Research: III.* John Libbey, London. 1980. pp. 80-84.
- Drenick, E.J., Carlson, H.E., Robertson, G.L., Hershman, J.M.:* The role of vasopressin and prolactin in abnormal salt and water metabolism of obese patients before and after fasting and during refeeding. *Metabolism* 1977. 26, 309-317.
- Drenick, E.J., Swendroid M.E., Bland W.H., Tuttle S.G.:* Prolonged starvation as treatment for severe obesity. *J.A.M.A.* 1964. 187, 100-105.
- Duane, W.C., Ginsberg, R.L., Bennion, L.G.:* Effects of fasting on bile acid metabolism and biliary lipid composition in man. *J. Lipid Res.* 1976. 17, 211-219.
- Duncan, G.G., Jenson, W.K., Cristofori, F.C., Schless, G.L.:* Intermittent fasts in correction and control of intractable obesity. *Am. J. Med. Sci.* 1963, 245, 515-520.
- Engstrom, R. G., Kelly, L.A., Gogerty, J.H.:* The effect of 5-hydroxy-5-(4'-chlorophenyl)-2,3-dihydro-5H-imidazo (2,1a) isoindol (Mazindol, SaH 42-548) on the metabolism of brain norepinephrine. *Arch. int. Phyrmacodyn.* 1975. 214, 308-321.
- Epstein, F.H.:* Estimating the effect of preventing obesity on total mortality and hypertension, *Intern. J. Obesity.* 1979. 3, 163-166.
- Escher, M.:* Zur Behandlung der Übergewichtes mit Mazindol bei Patienten einer Landpraxis. *Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS)* 1976. 65, 751-754.

- Evensen, S.A., Ritland, S., Nygaard, K., Nilsen, E., Skrede, S.:* Synthesis of sterols and proteins in liver biopsies from obese patients subjected to gastric or jejunoileal bypass operations. *Scand. J. Gastroent.* 1981. 16, 657-666.
- Faredin I.:* Androgén steroidok biotranszformációja az emberi bőrben. Doktori értekezés. Szeged. 1975.
- Farkas, A., Halmy, L.:* Weight loss via Teronac treatment after total fasting. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* 1979. 36, 354. (Abstr.)
- Fehér T.:* Az androgén-anyagcsere vizsgálata. Kandidátusi értekezés. Budapest. 1966.
- Fehér, T., Halmy, L.:* Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone-sulphate dynamics in human subjects under physiological conditions. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* 1971. 28, 9.
- Fehér, T., Halmy, L.:* A comparative study of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate dynamics by the „urinary” and „blood approach” under physiological conditions. *Acta endocrinol.* 1974. 75, 314-324.
- Fehér, T., Halmy, L.:* Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate dynamics in obesity. *Canad. J. Biochem.* 1975. -a 53, 215-222.
- Fehér, T., Halmy, L.:* The production and fate of adrenal DHEA in normal and overweight subjects. In: Thijssen, J.H.H., Nieschlag, E., Wickings, E.J. (Eds.): *Production and Metabolism of Adrenal Androgens.* *Horm. Res.* 1975-b. 6, 289-309.
- Fehér, T., Halmy, L., Bodrogi, L., Kazik, M.H.;* Dehydroepiandrosterone concentration in adipose tissue of normal and overweight subjects. *Horm. Metab. Res.* 1976. 8, 372-374.
- Fehér, T., Bodrogi, L., Fehér, K.G., Poteczkin, E.:* Gas chromatographic determination of free and solvalysable dehydroepiandrosterone and androsterone in blood. *Chromatographia.* 1977. 10, 86-91.
- Fehér, T., Papp, J., Kazik, H.M.:* Spectrofluorimetric determination of individual bile acids in biological fluids: Periferial plasma *Clin. Chim. Acta.* 1973. 44, 409-418.
- Fekete, M., Kádár, T., Penke, B., Kovács, K., Telegdy, G.:* Influence of cholecystokinin octapeptide sulfate ester on brain monoamine metabolism in rats. *J. Neural Transm.* 1980. 50, 81-88.

- Fekete, M., Várszegi, M., Kádár, T., Penke, B., Kovács, K.I., Telegdy, G.:* Effect of cholecystokinin octapeptide sulfate ester on brain monoamines in the rat. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 1981. 57, 37-46.
- Fifkova, E., Marsala, J.:* Stereotaxic atlases for the cat, rabbit and rat. In: Bures, J., Petran, M., Zachar J., (Eds.): *Electrophysiological Methods in Biological Research* Academia Press Prague, 1967. pp. 653-731.
- Frank A., Graham C., Frank S.:* Fatalities on the liquid-protein diet: an analysis of possible causes. *Int. J. Obesity*, 1981. 5, 243-248.
- Frey B.M., Mordasini R., Frey F.J., Wegmüller E., Schlierf G., Hodler J.:* Dysproteinaemia during total fasting. *Metabolism* 1979. 28, 363-368.
- Frohman, L.A.:* The syndrome of hypothalamic obesity. In: Bray, G. (Ed.): *Recent Advances in Obesity Research: II*. Newman Publ. Ltd. London. 1978. pp. 133-141.
- Földes J., Fehér T., Fehér G.K., Kollin É., Bodrogi L.:* Plasma dehydroepiandrosteron-sulphat és dehydroepiandrosteron tartalmának vizsgálata pajzsmirigybetegségben. *Orvosi Hetilap* 1983. 124, 2483-2486.
- Galbo, H., Christensen, N.J., Mikines, K.J., Sonne, B., Hilsted, J., Hagen, C., Fahrenkrug, J.:* The effect of fasting on the hormonal response to graded exercise. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981. 52, 1106-1112.
- Garattini, S., Bizzi, A., deGaetano, G., Jori, A., Samanin, R.:* Recent advances in pharmacology of anorectic drugs. In: Howard, A.N. (Ed.): *Recent Advances in Obesity Research: I*. Newman Publ. Ltd., London. 1975. pp. 354-367.
- Garces, L.Y., Kenny, F.M., Drash, A., Taylor, F.H.:* Cortisol secretion rate during fasting of obese adolescent subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1968. 28. 1843-1847.
- Garnett E.S., Barnard D.L., Fors J., Goodbody R.A., Woodehouse M.A.:* Gross fragmentation of cardiac myofibrils after therapeutic starvation for obesity. *Lancet* 1969. 1, 914-916.
- Geola, F.L., Hersman, J.M., Warwick, R., Reeve, J.R., Walsh, J.H., Tourtellotte, W.W.:* Regional distribution of cholecystokinin-like immunoreactivity in the human brain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981. 53, 270-275.
- Gershon, E.S., Goldin, L.R., Lake, C.R., Murphy, D.L., Guroff, J.J.:* Genetics of plasma dopamine-beta-hydroxylase (DBH) erythrocyte catechol-O-methyltransferase (COMT), and platelet monoamine oxidase (MAO) in pedigrees of patients with affective disorders. In: Usdin, E., Sourkes, T.L., Youdim, M.B.H. (Eds.). *Enzymes and Neurotransmitters in Mental Disease*. John Wiley and Sons Ltd. 1980. pp. 281-299. Chichester.

