

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**Humán paraoxonáz-1 és adipokinek gyermekkori elhízásban és életmód-
változás során**

Dr. Koncsos Péter

Témavezető:

Dr. Paragh György



Debreceni Egyetem

Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2013

Humán paraoxonáz-1 és adipokinek gyermekkori elhízásban és életmód-változás során

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az Egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Koncsos Péter okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok doktori iskolája
("Az anyagcsere- és endokrin betegségek megelőzése és kontrollja"
programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Paragh György, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Somogyi Anikó, az MTA doktora
Dr. Oláh László, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2014. február 24-én, 11:00-kor a
Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Iskola Épületének
tárgyalótermében

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Dankó Katalin, az MTA doktora
Prof. Dr. Barkai László, az MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Dankó Katalin, az MTA doktora
Prof. Dr. Barkai László, az MTA doktora
Prof. Dr. Somogyi Anikó, az MTA doktora
Dr. Oláh László, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2014. február 24-én, 13:30-kor a
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet,
„A” épületének tantermében

ÖSSZEFOGLALÁS

A gyermekkori elhízás rizikófaktornak számít a későbbi felnőtt kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szempontjából. A humán szérumban a paraoxonáz-1 (PON1) enzim antiatherogén hatású azáltal, hogy az oxidált LDL-partikulákban hidrolizálja a lipid-peroxidokat. A zsírszövet által termelt adipokinek, a leptin és az adiponektin szintjének változása atherogén hatással bír elhízásban. Vizsgálatunk első részében a PON1 aktivitás, leptin- és adiponektinszintek eltéréseit és ezen paraméterek egymással való összefüggését tanulmányoztuk túlsúlyos gyerekek körében. További vizsgálataink arra irányultak, hogy ezen paraméterek feltételezeten patológiás irányú elmozdulása befolyásolható-e fokozott fizikai aktivitás és diéta segítségével, valamint észlelhető-e változás az elhízásban észlelt endoteliális diszfunkciót illetően, melyet indirekt az ADMA (aszimmetrikus dimetilarginin) és E-selectin szintekkel mértünk.

Vizsgálatunk első részében 59 túlsúlyos gyerek (átlagéletkor: $11,9 \pm 1,6$ év) paramétereit hasonlítottuk össze 51 normál testsúlyú gyerek (átlagéletkor: $12,0 \pm 3,9$) értékeivel. Vizsgálatunk másik részében 23 túlsúlyos gyerek vett részt egy kéthetes életmód-táborban.

A túlsúlyos gyerekeknek szignifikánsan alacsonyabb PON1 paraoxonáz, PON1 arilészteráz aktivitása, adiponektinszintje, valamint szignifikánsan magasabb leptinszintje volt a normál testsúlyú gyerekekhez képest. A PON1 arilészteráz aktivitás szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az adiponektinszinttel és negatív korrelációt a leptinszinttel, lineáris regressziós analízis során az adiponektinszint bizonyult a PON1 arilészteráz aktivitás független prediktorának.

Kéthetes fokozott fizikai aktivitás és diéta hatására a túlsúlyos csoportban szignifikáns csökkenést figyeltünk meg a szérumban a leptin, ADMA és E-selectin szintekben, valamint szignifikáns emelkedést a PON1 paraoxonáz aktivitásában a lipidprofil antiatherogén elmozdulása, a testsúly és az inzulinrezisztencia kifejezett csökkenése mellett. Az adiponektinszint és a PON1 arilészteráz aktivitása nem változott szignifikánsan.

Eredményeink azt sugallják, hogy már gyermekkori elhízásban megfigyelhető a fokozott kardiovaszkuláris rizikó. Az általunk vizsgált paraméterek összefüggéseinek elemzése hozzájárulhat ezen korai rizikó felismeréséhez a szokványos rizikótényezők mellett. Az életmód-változás hatásait vizsgáló eredményeink a gyermekkori elhízás primer prevenciójára, nem-gyógyszeres kezelésének a fontosságára hívják fel a figyelmet.

BEVEZETÉS

Gyermekkori elhízás

A felnőttkori és gyermekkori elhízás egyre nagyobb méreteket ölt világszerte. Az elhízás szorosan összefügg a kardiovaszkuláris megbetegedések előfordulásával, valamint számos komorbiditással, mint az inzulinrezisztenciával, a kettes típusú diabetes mellitusszal, diszlipidémiával, hipertóniával, krónikus obstruktív tüdőbetegséggel, zsírmájjal, malignus daganatok kialakulásával. A gyermekkori elhízás szintén nagyobb későbbi felnőttkori kardiovaszkuláris morbiditással jár.

Az elhízás az anyagcsere-folyamatok olyan környezeti, genetikai vagy endokrin hatásra létrejövő zavara, mely az energia-homeosztázis felborulásához vezet az energia-felvétel növekedése és/vagy az energia-leadás csökkenése által, ami a zsírszövet kóros mértékű felszaporodásához vezet. Az elhízás meghatározásánál felnőttkorban a testtömeg-index számítását alkalmazzák (body mass index – BMI), mely a testtömeg és a testmagasság négyzetének hányadosa, 25 kg/m^2 feletti érték esetén túlsúlyról, 30 kg/m^2 feletti értéknél elhízásról beszélünk. Gyermekkorban nemre és életkorra vonatkoztatott percentilis értékeket használnak, a magyarországi ajánlások szerint a 90. testsúly-percentilis felett túlsúlyról, 97. percentilis felett elhízásról beszélünk. A centrális elhízás, mint az intraperitoneális zsírszövet felszaporodása, fokozott rizikót jelent az inzulinrezisztencia, kettes típusú diabetes mellitus, hypertonia, koszorúér-betegség szempontjából, melyet a viscerális zsírszövet atherogén adipokin termelődésének tulajdonítanak. Az elhízás kialakulásában genetikai és környezeti faktorok játszanak szerepet. Környezeti faktorok közé tartozik a

fokozott, nem megfelelő összetételű táplálékbevitel, a csökkent fizikai aktivitás, valamint a pszichoszociális tényezők mind a gyerek és a szülő tekintetében.

A gyermekkori elhízás növekvő tendenciája miatt fontos ennek a kóros állapotnak a mielőbbi megelőzése, mivel a már kialakult későbbi szövődmények sokszor irreverzibilisek, az egyént életkilátásaiban és életminőségében is rontja. A gyermekkori elhízás kontrollálásában legnagyobb szerepe a prevenciónak van, mely főképp az életmód-változtatáson, diétán, testedzésen alapul. A legtöbb megfogalmazott irányelv szerint 95 testsúly-percentilis felett, valamint 85-94 testsúly-percentilis közötti gyerekeknek elhízással kapcsolatos szövődmény, pozitív családi anamnézis esetén tanácsos az elhízást kezelését javasolni.