- Gibbs, J., Young, R.C., Smith, G.P.:* Cholecystokinin elicits satiety in rats with open gastric fistulas. *Nature (London)*. 1973. 245, 323-325.
- Glass, A.R., Swerdloff, R.S., Bray, G.A., Dahms, W.T., Atkinson, R.L.:* Low serum testosterone and sex-hormone-binding globulin in massively obese man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977. 45, 1211- 1219.
- Glick, Z., Thomas, D.W., Mayer, J.:* Absence of effect of injections of the intestinal hormones secretin and cholecystokinin-pancreozymin upon feeding behavior. *Physiol. Behav.* 1971. 6, 5-8.
- Gogerty, J.H., Penberthy, C., Iorio, L.C., Trapold, J.H.:* Pharmacological analysis of a new anorectic substance: 5-hydroxy-5-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-5H-imidazo (2,1a) indol (Mazindol). *Arch. int. Pharmacodyn.* 1975. 214, 285-307.
- Gogerty, J. H.:* Role of norepinephrine and dopamine in determining anorectic activity of mazindol. In: Garattini, S., Samanin, R. (Eds.): *Anorectic Agents: Mechanisms of Action and Tolerance* Raven Press N.Y. 1981. pp. 125-141.
- Goetz, H., Sturdevant, R.:* Effect of cholecystokinin on food intake in man. *Clin. Res.* 1975. 23, 98. Abstr.
- Goldman, J.K., MacKenzie, R., Bernardis, L.L.:* Early metabolic changes following destruction of the ventromedial hypothalamic nuclei. *Metab. Clin. Exp.* 1980. 29, 1061-1064.
- Góth, E., Fövényi, J.:* Az elhízás kezelése éheztetéssel. *Orvosi Hetilap*. 1967. 108, 1747-1748.
- Góth E.:* Elhízás. *Medicina*, Budapest. 1969.
- Grant, A.M., Edwards, O.M., Howard, A.N., Challand, G.S., Wraight, E.P., Mills, I.H.:* Thyroidal hormone metabolism in obesity during semi-starvation. *Clin. Endocrinol.* 1978. 9, 227-231.
- Grossman, S.P.:* Eating and drinking elicited by direct adrenergic or cholinergic stimulation of hypothalamus. *Science*. 1960. 132, 301-302.
- Grossman, S.P.:* Neuroanatomy of food and water intake. In: Novin, D., Wyrwicka, W., Bray, G. (Eds.): *Hunger: Basic Mechanisms and Clinical Implications*. Raven Press, New York, 1976.
- Grundy, S.M.:* Effects of unsaturated fats in hypertriglyceridemia. Bile acids in fecal excretion increased. *Clin. Res.* 1974. 22, 469. (Abstr.)

- Gurpide, E., MacDonald, P.C., Vande Wiele, R.L., Lieberman, S.:* Measurement of the rates of secretion and of peripheral metabolism of two interconvertible compounds: dehydroepiandrosterone-dehydroepiandrosterone sulfate. *J. Clin. Endocr.* 1963. 23, 346-354.
- Gyódi Gy.:* Sav-bázis anyagcsere és zavarai. *Medicina.* Budapest. 1973.
- Győry, G., Kiss, C., Fehér, T., Poteczín, E.:* Concentration of unconjugated androgenic hormones and their precursors in normal and polycystic ovaries. *Endokrinologie.* 1975. 64, 181-190.
- Hajtman B.:* Bevezetés a matematikai statisztikába. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1971.
- Halmy L.:* Az androgén hormonok hatása és anyagcseréjük vizsgálata elhízásban. Kandidátusi értekezés. Budapest. 1971.
- Halmy, L.:* Studies on the regulation of pituitary-adrenal-thyroid and gonadal functions in rats with hypothalamic lesions. In: Lissák, K. (Ed.): *Hormones and Brain Function.* Akadémia Kiadó. Budapest. 1973. pp. 207-212.
- Halmy L.:* A laboratóriumi vizsgálatok értéke idült májbetegségekben. *Magyar Klinikai Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság 32. Kongresszusa.* Miskolc. 1981. 17-22. o.
- Halmy L.:* Reprezentatív felmérés az elhízás és kísérőbetegségeinek előfordulásáról a belügyi dolgozók körében. *Belügyi Szemle.* 1984, 22. 35-44.
- Halmy L.:* A túltápláltság és kísérő (belgyógyászati) betegségeinek epidemiológiája. XXIX. *Magyar Belgyógyász Nagygyűlés.* Budapest. 1982.
- Halmy, L., Bagdy, G., Nyakas, C.:* Low serum dopamine-beta-hydroxylase activity in human obesity. *International Research Communications System (IRCS). Clin. Biochem.* 1982. 10, 54.
- Halmy, L., Farkas, A.:* Neue Wege der Obesitasbehandlung: Nulldiät und Mazindol. *Der Praktische Arzt* 1983-a. 37, 1161-1172.
- Halmy, L., Farkas, A.:* Treatment of obese hypertonic, diabetic patients by two-step slimming diet. *Int. Symp. Novel Approaches and Drugs for Obesity.* New York, 1983-b. p. 26. (Abstr.).
- Halmy L., Farkas A.:* Kétszakaszos fogyókúra (koplalókúra után adott Teronac-kezelés eredményei). *Gyógyszereink* 1982. 32, 155-168.
- Halmy L., Fehér, T.:* Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone-sulphate dynamics in patients with obesity. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* 1971. 28, 10.

- Halmy, L., Nyakas, C.:* Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in human obesity and during prolonged fasting. Proc. Fourth International Congress on Obesity. New York. 1983-b. p. 87.
- Halmy, L., Nyakas, C., Dávid, K.:* Role of brain norepinephrine in hypothalamic obesity. Ninth Congress of the International Society of Psychoneuro-endocrinology. Abstr. Dublin, 1978.
- Halmy, L., Nyakas, C., Walter, J.:* The C-terminal tetrapeptide of cholecystokinin decreases hunger in rats. *Experientia*. 1982. 38, 873-874.
- Halmy, L., Nyakas, C., Walter, J.:* Effects of cholecystokinin like peptides on feeding behavior of rats. Proceedings of the International Union of Physiological Sciences. Budapest, 1980.
- Halmy, L., Nyakas, C., Walter, J.:* Effect of mazindol on feeding behaviour and noradrenergic function of discrete areas of brain in rats. Seventh International Conference on the Physiology of Food and Fluid Intake „IUPS” Abstr. Warsaw, 1980.
- Halmy, L., Nyakas, C., Walter, J.:* Effect of mazindol on feeding behaviour and on noradrenergic function of various parts of the rat brain. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 1982. 59, 341-347.
- Halmy, L., Steczek, K., Fehér, T., Farkas, A.:* Effect of total calory restriction on serum bile acid level in obesity. 7th World Congress of Gastroenterology, Abstr. Stockholm. 1982-a.
- Halmy, L., Steczek K., Fehér T., Farkas A.:* A szérum epesavtartalmának vizsgálata elhízásban és változása koplalókúra hatására. *Magyar Belorvosi Archívum*. 1982-b. 35, 218-224.
- Halmy, L., Walter, J., Nyakas, C.:* Obesity induced by kainic acid microinjection in the ventromedial hypothalamus in rats. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 1984. Közlés alatt.
- Harper, M.J.K.:* Estrogenic effect of dehydroepiandrosterone and its sulfate in rats. *Endocrinology* 1969. 84, 229-235.
- Harrison, L.C., King-Roach, A.P., Sandy, K.C.:* Effects of mazindol on carbohydrate and insulin metabolism in obesity. *Metabolism*. 1975. 24, 1353-1361.
- Harter, M., Krebs, B., Balarac, N., Kozłowski, J.M., Chichmanian, R.M., Strulo, S., Canivet, B.:* Interrelations between prolactin and carbohydrates. In: Robyn, C., Harter, M. (Eds.): *Progress in Prolactin Physiology and Pathology*. Elsevier/North-Holland. Amsterdam, 1978. pp. 331-349.

- Halmy, L., Fehér, T.:* Dynamic appearance of (4-¹⁴C) dehydroepiandrosterone and 7 α -³H) dehydroepiandrosterone sulphate metabolites in urine of normal and obese female subjects. *Endokrinologie*. 1976. 67, 184-191.
- Halmy, L., Fehér, T.:* Administration of dehydroepiandrosterone to obese subjects. VIth Congress of the Hungarian Society of Endocrinology and Metabolism. Abstr. Pécs. 1973.
- Halmy, L., Juhász, J., Kurcz, M., Nagy, I., Kiss, Cs.:* Effects of dehydroepiandrosterone on the rat's endocrine organs. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 1971. 39, 213.
- Halmy, L., Juhász, J., Virágh, Sz., Nagy, I., Kurcz, M.:* Effect of dehydroepiandrosterone on structure and lactate dehydrogenase activity in rat anterior pituitary. Symposium on Regulation of Pituitary Functions Abstr. Strbské Pleso, 1976. 58. o.
- Halmy, L., Kurcz M., Nagy I.:* Dehydroepiandrosteron kezelés hatása a mellékvese és az ovarium kompenzációs hypertrophiájára patkányokban. A Magyar Élettani Társaság XL. Vándorgyűlése Előadáskivonatok. Debrecen. 1974. C-3.
- Halmy L., Marton I., Endrőczy E.:* ¹⁴C-dehydro-epi-androsteron kötődése az agy és a máj-szövet magállományához. Magyar Élettani Társaság XXXIX. Vándorgyűlése. Előadáskivonatok. Pécs. 1973.
- Halmy, L., Nagy I., Kurcz M.:* Dehydroepiandrosteronnal (5-androsten-3 β -01-17-on) kezelt patkányok hyperplasias adenohipophysiseinek prolactin és növekedési hormon tartalma. *Kísérletes Orvostudomány*, 1975.-a. 27, 500-507.
- Halmy, L., Nagy, I., Kurcz, M.:* Growth hormone and prolactin content of hyperplastic anterior pituitary of dehydroepiandrosterone treated rats. *Endokrinologie*, 1975-b. 66, 241-249.
- Halmy L., Nyakas Cs.:* Androgen hormonkezelés hatása hypothalamikus elhízásban patkányon. A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság VII. Kongresszusa, Előadás kivonatok. Debrecen. 1975. 31. o.
- Halmy, L., Nyakas, C.:* Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in human obesity, during prolonged fasting and re-feeding. *Integrative Neurohumoral Mechanisms. Physiological and Clinical Aspects*. Abstr. Budapest. 1982, p. 93.
- Halmy, L., Nyakas, C.:* Serum Dopamine-beta-hydroxylase activity in human obesity, during prolonged fasting and refeeding. In: Endrőczy, E., Angelucci, L., Scapagnini, U., deWied, D. (Eds.). *Neuropeptides and Psychosomatic Processes*. Akadémia Kiadó, Budapest, 1983-a. pp. 553-559.