A diéta többnyire az alacsony zsír-, szénhidrát-, kalóriatartalmú, valamint a mediterrán diétát foglalja magába, ajánlások szerint a testsúly-csökkentés érdekében a diéta kevesebb energiát kell, hogy tartalmazzon, mint amennyi szükséges a testsúly fenntartásához, viszont nem lehet kevesebb, mint 1200 kcal naponta. Az adatok sokszor ellentmondásosak a diétafajták hatékonysága szempontjából. A rendszeres, hosszútávú fizikai aktivitás, valamint a diéta az elhízásban észlelt kóros metabolikus eltérések javulását eredményezheti, mint a trigliceridszint, inzulinrezisztencia csökkenését, a legtöbb vizsgálatban a HDL-C szint növekedését, valamint az összkoleszterol és LDL-C csökkenését, javítja az elhízásban észlelt endoteliális diszfunkciót. Amennyiben az életmód-változtatás nem jár sikerrel, megfelelő indikáció mellett szóba jöhet a gyógyszeres és végül a bariátriai sebészi terápia, de Magyarországon 18 év alatt egyik sem nem javasolt.

Adipokinek

A zsírszövet a passzív energiaraktározáson kívül aktív hormontermelést is folytat, ezeket a molekulákat összefoglalóan adipokineknek nevezzük. Az adipokinek a szervezet számos folyamatában játszanak moduláló szerepet, így az immunrendszerben, a trombotikus folyamatokban, valamint az energia-homeosztázisban. A nagy tömegű viscerális zsírszövet adipokinprofilja által egy állandó gyulladáshoz vezető állapotot tart fenn a szervezetben, mely az elhízással szövődő gyakori metabolikus eltérések, fokozott atherosclerosis kialakulásában játszik központi szerepet.

Leptin

A leptin egy 16 kDa molekulásúlyú adipokin, fő funkcióját a szervezet energia-homeosztázisában tölti be. A leptin elsősorban a zsírszövetben termelődik, a zsírral telítődő adipociták fokozott mértékben expresszálják, fő hatása a központi idegrendszerben a hypothalamusra hatva az étvágy csökkentése, valamint a periférián az energia-leadás, a zsírsav-oxidáció növelése, de emellett szerepet játszik az immunológiai szabályozásban és a nemi érésben is.

A leptin szintje emelkedett elhízott felnőttekben és gyerekekben, pozitív korrelációt mutat a zsírtömeggel, a testtömeg-indexszel, valamint a metabolikus szindróma több faktorával, az LDL-C, trigliceridszinttel, a szisztolés vérnyomásértékkel, a CRP szinttel, negatív korrelációt a mutat a HDL-C szinttel. Az emelkedett leptinszint nem csak a megnövekedett zsírszövetnek köszönhető, hanem az elhízásban észlelt leptinrezisztenciának is. Az emelkedett leptinszint potenciálisan atherogén hatással rendelkezik, mivel stimulálja az endotélsejtek endothelin-1 termelését, az inflammatorikus sejtek működését, a vaszkuláris simaizomsejtek migrációját, növeli a reaktív

oxigén-eredetű szabadgyökök termelését, amik által endoteliális diszfunkciót okoz. Humán vizsgálatokban a magas leptinszint összefüggésben van a koronáriaesemények, a stroke bekövetkezésének rizikójával. A leptin energiaháztartásban betöltött szerepén kívül nembeli eltérést is mutat, nőkben szintje magasabb, gyermekkorban ez a különbség a nemi érés során válik kifejezetté.

Adiponektin

Az adiponektin a komplement 1q családba tartozó adipokin, kizárólag a zsírszövetben termelődik, fő funkciója az inzulinszenzitizáció. A harántcsíkolt izomszövetben és a zsírszövetben stimulálja a zsírsav-oxidációt és a glükózfelvételt, csökkenti a májban a glükóz szintézisét, centrálisan a hipotalamuszban hatva növeli az étvágyat és csökkenti az energia-leadást. Az adiponektin szintje negatívan korrelál a test zsírtömegével, alacsonyabb értékek mérhetők felnőtt és gyermekkori elhízásban, koronária betegségekben, kettes típusú diabetes mellitusban. A csökkent szint hátterében az elhízásban észlelt krónikus gyulladást, a viscerális zsírszövet felszaporodását teszik felelőssé. Az adiponektin szintje nőkben magasabb, mint férfiakban, ez a különbség a nemi érés során válik kifejezetté a leptinhez hasonlóan.

Az adiponektin az adipokinek többségével szemben antiatherogén hatással bír, pozitív korrelációt mutat az apolipoprotein AI koncentrációval, növeli a koleszterol kiáramlását a makrofágokból, csökkenti a monociták endoteliális kitapadását, csökkenti a proinflammatorikus citokinek expresszióját.

Az életmód-változtatás hatását számos tanulmány vizsgálta a leptin- és adiponektinszintre vonatkozólag mind felnőtt és gyermekkorban. A legkifejezettebb csökkést a leptinszintben inzulinrezisztens állapotokban, kettes típusú diabetes mellitusban, valamint kifejezett testsúly-csökkenés

mellett észlelték, míg az adiponektin szintjének emelkedése folyamatos, két hónapot meghaladó, testsúly-csökkenéssel is járó edzést követően volt megfigyelhető.

Az HDL védő szerepe az atherosclerosis szemben

Az atherosclerosis a szervezet nagy-közepes artériáit érinti, egy krónikus gyulladással járó állapotnak tekintett folyamat, mely során az artériák falában lipidek halmozódnak fel és ezáltal beszűkülnek, elzáródhatnak. Az atherosclerosis az egyik fő oka a kardiovaszkuláris megbetegedéseknek, mint a koronáriabetegség, a stroke, valamint a perifériás artériás betegség. Az ér lumen-beszűkülés a makrofágokban felgyülemelő lipideknek, koleszterolnak, valamint az érfalban lévő simaizomsejtek proliferációjának köszönhető, míg az akut érrendszeri történések az ennek talaján képződő trombotikus folyamatoknak köszönhető. Az atherosclerosis kezdeti lépése, az úgynevezett zsíros csíkok („fatty streaks”) kialakulása már gyermekkorban észlelhető. A folyamat előrehaladtával a zsíros csíkok plakkokká alakulnak, mely során a fokozatos lipid-felhalmozódás figyelhető meg. Az endoteliális diszfunkciót tekintik a gyulladással járó folyamat kiindulópontjának, valamint az LDL oxidatív módosulását, melyek a makrofágok felhalmozódását indítják el az érfalban, mely végül makroszkóposan plakkok kialakulásához vezet. Az atherosclerosis kialakulásában rizikófaktornak számít az elhízás, főképp a viscerális típusú elhízás, a diabetes mellitus, a diszlipidémia, a dohányzás, a hipertónia, az életkor, kardiovaszkuláris megbetegedés az elsőfokú rokonokban és a férfi nem.