- Hartz, A.J., Rimm, A.A.:* Natural history of obesity in 6.946 women between 50 and 59 years of age. *Am.J. Public. Health*, 1980. 70, 385-388.
- Heber, R.K.:* Double-blind trial of mazindol in overweight patients. *Med. J. Aust.* 1975. 2, 566-567.
- Heikkila, R.E., Cabbat, F.S., NMytilineou, C.:* Studies on the capacity of mazindol and data to act as uptake inhibitors of releasing agents for ^3H -biogenic amines in rat brain tissue slices. *Eur. J. Pharmacol.* 1977. 45, 329-333.
- Heldenberg, D., Tamir, J., Ashner, M., Weslin, B.:* Hyperphagia, obesity and diabetes insipidus due to hypothalamic lesion in a girl. *Helv. pediat. Acta.* 1972. 27, 489-494.
- Hendrikx, A., Heyns, W., De Moor, P.:* Influence of low-calorie diet and fasting on the metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate in adult obese subjects. *J. Clin. Endocrinol* 1968. 28, 1525-1533.
- Hendrikx, A., Heyns, W., Moor, P.D.:* Influence of fasting on some variables of the metabolism of glucocorticoids and androgens and on ovarian function in adult obese women. In: Howard, A.N. (Ed.): *Recent Advances in Obesity Research: I.* Newman Publ. Ltd. London, 1975. pp. 338-341.
- Hendrikx, A., Heyns, W., Steeno, O., De Moor, P.:* Influence of body size, changes in body weight and/or food intake on urinary excretion of 11-desoxy-17-ketosteroids. In: Vermeulen, A. (Ed.): *Androgens in Normal and Pathological Conditions.* Intern. Congress Series 101, Excerpta Medica, Amsterdam, 1966. 63-70.
- Hetherington, A.W., Ranson, S.W.:* Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec.* 1940. 78, 149-172.
- Hoebel, B.G.:* Feeding: neural control of intake. *Ann. Rev. Physiol.* 1971. 33, 533-568.
- Holló, I., Fehér, T., Szücs, J.:* Serum dehydroepiandrosterone, androsterone and cortisol level in primary postmenopausal and other type osteoporosis. *Acta med. Hung.* 1970. 289-294.
- Horrwitz, D., Wayne, A., Lovenberg, W., Keiser, H.R.:* Human serum dopamine-beta-hydroxylase. Relationship to hypertension and sympathetic activity. *Circ. Res.* 1973. 32. 594-599.

- Hörtnagl, H., Stadler-Wolffersgrün, R., Brücke, Th., Hammerle, A.F., Hackl, J.M.:* -
Changes of dopamine-beta-hydroxylase activity in human plasma during prolonged
overactivity of the sympathetic nervous system in various diseases.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1978. 303, 235-242.
- Husmann, F.:* Mazindol (Teronac) zur Behandlung der vorwiegend alimentär bedingten
Adipositas. *Med. Welt.* 1976. 27, 1904-1908.
- Huston, J.J., Stenson, K.:* The development of obesity in fit young men. *The Practitioner*
1974. 212, 700-705.
- Inoue, S., Bray, G.A., Mullen, Y.S.:* Transplantation of pancreatic beta-cells prevents develop-
ment of hypothalamic obesity in rats. *AmJ. Physiol.* 1978. 235, (3) E266-E271.
- Inoue, S., Campfield, L.A., Bray, G.A.:* Comparison of metabolic alterations in hypothalamic
and high-fat diet-induced obesity. *Am.J. Physiol.* 1977. 233, R162-R168.
- Iversen, L.L., Glowinski, J.:* Regional studies of catecholamines in the rat brain.
J. Neurochem. 1966. 13, 671-682.
- Jakobowitz, D.M., Palkovics, M.:* Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase
containing neurons in the rat brain I. *J. Comp. Neurol.* 1974. 157, 13-28.
- Jenny, S., Zimmermann, K.C., Radelovic, P., Bühlmann, A.A.:* Appetitzügler in der ambulanten
Behandlung von Übergewichtigen Schweiz. *Rundschau Med. (PRAXIS)* 1976. 65,
874-878.
- Johnson, D., Drenick E.J.:* Therapeutic fasting in morbid obesity. *Arch. Intern. Med.*
1977. 137, 1381-1382.
- Julesz, M., Faredin, I., Tóth, I.:* Steroid in human skin. Akadémia Kiadó, Budapest, 1971.
- Kádár, T., Fekete, M., Lonovics, J., Telegdy, G.:* Influence of cholecystokinin antiserum on
the dopamine, norepinephrine and serotonin contents of different brain regions in rats.
Neuropeptides 1981. 1, 293-299.
- Kamalian, N., Keesey, R.E., Zurhein, G.M.:* Lateral hypothalamic demyelination and cachexia
in a case of malignant multiple sclerosis. *Neurology.* 1975. 25, 25-30.
- Kannel, W.B., Gordon, T.:* Some determinants of obesity and its impact as a cardiovascular
risk factor. In: Howard A.N. (Ed.): *Recent Advances in Obesity Research: I.* Newman
Publ. Ltd. London. 1975. pp. 14-27.
- Keen, H.:* The incomplete story of obesity and diabetes. In: Howard A.N.(Ed.): *Recent
Advances in Obesity Research: I.* Newman Publ. Ltd. London. 1975. pp. 116-127.