A HDL-szint és a kardiovaszkuláris események előfordulása között szoros inverz kapcsolat áll fenn. A HDL atherosclerosis szembeni védő hatása

három főbb komponensnek tulajdonítható: a reverz koleszterol-transzportnak, a direkt endotél-hatásnak és antioxidáns hatásának, melyben a PON1 enzim játszik főszerepet. A diszlipidémia kezelésében másodlagos célként szerepel a csökkent HDL szint növelése az elsődleges LDL-koleszterol csökkentése mellett. A HDL-koleszterol szint növelése szempontjából elsődleges az életmód-változtatás, fokozott fizikai aktivitás, testsúly-csökkentés, a dohányzás elhagyása, a transz-zsírsavak csökkentése a táplálékban, omega-3 zsírsavak fokozott bevitele. Ezek sikertelensége esetén gyógyszeres terápiaként niacin vagy fibrát adható.

Humán paraoxonáz-1 enzim (PON1) és antiatherogén tulajdonságai

A humán paraoxonáz-1 enzim (PON1) része a három tagból álló paraoxonáz gén-családnak, elsődlegesen a májban szintetizálódik, majd a HDL-hez kötődik. Az enzim a paraoxon, az inszekticid parathion aktív metabolitjáról kapta a nevét, melyet képes hidrolizálni, észteráz-aktivitása mellett rendelkezik laktonáz-aktivitással is. Az enzim fiziológiás szubsztrátja a mai napig ismeretlen, de ismert a PON1 szerepe az LDL és a HDL oxidációjának megelőzésében a lipidperoxidok hidrolízisén keresztül, így az atherosclerosis kialakulásának megakadályozásában, melyet humán vizsgálatok is igazoltak. Alacsony PON1 aktivitást találtak atherosclerosisra hajlamos betegcsoportokban, így diabetes mellitusban, krónikus vesebetegségben, felnőttkori elhízásban. Az enzim aktivitását genetikai polimorfizmusai és külső faktorok egyaránt meghatározzák. Az enzim aktivitását legtöbbször paraoxon és fenilacetát szubsztráttal mérik, utóbbi jól korrelál az enzim mennyiségével.

Az LDL-partikulák a fokozott fizikai aktivitást végzőkben nagyobb ellenállást mutattak az oxidatív stresszel szemben, bár a PON1 aktivitására és szintjére vonatkozó tanulmányok gyakran ellentmondásosak az irodalomban. Habár egyik tanulmány sem vizsgálta a PON1 aktivitásemelkedés háttérében álló közvetlen okokat, valószínűsíthető, hogy a fokozott fizikai aktivitás stimulálja a szervezet endogén antioxidáns rendszerét, így csökken az oxidatív stressz általi enzimaktiváció, ezáltal nő a PON1 aktivitása.

Az aszimmetrikus dimetil-arginin szerepe az endoteliális diszfunkcióban

Az atherosclerosis egyik fontos kezdeti lépése az endoteliális diszfunkció kialakulása, amely leginkább a vazokonstriktor és vazodilatáló anyagok megbomlott egyensúlyára vezethető vissza. Az endotéliumban eNOS (endoteliális NO-szintáz) által termelődő NO átdiffundálva a szomszédos érfali simaizomsejtekbe érfali relaxációhoz vezet. Az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) egy metilált L-arginin származék, a metabolikus mellékterméke a módosított proteinek lebomlásának. Az ADMA endogén kompetitív inhibitora az eNOS enzimnek, így nagyobb mennyiségben képes gátolni a NO-termelését. Humán vizsgálatokban az ADMA emelkedett szintje szoros összefüggést mutatott a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel. Elhízott felnőttekben és gyerekekben szignifikánsan nagyobb ADMA szinteket észleltek, míg fokozott fizikai aktivitás mellett felnőttkori metabolikus szindrómában az emelkedett ADMA-szintek szignifikáns csökkenését észlelték. Mint a vaszkuláris inflammáció egyik markere, az E-selectin szintek szintén emelkedettek elhízott gyerekekben. Az életmódbeli változtatás szignifikánsan csökkentette az E-selectin szintjét elhízott felnőttekben és gyerekekben az oxidatív markerek párhuzamos csökkenése mellett.

CÉLKITŰZÉSEK

A gyermekkori elhízás PON1 aktivitására, leptin-, adiponektinszintekre gyakorolt hatásának vizsgálata túlsúlyos és normál testsúlyú gyerekeknél

Korábbi tanulmányok csökkent adiponektin- és emelkedett leptinszintet találtak mind gyermekkori és felnőttkori elhízásban. Emellett a szérum antioxidáns kapacitásának csökkenését észlelték gyermekkori elhízásban, valamint a PON1 aktivitás csökkenését elhízott felnőttekben, míg gyermekkori elhízásban nem vizsgálták a PON1 enzim aktivitásának a változását. Felnőttkori elhízásban a PON1 aktivitás a szérum leptinszinttel negatív, míg az adiponektinszinttel pozitív korrelációt mutatott. Ennek a háttérben számos mechanizmust feltételeznek: a leptin, mint hidrofób fehérje, kötődhet a HDL-partikulához, így direkt gátolhatja a PON1 enzimet, másrészt fokozza az oxidatív stresszt, a gyulladásos citokinek termelését, amelyek gátolják a PON1 szintézisét. Emellett a leptin fokozza a szérum amyloid A protein szintézisét, amely a HDL partikulába épülve helyettesítheti az apolipoprotein AI-et, ami a PON1 szerkezetének stabilizálásában játszik szerepet, valamint módosíthatja a HDL lipid-összetételét. Az adiponektin antiatherogén hatással bír, mivel fokozza a reverz koleszterol-transzportot, valamint az apo-AI mediált koleszterol-kiáramlást a sejtekből a HDL partikulák termelésének fokozásán keresztül.

Az életmód-váltás hatásának vizsgálata a PON1 aktivitásra, adipokin, E-selectin és ADMA-szintekre vonatkozólag.

Ezekre a megfigyelésekre alapozva feltételeztük, hogy a PON1 aktivitás gyermekkori elhízásban alacsonyabb a normál testsúlyúak aktivitásához képest, valamint, hogy szignifikáns kapcsolat van az enzimet befolyásoló leptin, adiponektin és PON1 aktivitás között.