- Kerényi Zs.*: A diabetes epidemiológiája. Magyar I., Tamás Gy. (Szerkesztők): Diabetes Mellitus. Medicina Könyvkiadó Budapest. 1979. 125-139. old.
- Király E.*: A városi és a falusi életmód hatása a táplálkozásra. Szakdolgozat OTKI Eü. Főisk. Kar. 1980.
- Kissileff, H.R., Pi-Sunyer, F.X., Thornton, J., Smith, G.P.*: Cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) decreases food intake in man. Clin. Res. 1979. 27, 552. Abstr.
- Kley, H.K., Solbach, H.G., McKinnan, J.C., Krüskemper, H.L.*: Testosterone decrease and oestrogen increase in male patients with obesity. Acta Endocrinol. 1979. 91, 553-563.
- Kley, H.K., Zimmermann, H., Krüskemper, G.*: Adipositas und endokrine funktionen. Dtsch. Med. Wschr. 1981. 106, 1163-1167.
- Knoll J.*: Az extrém tápláltsági állapotok gyógyszerterapeutikai vonatkozásai. A Korányi Sándor Társaság Tudományos Ülései XVI. Szerk: Eckhardt S., Gyenes Gy., Akadémia Kiadó, Budapest. 1979. 29-44. old.
- Kolanowski, J.*: Influence of insulin and glucagon on sodium balance in obese subjects during fasting and refeeding. Int. J. Obesity 1981. 5 (Suppl. 1). 105-114.
- Kolanowski, J.*: Influence of insulin and glucagon on sodium balance in obese subjects during fasting and refeeding. Intern. J. Obesity 1981. 5 (Suppl. 1), 105-114
- Koó, E., Fehér, K.G., Fehér, T., Füst, G.*: Effect of dehydroepiandrosterone on hereditary angioedema. Klin. Wochenschr. 1983. 61, 715-717.
- Kopelman, P.G., Whitte, N., Pilkington, T.R.E., Jeffcoate, S.L.*: The effect of weight loss on sex steroid secretion and binding in massively obese women. Clin. Endocrinol. 1981. 14, 113-116.
- Koppeschaer, H.P.F., Meinders, A.E., Schwarz, F.*: The effect of modified fasting on blood pressure and sympathetic activity: a correlation? Int. J. Obesity. 1983. 7, 569-574.
- Koref O., Fehér T., Holló I.*: Az egyes neutrális 17-ketosteroid frakciók úrítése cerebrális obesitásban. orvosi Hetilap. 1964. 105, 769-816.
- Kral, J.G.*: Vagotomy for treatment of severe obesity. Lancet. 1978. 2, 307-308.
- Krotkiewski, M., Toss, L., Björntorp, P., Holm, G.*: The effect of a very-low-calorie diet with and without chronic exercise on thyroid and sex hormones, plasma proteins, oxygen uptake, insulin and c peptide concentrations in obese women. Int. J. Obesity 1981. 5, 287-293.

- Kruk, L., Zarrindast, M.R.:* Mazindol anorexia is mediated by activation of dopaminergic mechanismus. *Br. J. Pharmacol.* 1976. 58, 367-372.
- Kumari, L.G., Collins, W.P., Sommerville, I.F.:* Further studies on the gas-liquid chromatographic determination of C₁₉-steroids in human plasma using nickel-63 electron capture detection. *J. Chromatog.* 1969. 41, 22-36.
- Kurcz, M., Nagy, I., Anda, E., Halmay, L., Baranyai, P.:* Steroid effects on lactate dehydrogenase (LDH) activity and isoenzyme distribution of the rat anterior pituitary. Tenth International Congress of Biochemistry. Hamburg. 1976. Abstr. 08-2-267.
- Lamberts, S.W.J., Visser, T.J., Wilson, J.H.P.:* The influence of caloric restriction on serum prolactin. *Int. J. Obesity* 1979. 3, 75-81.
- Landsberg, L. Young, J.B.:* Fasting, feeding and the regulation of the sympathetic nervous system. *New Engl. J. Med.* 1978. 298, 1295-1301.
- László F.:* A kövérség gyógyításának aktuális problémái. *Orvosképzés* 1978. 53, 302-311.
- Lawlor T., Wells D.G.:* Fasting as a treatment of obesity. *Postgrad. Med. J.* 1971. 47, 452-458.
- Lehtovirta, E., Pyörala, K.:* Prevalence and natural history of obesity in Helsinki policemen. In: Howard, A.N. (Ed.): *Recent Advances in Obesity Research: I.* Newman Publ. Ltd. London. 1975. pp. 39-41.
- Leibowitz, S.F.:* Catecholaminergic mechanisms for control of hunger. In: Novin, D., Wyrwicka, W., Bray, G.A. (Eds.): *Hunger.* Raver Press, New York, 1976. pp. 1-18.
- Leibowitz, S.F., Rossakis, C.:* Analysis of feeding suppression produced by perifornical hypothalamic injection of catecholamines, amphetamines and mazindol. *Eur. J. Pharmacol.* 1978. 53, 69-81.
- Lellouch, J., Tran, M.H., Richard, J.L.:* La graisse d'une population masculine française acitve de 4000 sujets de 46-52 ans. *J. Path. Biol.* 1973. 21, 755-762.
- Levy, R.L., Whitte, P.D., Stroud, W.D., Hillman, C.C.:* Overweight: Its prognostic significance in relation to hypertension and cardiovascular-renal diseases. *J. Am. Med. Ass.* 1946, 131, 951-953.
- Lindvall, O., Björklund, A.:* The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. *Acta Physiol. Scand.* 1974. Suppl. 412, 1-48.

- Linet, O.I.:* Long-term efficacy of medical treatments for obesity. *Klin. Wochenschr.* 1982. 60, 115-120.
- Linke, H.:* Die Übergewichtigkeit als therapeutischer Problem. *Med. Welt (Stuttgart)*. 1976. 27, 2021-2025.
- Lobo, R.A., Kletzky, O.A., Kaptein, E.M., Goebelsmann, U.:* Prolactin modulation of dehydroepiandrosterone sulfate secretion. *Am. J. Obstet. Gynec.* 1980. 138, 632-636.
- Loras, B., Migeon, C.J.:* Metabolism of (7 α -³H)-dehydroepiandrosterone in patients with virilizing adrenal tumors. *Steroids*. 1966. 7, 459-476.
- Lorens, S.A., Kondo, C.Y.:* Effects of septal lesions on food and water intake and operant responding for food. *Physiol. Behav.* 1969. 4, 729-732.
- Lorenz, D.N., Kreielsheimer, G., Smith, G.P.:* Effect of cholecystokinin, gastrin, secretin and GIP on sham feeding in the rat. *Physiol. Behav.* 1979. 23, 1065-1072.
- Loro, A.D., Fisher, E.B., Levenkron, J.C.:* Comparison of established and innovative weight-reduction treatment procedures. *J. Appl. Behav. Anal.* 1979. 12, 141-155.
- Mabee, T.M., Meyer, P., Besten, L.D., Mason, E.E.:* The mechanism of increased gallstone formation in obese human subjects. *Surgery*. 1976. 79, 460-468.
- Maclay, W.P., Wallace, M.G.:* A multi-centre general practice trial of Mazindol in the treatment of obesity. *Practitioner*. 1977. 218, 431-434.
- Madura, J.A., Loomis, R.C., Harris, R.A., Grosfeld, J., Tompkins, R.K.:* Relationship of obesity to bile lithogenicity in man. *Annals of Surgery*. 1979. 189, 106-111.
- Magyar, I.* A diabetes etiológiája. *Magyar I., Tamács Gy. (Szerkesztők): Diabetes Mellitus. Medicina Budapest*. 1979. 117-1240. old.
- Magyar, I., Hoang Gia Loi, Fehér, T.:* Plasma bile acid levels and liver disease. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* 1981. 38, 109-115.
- Margules, D.L.:* Obesity and the development of the diffuse neuroendocrine system. *Intern. J. Obesity*. 1980. 4, 296-303.
- Marshall, J.F.;* The role of central catecholamine-containing neurons in food intake. In: *Bray, G.A. (Ed.): Recent Advances in Obesity Research: II. Newman Publ. Ltd., London*. 1978. pp. 6-16.
- Mason, S.T., Fibiger, H.C.:* On the specificity of kainic acid. *Science*. 1979. 204, 1339-1341.