Tanulmányunk másik részében arra kerestük a választ, hogy gyermekkorban a feltételezhetően alacsonyabb PON1 aktivitás mutat-e emelkedést kétételes életmód-váltást követően, ezt gyermekkori elhízásban korábban még nem vizsgálták. Korábbi vizsgálatok szignifikáns leptinszint-csökkenést és adiponektinszint-növekedést találtak hosszabb távú, a testzsír-tömeg szignifikáns csökkenésével is járó életmód-változás mellett.

Az E-selectin és ADMA-szintek meghatározásával indirekt módon az endoteliális diszfunkció változását mértük, ami szorosán korrelál az oxidatív stressz mértékével. Kétételes életmód-változást követően szignifikáns csökkenést találtak elhízott gyerekek E-selectin szintjében, míg korábban nem vizsgálták gyermekkori elhízásban az életmód-változás hatását az ADMA-szintekre vonatkozólag.

Vizsgálatunk ezen részében feltételeztük, hogy kétételes diéta és fokozott fizikai aktivitás hatására szignifikáns emelkedés következik be a PON1 enzim aktivitásaiban és az adiponektinszintekben, valamint szignifikáns csökkenés a leptin-, E-selectin és ADMA-szintekben az inzulinrezisztencia, az antropometriai paraméterek és a lipidértékek javulása mellett.

MÓDSZEREK

Betegek

A gyermekkori elhízás PON1 aktivitására, leptin-, adiponektinszintekre gyakorolt hatásának vizsgálatát 59 kaukázusi, túlsúlyos (obez csoport: OB; átlagéletkor: $11,95 \pm 1,61$ év; 25 lány, 34 fiú) és 51 normál testsúlyú gyerek (kontroll csoport, C; átlagéletkor: $12,00 \pm 3,91$ év; 22 lány, 29 fiú) bevonásával végeztük. Vizsgálatunk másik részében az életmódváltás hatását vizsgáltuk a PON1 aktivitásra, adipokin, E-selectin és ADMA-szintekre vonatkozólag, ebben a vizsgálatban 23 túlsúlyos gyerek (átlagéletkor: $11,57 \pm 1,78$ év; 8 lány, 15 fiú) vett részt. Az elhízás meghatározásához a magyar gyerekekre vonatkoztatott testsúly-percentilis táblázatot használtuk, a 90. percentilis felettieket soroltuk a túlsúlyos-elhízott, csoportba (OB: $95,08 \pm 3,53\%$ vs. C: $64,10 \pm 8,36\%$). A vizsgálatban részt vett túlsúlyos és normál testsúlyú gyerekek egyike sem részesült gyógyszeres terápiában, valamint egyikük sem szenvedett krónikus megbetegedésben, diabetes mellitusban, endokrinológiai megbetegedésben, örökletes megbetegedésben, autoimmun vagy más szisztémás gyulladással járó megbetegedésben, tumoros megbetegedésben. A normál testsúlyú gyerekek a hajdúböszörményi 3. számú gyermekorvosi praxis normál testsúlyú, egészséges gyermekeiből kerültek ki a szülők és a gyermekek önkéntes beleegyezése mellett illetve a túlsúlyos csoport nemi eloszlásához és életkorához. A vizsgálatban résztvevők nemi érettségének a meghatározását a Tanner szerinti beosztás alapján végeztük, ami szerint I-IV stádiumba tartoztak.

Életmód-tábor

A túlsúlyos gyerekek egy csoportja kéthetes életmód-táborban vett részt, mely során fokozott fizikai aktivitást és diétát alkalmaztunk a testsúly-csökkentés érdekében. A fokozott fizikai aktivitás másnaponta 500 méter futásból (13 MET óra), 1000 méter úszásból (7 MET óra), napi 2,5 km gyaloglásból (3 MET óra), valamint napi kétszer fél órányi labdajátékból (7 MET óra) állt, naponta összesen kb. 3,5-4,5 órát töltöttek az előbb említett gyakorlatokkal. A diéta napi ötszöri étkezésből állt, mely során a gyerekek 1200-1500 kcal-nyi táplálékot fogyasztottak el kortól függően, az ételek minőségileg 25-30% zsírt, 20-25% fehérjét és 50-55% szénhidrátot tartalmaztak magas rosttartalom mellett.

A vizsgálati egyének antropometriai mérésénél testsúly, testmagasság, BMI, haskörfogat-meghatározás történt, valamint bioelektronikus impedancia analízissel (BIA, Biodynamics, Model 310, Seattle, WA) testzsírszázalék-meghatározás (BFP) történt. Szisztolés és diasztolés vérnyomásértékeket manuális, minőségileg validált vérnyomásmérővel mértük öt perc nyugalom után ülő pozícióban háromszor.

A kutatási tervet a Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Etikai Bizottsága elfogadta, aláírt beleegyező nyilatkozatot kértünk a szülők részéről, valamint szóbeli beleegyezést a gyerekek részéről.

Vérminták vétele

Éjszakai éhezést követően reggel 08:00 és 10:00 között történtek a mintavételek 10 ml vénás vér levételével. Vérkép, vörösvérsejt-süllyedés, májenzim, urea, kreatinin, kreatin-kináz, bilirubin, szérum glükóz, összkoleszterol, HDL-C, LDL-C, triglicerid-, inzulinszint meghatározása

történt. A szérummintákat a leptin-, adiponektin- és PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitás meghatározásukig -70°C -on tároltuk.

Adipokinek, E-selectin, ADMA, PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitások, inzulinszint és lipid paraméterek meghatározása

A szérum leptin (BioVendor Laboratory Medicine, Inc.; Csehország), adiponektin (R&D Systems, Inc., USA) és E-selectin (R&D Systems, Inc., USA) szintek mérése szendvics-ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) módszerrel történt. Az ADMA-szintek mérése kompetitív enzim immunoassay módszerrel történt (DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Germany). PON1 paraoxonáz aktivitásának mérése spektrofotometriás módszerrel történt paraoxon szubsztrát felhasználásával (O,O-dietil-O-p-nitrofenilfoszfát, Sigma), a keletkező 4-nitrofenol képződésével járó abszorbancia növekedést 412 nm -en mértük: $50\ \mu\text{l}$ szérumot adtunk $1\ \text{ml}$ $2\ \text{mmol/l}$ CaCl_2 -ot és $5,5\ \text{mmol/l}$ paraoxont tartalmazó Tris/HCl puffer-oldathoz ($100\ \text{mmol/l}$, pH 8,0), majd az aktivitást $25\ ^{\circ}\text{C}$ -on mértük a 4-nitrofenol termelődésén keresztül $412\ \text{nm}$ -es hullámhosszon spektrofotométer segítségével. Az enzimaktivitást $17,100\ \text{M}^{-1}\ \text{cm}^{-1}$ moláris extinkciós koefficiens segítségével számoltuk. A fenti módszerrel egy unit paraoxonáz aktivitás $1\ \text{nmol}$ 4-nitrofenol képződését jelenti percenként.

A PON1 arilészteráz aktivitást szintén spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg: $1\ \text{mM}$ fenilacetátot tartalmazó $20\ \text{mM}$ Tris/HCl (pH 8,0) oldathoz adva a szérummintát $270\ \text{nm}$ -en mértük spektrofotometriásan az abszorbancia-növekedést a fenti módszerhez hasonlóan, vak mintával korrigáltuk a fenilacetát spontán hidrolízisét. Az enzimaktivitást $1310\ \text{M}^{-1}\ \text{cm}^{-1}$

moláris extinkciós koefficienssel határoztuk meg. Egy unit PON1 arilészteráz aktivitás 1 mmol fenilacetát hidrolízisét jelenti percenként.

A szérumban koleszterol- és trigliceridszintek mérése enzimatis, kolorimetriás módszerrel (GPO-PAP, Modular P-800 Analyzer, Roche/Hitachi), a HDL-C szintek meghatározása homogén, enzimatis kolorimetriás módszerrel történt (Roche HDL-C plus 3rd generation). Az LDL-C szintek meghatározása indirekt módon, a Friedewald-egyenlet segítségével történt (trigliceridszint < 4,5 mmol/l). A szérumban inzulinszintek mérése radioimmunoassay módszerrel történt (MP Biomedica, Orangeburg, NY), a HOMA (homeostasis model assessment) értékeket alábbi egyenlet szerint számítottuk: éhomi inzulinszint x éhomi glükózszt / 22,5.

Statisztikai módszerek

A statisztikai analízist az SPSS version 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program segítségével végeztük. Eredményeink bemutatásához leíró statisztikát használtunk (mintaszám, normál eloszlás esetén átlag ± standard deviáció, nem normál eloszlás esetén alsó és felső kvartilisek). A túlsúlyos és normál csoport adatainak összehasonlításához Student-féle t-próbát alkalmaztunk, míg az életmód-tábor értékeinek összehasonlításakor párosított t-próbát használtunk. Az adatok eloszlásának vizsgálatakor Kolmogorov-Smirnov analízist végeztük: a nem normál eloszlást mutató paramétereket logaritmizáltuk a torzulások korrekciója miatt. A vizsgált paraméterek közötti összefüggések vizsgálatára Pearson-féle korrelációs analízist alkalmaztunk. Lineáris regressziós analízist alkalmaztunk a túlsúlyos csoportban a PON1 arilészteráz aktivitás független prediktorának meghatározására. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

Túlsúlyos és normál testsúlyú gyerekek paramétereinek összehasonlítása

A túlsúlyos és normál testsúlyú csoport átlagéletkorában, nemi eloszlásában, nemi fejlettségében nem volt szignifikáns eltérés. A túlsúlyos gyerekek HDL-C szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest (OB: $1,12 \pm 0,26$ mmol/l vs. C: $1,27 \pm 0,28$ mmol/l, $p < 0,05$), míg az összkoleszterol-, triglicerid- és éhomi glükózsintjük nem volt szignifikánsan magasabb. A túlsúlyos gyerekekben emellett szignifikánsan magasabb éhomi inzulinszintet, valamint inzulinrezisztenciát, azaz HOMA-IR értéket észleltünk (OB: $8,40 \pm 3,64$ vs. C: $1,17 \pm 0,44$, $p < 0,0001$). Vérnyomásértékek tekintetében nem volt szignifikáns a különbség. A túlsúlyos gyerekek körében az IDF ajánlás értékei szerint 5 gyerekek volt magasabb LDL-C szintje ($\geq 3,4$ mmol/l), 17 gyerekek alacsonyabb HDL-C szintje ($\leq 1,0$ mmol/l), valamint 10 gyerekek magasabb trigliceridszintje ($\geq 1,7$ mmol/l). A vizsgálatban részt vevő gyerekek éhomi glükózsintje egyik esetben sem haladta meg az 5,6 mmol/l értéket.

A PON1 aktivitások és adipokinszintek gyermekkori elhízásban

A túlsúlyos gyerekeknek szignifikánsan alacsonyabb volt a PON1 paraoxonáz és az arilészteráz aktivitása (PON1 arilészteráz aktivitás OB: $94,40(82,20/108,70)$ U/l vs. C: $115,20(93,70/126,00)$ U/l, $p < 0,01$; PON1 paraoxonáz aktivitás OB: $84,80(64,33/144,74)$ U/l vs. C: $99,42(83,33/152,05)$ U/l, $p < 0,05$), adiponektin szintje (OB: $7,56(5,69/12,06)$ $\mu\text{g/ml}$ vs. C: $11,51(8,84/14,49)$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$), emellett a túlsúlyos csoportban magasabb leptinszintet mértünk (OB: $37,05(24,33/53,87)$ ng/ml vs. C: $4,62(2,52/17,6)$ ng/ml, $p < 0,0001$).

Nem észleltünk szignifikáns nemi különbséget egyik vizsgált paraméterben sem, a túlsúlyos lányok leptin és adiponektin szintje magasabb tendenciát mutatott a fiúk értékeihez képest, de ez nem bizonyult szignifikánsnak.

Korrelációanalízis a túlsúlyos csoport paramétereinek között

Pearson-féle korrelációs analízist alkalmaztunk a vizsgált paraméterek közötti kapcsolat felderítésére. Bár a PON1 mindkét mért aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt a túlsúlyos csoportban a kontroll csoporthoz képest, egyedül az arilészteráz aktivitás esetében találtunk szignifikáns pozitív korrelációt az adiponektin szintjével ($r=0,39$, $p<0,01$), valamint negatív korrelációt a leptin szintjével ($r=-0,29$, $p<0,05$). Emellett szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a szérumban a leptinszint és az antropometriai paraméterek, mint testtömeg-index, testzsír-százalék, haskörfogat között, valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek között hasonlóan korábbi tanulmányok eredményeihez. A túlsúlyos gyerekek HOMA-IR értékével a leptin szignifikáns pozitív ($r=0,42$, $p<0,01$), míg az adiponektin negatív korrelációt mutatott ($r=-0,47$, $p<0,01$), valamint szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az adiponektin és a HDL-C között ($r=0,33$, $p<0,05$).