- Mattheij, J.A.M., van Pijkeren, T.A.:* Plasma prolactin in undisturbed cannulated male rats. effects of perphenazine, frequent sampling, stress and castration plus oestrone treatment. *Acta Endocrinol.* 1977. 84, 51-61.
- Miach, P.J., Thomson, W., Doyle, A.E., Louis, W.J.:* Double-blind cross-over evaluation of Mazindol in the treatment of obese hypertensive patients. *Med. J. Aust.* 1976. 2, 378-380.
- Mies, R.:* Wirkung von Diat, Mazindol und Placebo bei alimentarer Adipositas. *Med. Klin.* 1976. 71, 2013-2016.
- Miettinen, T.A.:* Fecal steroid excretion during weight reduction in obese patients with hyperlipidemia. *Clin. Chim. Acta.* 1968. 19, 341-344.
- Mjos, O.D., Vik-Mo, H., Gutteberg, T.J., Stromme J.H.:* Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in fasting man. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1977. 4, 323-325.
- Mohr, B.:* Hypertrophie der hypophysisc cerebri und dadurchbedingter druck auf die hirngrundflache, insbesondere auf die G.A.; Schnerven, das chiasma deselben und den linkseitigen. *Hirnschenkel Wschr. Ges. Helk.* 1840. 6, 565-571. Id: Bray, York, 1979.
- Mok H.Y.I., Bergmann, K., Crouse, J.R., Grundy, S.M.:* Biliary lipid metabolism in obesity. *Gastroenterology.* 1979. 76, 556-567.
- Mok, H.Y.I., Grundy, S.M.:* Cholesterol and bile acid absorption during bile acid therapy in obese subjects undergoing weight reduction. *Gastroenterology,* 1980.. 78, 62-67.
- Montegriffo, W.M.E.:* Secular changes in obesity over the past century. In: Howard, A.N. (Ed.): *Recent Advances in Obesity Research: I.* Newman Publ. Ltd. London. 1975. pp. 52. (Abstr.)
- Montemurro, D.G.:* Inhibition of hypothalamic obesity in the mouse with diethylstilbestrol. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 1971. 49, 554-562.
- Moore, R.Y., Bloom, F.E.:* Central catecholamine neuron systems: Anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Ann. Rev. Neurosci.* 1979. 2, 113-168.
- Mosonyi L.:* Határterületi differenciáldiagnosztika. *Medicina, Budapest.* 1966.
- Möhr, M.:* Epidemiologische Untersuchungen über die Adipositas und deren Risikofaktoren *Dt. Gesundh.-Wesen,* 1976. 31, 529-535.

- Nagatsu, T., Udenfriend, S.:* Photometric assay of dopamine-beta-hydroxylase activity in human blood. *Clin. Chem.* 1972, 18, 980-983.
- Nicolosi, G.L., Aktins, F.:* Serum dopamine-beta-hydroxylase (DBH) activity in acute myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta.* 1978. 90, 279-284.
- Nieschlag, E., Loriaux, D.L., Lipsett, M.B.:* Radioligant assay for $5\text{-}\Delta$ -hydroxysteroids. I. $3\text{-}\beta$ -Hydroxy-5-androstene-17-one and its $3\text{-}\beta$ -sulfate. *Steroids.* 1972. 19, 669-679.
- Nishizawa, Y., Hamada, N., Fujii, S., Morii, H., Okuda, K., Wada, M.:* Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in thyroid disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974. 39, 599-602.
- Nisula, B.C., Stolk, J.M.:* Serum dopamine-beta-hydroxylase activity does not reflect sympathetic activation during hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978. 47, 902-905.
- Noren, J.:* Obesity. *P.A. Journal* 1977. 7, 54-58.
- Noth, R.H., Spaulding, J.:* Decreased serum dopamine-beta-hydroxylase in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974. 39, 614-617.
- Olsson, A.G., Kaijser, L., Walldius, G., Logan, R.L., Riemersma, R.A., Oliver, M.F.:* Risk factors for ischaemic heart disease, with emphasis on nutrition and exercise. *Bibliothca Nutr. Dieta* 1979. 27, 18-24.
- Oomura, Y.:* Significance of glucose, insulin, and free fatty acid on the hypothalamic feeding and satiety neurons. In: Novin, D., Wyrwicka, W., Bray, G. (Eds.): *Hunger, Basic Mechanisms and Clinical Implications.* Raven Press New York, 1976. pp. 145-157.
- Osancova, K.:* Trends in dietary intake and prevalence of obesity in Czechoslovakia. In: Howard, A.N. (Ed.): *Recent Advances in Obesity Research: I.* Newman Publ. Ltd. London. 1975. pp. 42-44.
- Owen, O.E., Reichard, G.A., Patel, M.S., Boden, G.:* Energy metabolism in feasting and fasting. In: Klachko, D., Anderson, R.R., Heimberg, M. (Eds.): *Hormones and Metabolism.* Plenum Press, New York, 1979. pp. 169-188.
- Öst, L.G., Götestam, K.G.:* Behavioral and pharmacological treatments for obesity: an experimental comparison. *Addictive Behaviors.* 1976. 1, 331-338.
- Palkovits, M., Jacobowitz, D.M.:* Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase containing neurons in the rat brain II. *J. Comp. Neurol.* 1974. 157, 29-42.