Annak eldöntésére, hogy az előzőleg univariáns korrelációban észlelt kapcsolat a PON1 arilészteráz aktivitás és az adipokinek között függetlenek-e más faktoroktól, lineáris regressziós analízist végeztünk. Az első modellben a két adipokin mellett a nem és az életkor befolyásoló hatását vizsgáltuk, mivel egy korábbi vizsgálat az életkor növekedésével csökkenő PON1 aktivitást igazolt. Ebben a modellben az adiponektinszint mutatott szignifikáns kapcsolatot a PON1 arilészteráz aktivitással (1. modell: $\beta=0,45$, $p<0,004$). Bár Pearson-féle korrelációval nem volt szignifikáns összefüggés a PON1

arilészteráz aktivitás, a HDL-C és BFP értéke között, a második modellhez ezeket a paraméterek is hozzáadtuk, mint feltételezhetően befolyással bíró paramétereket, mivel a PON1 HDL-hez kapcsoltnak termelődő enzim, valamint a BFP érték jól tükrözi az elhízás súlyosságát gyermekkorban. Az adiponektin szintje ebben a modellben is szignifikáns prediktornak mutatkozott a PON1 arilészteráz aktivitását illetően (2. modell: $\beta=0,45$, $p<0,02$).

Az életmód-változás hatásának vizsgálata túlsúlyos gyerekek antropometriai és klinikai paramétereire vonatkozólag

A két hetes életmódtábor alatt a szignifikáns testsúly-csökkenés mellett szintén szignifikáns csökkenést figyeltünk meg a testtömeg-indexben, testzsír-százalékban, haskörfogató értékekben. A lipidek vonatkozásában az összkoleszterol, LDL-koleszterol, valamint a triglicerid értékek mind szignifikáns csökkenést mutattak, míg a HDL-C változása nem volt szignifikáns. Emellett mind a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek is szignifikáns csökkenést mutattak az intervenció hatására. Az éhomi inzulinszintek a számított HOMA-IR értékkel kifejezve, szignifikáns csökkenést mutattak jelezve a kezdeti magasabb inzulinrezisztencia javulását. A fizikális terhelhetőséget illetően az életmód-tábor előtt és után felmérés történt különböző mozgásfajták kivitelezhetőségével kapcsolatban, melyek mind szignifikáns javulást mutattak a túlsúlyos gyerekek körében: zsámolyra lépés 30 másodperc alatt ($22,09\pm 3,05$ vs. $26,95\pm 5,38$; $p<0,0001$), négyütemű fekvőtámasz 30 másodperc alatt ($10,68\pm 2,71$ vs. $12,23\pm 2,56$; $p<0,01$), 200 méteres futás ideje ($62,30\pm 13,29$ s vs. $57,48\pm 8,16$ s; $p<0,01$), felülések száma 30 másodperc alatt ($14,81\pm 4,65$ vs. $17,52\pm 4,76$; $p<0,001$).

Az életmód-változás hatásának vizsgálata túlsúlyos gyerekek szérumban leptin, adiponektin, E-selectin és ADMA szintjére

Két hetes fokozott fizikai aktivitás és diéta hatására a túlsúlyos gyerekek leptinszintje szignifikáns csökkenést mutatott ($55,02 \pm 33,42$ ng/ml vs. $25,37 \pm 19,07$ ng/ml, $p < 0,0001$), míg az adiponektin szintjében észlelt növekedés statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Emellett szignifikáns csökkenést mutattunk ki az endotliális aktiváció mértékét jól tükröző E-selectin koncentrációjában ($67,19 \pm 30,35$ ng/ml vs. $46,51 \pm 18,40$ ng/ml, $p < 0,0001$), és az NO-szintáz gátló ADMA szintekben ($0,68 \pm 0,15$ μ mol/l vs. $0,55 \pm 0,16$ μ mol/l, $p < 0,01$). A krónikus gyulladás markereként szolgáló CRP érték csökkenése nem bizonyult szignifikánsnak. A PON1 enzim aktivitásait vizsgálva egyedül a paraoxonáz aktivitásban észleltünk szignifikáns növekedést ($110,48 \pm 72,92$ U/l vs. $121,75 \pm 93,48$ U/l, $p < 0,05$), mely jól tükrözi az enzim külső faktorok, mint az oxidatív stressz általi befolyásoltságát. A PON1 arilészteráz aktivitásának változása, amely aktivitás jól tükrözi az enzim máj által termelt mennyiségét, nem bizonyult szignifikánsnak az intervenció során hasonlóan az adiponektin szintjéhez, mellyel előző vizsgálatunkban szoros korrelációt sikerült kimutatni.

A tábor előtti értékekben hasonlóan az előző nagyobb mintaszámú vizsgálatunkhoz Pearson-féle korrelációs analízissel szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a leptin és antropometriai paraméterek, mint a testtömeg-index ($r=0,472$; $p < 0,05$), a testzsír-százalék ($r=0,75$; $p < 0,001$) között, valamint az elhízásban észlelt kóros metabolikus eltérések, mint az inzulinrezisztenciát jellemző a HOMA-index érték ($r=0,524$; $p < 0,05$) és az inzulinrezisztencia mértékével szorosan összefüggő trigliceridszint ($r=0,515$; $p < 0,05$) között. Az adiponektinszint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a HDL-C

lipidszintekkel ($r=0,635$; $p<0,01$) és szignifikáns negatív korrelációt a HOMA-index értékekkel ($r=-0,46$; $p<0,05$) hasonlóan az előző vizsgálat eredményeihez. A vizsgált paraméterek változásainak mértéke között nem találtunk szignifikáns korrelációt, melyben szerepet játszhatott a második vizsgálat alacsonyabb mintaszáma.

MEGBESZÉLÉS

Felnőttkori elhízásban a PON1 enzim alacsonyabb aktivitását igazolták, míg gyermekkori elhízásban a PON1 aktivitását és összefüggését a leptinnel és adiponektinnel még nem vizsgálták.

Korábbi tanulmányok emelkedett leptin- és csökkent adiponektinszintet találtak mind felnőttkori és gyermekkori elhízásban hasonlóan vizsgálatunk eredményéhez. A túlsúlyos gyerekeknek szignifikánsan alacsonyabb PON1 arilészteráz és paraoxonáz aktivitása volt normál testsúlyúak értékeihez képest, emellett a PON1 arilészteráz aktivitása szignifikáns összefüggést mutatott a két adipokinnel. A PON1 paraoxonáz aktivitás nem korrelált ezen adipokinekkal, bár figyelembe kell venni, hogy a PON1 enzim paraoxonáz aktivitása jelentős egyéni szórással bír. Mivel a PON1 arilészteráz aktivitás szorosan korrelál a PON1 enzim termelt mennyiségével, ezért feltételezhető, hogy a leptin és az adiponektin a PON1 enzim termelődésére van számottevő befolyással. Annak eldöntésére, hogy melyik faktor a meghatározóbb a PON1 arilészteráz aktivitására nézve, lineáris regressziós analízist végeztünk, mely során az adiponektinszint bizonyult a PON1 arilészteráz aktivitás független prediktorának, hasonló összefüggést találtak korábban felnőtt elhízott populációban. Ezt támaszthatja alá az a tény, miszerint az adiponektin fokozza a reverz koleszterol transzportot, valamint az apo-AI által mediált koleszterol kiáramlást a HDL termelődés növelésén keresztül, valamint in vivo az adiponektin szoros összefüggést mutat a HDL-C szinttel hasonlóan vizsgálatunkhoz. A leptinszint inverz kapcsolata a PON1 arilészteráz aktivitással valószínűleg a magasabb leptinszint által generált oxidatív stresszel és az ezáltal enzimaktivációjával, valamint PON1 hepatikus termelődésének gátlásával magyarázható, ami az akut fázis reakció

fokozódásának köszönhető. Emellett a leptinszint szignifikáns korrelációt mutatott a testtömeg-indexszel, a testzsír-százalékkal, az inzulinrezisztencia nagyságával, azaz a HOMA-indexszel, valamint az inzulinrezisztenciával összefüggő metabolikus elváltozással, mint az emelkedett trigliceridszinttel, a diasztolés, szisztolés vérnyomásértékekkel korábbi tanulmányok eredményeihez hasonlóan. Bár ezek a vizsgálatok szignifikáns összefüggést találtak az antropometriai paraméterek és az adiponektinszint között is, jelen vizsgálatunkban ezt nem tudtuk igazolni, de szignifikáns összefüggést találtunk a leptinszinttel, a HOMA-indexszel és HDL-C értékkel. Egy korábbi tanulmány az életkor előrehaladtával fokozatosan csökkenő PON1 aktivitást észlelt, ami feltételezi, hogy a már gyermekkori elhízásban észlelt alacsonyabb PON1 aktivitás fokozottan hozzájárulhat hosszabb távon a későbbi felnőttkori kardiovaszkuláris megbetegedések növekedéséhez. Más tanulmányok nembeli eltérést találtak mindkét adipokin szintjében, ehhez hasonlóan magasabb tendenciát figyelhettünk meg lányokban mindkét adipokin szintjében, de ez statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Ennek háttérében valószínűleg vizsgálati csoport átlagos életkora áll, ami 12 év körüli volt, valamint, hogy Tanner-szerinti nemi érési stádiumuk is széles skálán mozgott, mivel a nembeli különbséget főképp a nemi érés során és után észlelték.

Mivel első vizsgálatunkkal arra derült fény, hogy már gyermekkori elhízásban atherogén elmozdulás figyelhető meg az antioxidáns PON1 enzim aktivitásaiban, az adiponektin és leptin szintjében, arra kerestük a választ, hogy ez az állapot befolyásolható-e életmód-változtatással. A túlsúlyos gyerekek kezdeti emelkedett leptinszintje szignifikánsan csökkent az életmód-tábor során a HOMA-index, testtömeg-index, testzsír-százalék és haskörfogat értékek szintén szignifikáns csökkenése mellett, amelyek szoros korrelációt

mutattak előzőleg a leptinszinttel hasonlóan más tanulmányokhoz. A fizikális terhelhetőség különböző mozgásfajták kivitelezhetőségével mérve szintén szignifikáns javulást mutatott. Az adiponektinszintben főképp két hónapnál hosszabb és kifejezett testsúly-csökkenéssel járó életmód-változtatás után észleltek többségében szignifikáns emelkedést, ezzel egybehangzóan az adiponektinszint emelkedése vizsgálatunkban szintén nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

Az életmód-váltás hatására egyedül a PON1 paraoxonáz aktivitásában találtunk szignifikáns emelkedést, míg ez a változás a PON1 arilészteráz esetében nem volt szignifikáns. Az aktivitásbeli változás direkt okai egyelőre még nem teljes egészében felderítettek, ehhez több tényező is együttesen hozzájárulhat. Ismert, hogy a fokozott fizikai aktivitás növeli különböző antioxidáns gének expresszióját, fokozza a szervezet antioxidáns rendszerét és csökkenti a lipid-peroxidáció mértékét. Az emelkedett leptinszint fokozza a reaktív oxigéngyökök termelődését az endoteliális sejtekben, ami hozzájárulhat a PON1 enzim inaktiválódásához és magyarázhatja az alacsonyabb PON1 paraoxonáz aktivitást, valamint az akut fázis reakció fokozása révén az enzim expressziójának csökkenését. Ezen gátló negatív hatások visszaszorulása vezethet a PON1 paraoxonáz aktivitásának emelkedéséhez, mivel ez az aktivitás tükrözi legjobban az enzimet befolyásoló külső hatásokat. Mivel a PON1 arilészteráz aktivitás és az adiponektinszint emelkedése nem bizonyult szignifikánsnak, arra következtethetünk, hogy az enzim termelt mennyiségében sem volt valószínűleg szignifikáns a növekedés. Előzőleg az adiponektinszint a PON1 arilészteráz aktivitás független prediktorának bizonyult hasonlóan más felnőtt vizsgálathoz. Az adiponektin a fentebb említett apo-AI-re és HDL-termelődésre gyakorolt hatásain keresztül

befolyásolhatja a PON1 enzim hepaticus expresszióját. A CRP szintje jól tükrözi az elhízásban gyakran észlelt krónikus gyulladást, mely befolyással van a PON1 hepaticus termelésére, ennek csökkenése szintén nem bizonyult szignifikánsnak. Ezek alapján valószínűsíthetjük, hogy a rövidtávú életmód-változtatás nem befolyásolja számottevően a PON1 termelt mennyiségét, de az oxidatív környezet gyorsabb csökkenése révén kifejezettebb aktivitásbeli emelkedés következik be, amit legjobban a paraoxonáz aktivitás tükröz. Ezt a feltételezést támogatja egy korábbi vizsgálat, melyben hasonlóan kéthetes fokozott fizikai aktivitás és diéta hatását vizsgálták túlsúlyos gyerekek esetében, ami során szignifikáns csökkenést észleltek az oxidatív markerként szolgáló 8-izoprosztaglandin-F2 α és az endoteliális markerként szolgáló E-selectin szintjében.