- Plymate, S.R., Fariss, B.L., Bassett, M.L., Matej, L.:* Obesity and its role in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981, 52, 1246-1248.
- Powley, T.L., Opsahl, C.A.:* Ventromedial hypothalamic obesity abolished by subdiaphragmatic vagotomy. *Am.J. Physiol.* 1974. 226, 25-33.
- Powley, T.L.:* The ventromedial hypothalamic syndrome, satiety and a cephalic phase hypothesis. *Physchol. Rev.* 1977. 84, 89-126.
- Rehfeld, J.F.:* Four basic characteristics of the gastrin-cholecystokinin system. *Am. J. Physiol.* 1981. 240, G255-G266.
- Rehfeld, J.F., Kruse-Larsen, C.:* Gastrin and cholecystokinin in human cerebrospinal fluid. Immunochemical determination of concentrations and molecular heterogeneity. *Brain Res.* 1978. 155, 19-26.
- Reidenberg, M.M., Haag, B.L., Channick, B.J., Shuman, C.R., Wilson, T.G.G.:* The response of bone to metabolic acidosis in man. *Metabolism.* 1966. 15, 236-241.
- Ridley, P.T., Brooks, F.P.:* Alterations in gastrosecretion following hypothalamic lesions producing hyperphagia. *Am. J. Physiol.* 1965. 209, 319-323.
- Rigó, J.:* A korszerű táplálkozásról *Egészségügyi Felvilágosítás* 1974. 15, 20-22.
- Ross, S.B., Vetterberg, L., Myrhed, M.:* Genetic control of plasma dopamine-beta-hydroxylase. *Life Sci.* 1973. 12, 529-532.
- Runcie J., Thomson T.J.:* Prolonged starvation-A dangerous procedure? *Br. Med. J.* 1970, 3, 432-435.
- Ruokonen, A., Laatikainen, T., Laitinen, E.A., Vihko, R.:* Free and sulfate-conjugated neutral steroids in human testis tissue. *Biochemistry.* 1972. 11, 1411-1416.
- Saez, J.M., Loras, B., Morera, A.M., Bertrand, J.:* Plasma and tumor content of steroids and steroid sulfates in two cases of adrenocortical virilizing carcinoma. *J. Steroid. Biochem.* 1970. 1, 355-367.
- Saez, J.M., Loras, B., Morera, A.M., Bertrand, J.:* Studies of androgens and their precursors in adrenocortical virilizing carcinoma. *J. clin. Endocrinol. Metabl.* 1971. 32, 462-469.
- Samanin, R., Bendotti, C., Bernasconi, S., Borroni, E., Garattini, S.:* Role of brain monoamines in the anorectic activity of mazindol and d-amphetamine in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1977. 43, 117-124.

- Sandhofer, F., Dienstl F., Bolzano, K., Schwingshackl, H.:* Severe cardiovascular complication associated with prolonged starvation. *Br. Med. J.* 1973. 1, 462-463.
- Sawchenko, P.E., Eng. E.R., Gold, R.M., Simson, E.L.:* Effect of selective subdiaphragmatic vagotomy on knife cut induced hypothalamic hyperphagia. In: *Proc. Int. Conf. Physiol. Food and Fluid Intake. Paris, 1977. 6th.*
- Schindler, A.E., Aymar, M.:* Metabolism of ¹⁴C-dehydroepiandrosterone in female adipose tissue and venous blood. *Endocrinologia Experimentalis*, 1975. 9, 215-222.
- Scriba, P.C., Bauer, M., Emmert, D., Fateh-Moghadam, A. Hofman, G.G., Horn, K., Pickardt, C.R.:* Effects of obesity, total fasting and re-alimentation on L-thyroxine (T4), 3,5,3'-L-triiodothyronine (T3), 3,3',5'-L-triiodothyronine (rT3), thyroxine binding globuline (TBG), cortisol, thyrotropin, cortisol binding globulin (CBG), transferrin, alpha-2-haptoglobin, and complement C'3 in serum. *Acta Endocrinol.* 1979. 91, 629-643.
- Segal, D.S., Kuczenski, R.:* Tyrosine hydroxylase activity: Regional and subcellular distribution in rat brain. *Brain Res.* 1974. 68, 261-266.
- Shao, A., Nowaczynski, W., Kuchel, O., Genest, J.:* Secretion rate of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in benign essential hypertension as compared to normal subjects. *Canad. J. Biochem.* 1970. 48, 1308-1313.
- Shellenberger, M.K., Gordon, J.H.:* Rapid simplified procedure for simultaneous assay of norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine from discrete areas of rat brain. *Ann. Biochem.* 1971. 39, 356-372.
- Sims, E.A.H.:* Mechanism of hypertension in the syndromes of obesity. *Int. J. Obesity* 1981. 5 (Suppl. 1), 9-18.
- Slama, G., Selmi, A., Hautecouverture, M., Tchobroutsky, G.:* Double-blind clinical trial of mazindol on weight loss, blood glucose, plasma insulin and serum lipids in overweight diabetic patients. *Diabete Metab.* 1978. 4, 193-199.
- Smith, R.F., Dell, R.B., Noble, R.P., Goodman, D.S.:* Cholesterol turnover and metabolism in normal and hyperlipidemic patients. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1977. 82, 489-494.
- Sonka, K., Gregorova, I.:* Dehydroepiandrosterone – ein neuer Zutritt zur Pathogenese der Obesitat. *Endokrinologie.* 1962. 43, 206-214.
- Sörensen, T. I.A., Sonna-Holm, S.:* Mortality in extremely overweight young men. *J. chron. Dis.* 1977. 30, 359-367.

- Stanley, M.M.*: Quantification of intestinal functions during fasting: estimations of bile salt turnover, fecal calcium and nitrogen excretions. *Metabolism*. 1970, 19, 865-875.
- Stark, O., Atkins, E., Wolff, O.H., Douglas, J.W.B.*: Longitudinal study of obesity in the national survey of health and development. *Br. Med. J.* 1981. 283, 13-17.
- Statisztikai Évkönyv*, Központi Statisztikai Hivatal, Budapest. 1978.
- Statisztikai Évkönyv*. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest. 1981.
- Stolk, J.M., Hurst, J.H., Friedman, M.J., Harris, P.O., Van Riper, D.E., Nisula, B.C.*: Serum dopamine-beta-hydroxylase: indicator of what? In: Usdin, E., Sourkes, D.D., Youdim, B.H. (Eds.): *Enzymes and Neurotransmitters in Mental Diseases*. 1980. John Wiley Sons Ltd. pp. 171-192. Chichester.
- Stolk, J.M., Hurst, J.H., Van Riper, D.A., Harris, P.O.*: Genetic analysis of serum dopamine-beta-hydroxylase activity in rats. *Mol. Pharmacol.* 1979. 16, 922-931.
- Stone, R.A., Kirshner, N., Gunnells, L.C., Robinson, R.*: Changes of plasma dopamine-beta-hydroxylase activity and other plasma constituents during the cold pressor test. *Life Sci.* 1974. 14, 1797-1805.
- Strain, G.W., Zumoff, B., Strain, J.J., Levin, J., Fukushima, D.K.*: Cortisol production in obesity. *Metabolism* 1980. 29, 980-985.
- Strata, A., Zuliani, U., Caronna, S., Magnati, G., Pugnoli, C., Tirelli, F.*: Epidemiological aspects and social importance of obesity. *Int. J. Obesity* 1977. 1, 191-206.
- Stricker, E.M., Swerdloff, A.F., Zigmond, M.J.*: Intrahypothalamic injection of kainic acid produce feeding and drinking deficits in rats. *Brain Res.* 1978. 158, 470-473.
- Stunkard, A.J.*: Behavioral treatments of obesity: Failure to maintain weight loss. In: Stuart, R.B. (Ed.): *Behavioral Self-Management: Strategies, Techniques and Outcome*. Brunner (Mazel, New York. 1977.
- Suda, A.K., Pittman, C., Shimizu, T., Chambers, J.B.*: The production and metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3,5'-triiodothyronine in normal and fasting subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978. 47, 1311-1319.
- Sugrue, M.F., Shaw, G., Chariton, K.G.*: Some effects of mazindol, an anorectic drug, on rat brain monoaminergic systems. *Eur. J. Pharmacol.* 1977. 42, 379-385.
- Tucker, L.E., Tangedahl, T.N., Newmark, S.R.*: Prevalence of gallstones in obese caucasian American women. *Int. J. Obesity*. 1982. 247-251.

- Ungerstedt, U.*: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain *Acta Physiol. Scand.* 1971. Suppl. 367, 1-48.
- Vander-Tuig, J.G., Knehans, A.W., Romsos, D.R.*: Reduced sympathetic nervous system activity in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Life Sci.* 1982. 913-920.
- Van Itallie, T.B., Yang, M.V.*: Nitrogen balance during weight reduction: effect of body stores of protein and fat. In: Bray, G.A. (Ed.): *Recent Advances in Obesity Research: II.* Newman Publ. Ltd. London. 1978. pp. 379-384.
- Vermeulen, A., Suy, E., Rubens, R.*: Effect of prolactin on plasma DHEA (S) levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977. 44, 1222-1225.
- Walter, J., Nyakas, C., Halmy, L.*: Effect of mazindol on feeding behaviour and brain norepinephrine turnover in rats. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* 1979. 36, 354.
- Wechsler, J.G., Schonborn, J., Jager, H., Ditschuneit, H.*: Changes in protein metabolism during total starvation. *Int. J. Obesity* 1978. 3, 390-396.
- Weinshilboum, R.M.*: Serum dopamine-beta-hydroxylase. *Pharm. Rev.* 1979. 30, 133-159.
- Weinshilboum, R.M., Axelrod, J.*: Serum dopamine-beta-hydroxylase: Decrease after chemical sympathectomy. *Science* 1971-a. 173, 931-934.
- Weinshilboum, R.M., Axelrod, J.*: Reduced plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in familial dysautonomia. *N. Engl. J. Med.* 1971-b. 285, 938-942.
- Wetterberg, L., Gustavson, K.H., Backstrom, M., Ross, S.B., Froden, O.*: Low dopamine-beta-hydroxylase activity in Down 's' syndrome. *Clin. Genet.* 1972. 3, 152-153.
- Wilson, J.H.P., Lamberts, S.W.P.*: The effect of obesity and drastic caloric restriction on serum prolactin and thyroid stimulating hormone. *Int. J. Obesity.* 1981. 5, 275-278.
- Woodhouse, S.P., Anderson, K., Rawlings, J.*: Report on a double-blind trial with mazindol. In: Howard, A.N. (Ed.): *Recent Advances in Obesity Research: I.* Newman Publ. Ltd. London. 1975. pp. 396-398.
- Wooten, G.F., Eldridge, R., Axelrod, J., Stern, R.S.*: Elevated plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in autosomal dominant torsion dystonia. *New Engl. J. Med.* 1973. 288, 284-287.
- Zelman, S.*: The liver in obesity. *Archs. Intern. Med.* 1952. 90, 141-156.
- Zetler, G.*: Antagonism of cholecystokinin-like peptides by opioid peptides, morphine or tetrodotoxin. *Eur. J. Pharmacol.* 1979. 60, 67-77.

- Zetler, G.*: Effect of cholecystokinin-like peptides on rearing activity and hexobarbital-induced sleep. *Eur. J. Pharmacol.* 1980. 66, 137-139.
- *Zumoff, B., Bradlow, H.L., Gallagher, T.F., Hellman, L.*: Decreased conversion of androgens to normal 17-ketosteroid metabolites: A nonspecific consequence of illness. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 1971. 32, 824-832.