Az életmód-változtatás során az E-selectin és ADMA-szintek szolgáltak az endoteliális diszfunkció markereként. Mind az ADMA és az E-selectin szintek szignifikáns csökkenést mutattak, amelyek közvetetten az endoteliális diszfunkció javulását feltételezik. Ennek háttérében egyrészt a PON1 aktivitás növekedése, másrészt részben az emelkedett leptinszint által generált oxidatív stressz csökkenése állhat, melyhez az ADMA szintjének csökkenése is hozzájárulhat. Az ADMA szintjének csökkenése mellett szignifikáns szisztolés és diasztolés vérnyomásérték csökkenést is észleltünk, bár a változások mértékei nem mutattak szignifikáns korrelációt az ADMA-szintekkel, ennek a háttérében az életmód-tábor alacsonyabb mintaszáma állhatott.

Más korábbi vizsgálatok eltérő eredményeket találtak a HDL-C változást illetően életmód-változás során. Vizsgálatunk esetében a nem szignifikáns, mennyiségi HDL-C csökkenés valószínűleg az alacsony zsír- és

koleszteroltartalmú diétának köszönhető. Emellett szignifikáns csökkenést észleltünk az össz- és LDL-koleszterol szintjében, valamint kifejezett csökkenést a trigliceridszintben, melyek részben a diétának, másrészt a fokozott fizikai aktivitás során észlelt megnövekedett lipolízisnek, az inzulinrezisztencia javulása által csökkenő VLDL szintézisnek, valamint az izmok általi fokozott VLDL-clearance-nek köszönhető.

Az életmód-tábor során mért PON1 paraoxonáz aktivitás értékek sem mutattak szignifikáns korrelációt az egyéb mért paraméterekkel, bár ehhez hozzájárulhatott az alacsonyabb mintaszám, valamint a paraoxonáz aktivitás nagy egyéni szórása.

Összefoglalás

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az életkor előrehaladtával csökken az antioxidáns hatású PON1 enzim aktivitása, így a már gyermekkori elhízásban észlelt csökkent aktivitás a megváltozott adipokinszintek mellett nagyban hozzájárulhat a későbbi felnőttkori kardiovaszkuláris megbetegedések növekedéséhez. További vizsgálatainkkal arra derült fény, hogy már rövidtávú fokozott fizikai aktivitás és diéta antiatherogén irányú elmozdulást eredményez a PON1 aktivitásban, a lipidekben, leptinben, valamint az endoteliális diszfunkció javulását lehet észlelni a csökkenő ADMA és E-selectin szintek által. Ezáltal a PON1 aktivitás, leptin- és adiponektinszint gyermekkori elhízásban korai atherosclerost jelző markerek lehetnek a szokványos klinikai és laboratóriumi paraméterek mellett. Vizsgálatunk a gyermekkori elhízás nem-gyógyszeres kezelésére, a fokozott fizikai aktivitás és diéta kiemelkedő szerepére hívja fel a figyelmet.

Iktatószám: DEENKÉTK/98/2013.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Koncsos Péter

Neptun kód: FD3CZI

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Koncsos, P.**, Seres, I., Harangi, M., Páll, D., Józsa, L., Bajnok, L., Nagy, E., Paragh, G.: Favorable effect of short-term lifestyle intervention on human paraoxonase-1 activity and adipokine levels in childhood obesity.
J. Am. Coll. Nutr. 30 (5), 333-339, 2011.
IF:2.29
2. **Koncsos, P.**, Seres, I., Harangi, M., Ilyés, I., Józsa, L., Gönczi, F., Bajnok, L., Paragh, G.: Human paraoxonase-1 activity in childhood obesity and its relation to leptin and adiponectin levels.
Pediatr. Res. 67 (3), 309-313, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181c9fb66>
IF:2.803

További Közlemények

3. Paragh G., **Koncsos P.**, Pados G., Simonyi G.: Aktualitások a lipidológiában.
Metabolizmus 10 (4), 191-195, 2012.
4. Paragh G., **Koncsos P.**: A terápiás szemléletünket befolyásoló legutóbbi konszenzus konferencia óta végzett lipidvizsgálatok.
Metabolizmus 10 (Suppl.A), 28-33, 2012.



5. Sztanek, F., Seres, I., Harangi, M., Lőcsey, L., **Koncsos, P.**, Paragh, G.: Effect of nutritional status on human paraoxonase-1 activity in patients with chronic kidney disease.
Kidney Blood Press. Res. 36 (1), 310-319, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000343383>
IF:1.464 (2011)
6. Varga, É., Seres, I., Harangi, M., Kárpáti, I., **Koncsos, P.**, Sztanek, F., Paragh, G.: Low high-density lipoprotein cholesterol is not responsible for decreased paraoxonase activity in chronic renal failure.
Kidney Blood Press. Res. 35 (4), 265-272, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000334650>
IF:1.464 (2011)
7. **Koncsos P.**, Paragh G.: Krónikus betegek utazásra való felkészítése.
Háziorv. Továbbk. Szle. 16, 296-300, 2011.
8. Paragh G., **Koncsos P.**: Statin és omega-3 zsírsav, valamint Q10 együttes alkalmazásának lehetséges előnyei.
Metabolizmus. 8 (4), 203-208, 2010.
9. Seres, I., Bajnok, L., Harangi, M., Sztanek, F., **Koncsos, P.**, Paragh, G.: Alteration of PON1 activity in adult and childhood obesity and its relation to adipokine levels.
Adv. Exp. Med. Biol. 660, 129-142, 2010.
DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60761-350-3_12
IF:1.379
10. Paragh G., **Koncsos P.**, Reiber I., Márk L.: Terápiás lehetőségek az LDL-koleszterinszint csökkentésénél: Törekvés a teljes lipidkontrollra.
Metabolizmus 7 (3), 132-138, 2009.
11. Kosztáczky, B., Fóris, G., jr. Paragh, G., Seres, I., Zsiros, E., **Koncsos, P.**, Balogh, Z., Paragh, G.: Leptin stimulates endogenous cholesterol synthesis in human monocytes: New role of an old player in atherosclerotic plaque formation.
Int. J. Biochem. Cell. Biol. 39 (9), 1637-1645, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2007.04.012>
IF:4.009



12. Kosztáczky, B., Fóris, G., Seres, I., Balogh, Z., Fülöp, P., **Koncsos, P.**, Paragh, G.: Neuropeptides induced a pronounced and statin-sensitive dysregulation of mevalone cycle in human monocytes of patients with hypercholesterolemia.
Neuropeptides. 40 (5), 309-316, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2006.08.004>
IF:2.789

Összesített impakt faktor: 16.198

Összesített impakt faktor: (értekezés alapján szolgáló közlemények esetén): 5.093

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2013.03.05



A munka elkészítését a TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024 számú projekt támogatta.

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.



SZÉCHENYI TERV
