

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A túlsúly és az elhízás hatása az érrelmeszesedés kialakulását
befolyásoló lipid komponensek, oxidatív és vaszkuláris markerek
szintjére**

Szentpéteri Anita

Témavezető: Dr. Harangi Mariann



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2018

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	6
2. Irodalmi áttekintés	9
2.1. Túlsúly, elhízás és az érrendszeri betegségek	9
2.2. Lipidanyagcsere eltérések túlsúly és elhízás esetén	11
2.3. Oxidatív stressz és elhízás	12
2.4. Az érlemeszesedés kialakulása és a hiperlipidémia	13
2.5. A vaszkuláris diszfunkció és markerei	15
2.6. A lipoproteinek szerepe	16
2.7. A HDL kialakulása és jellemzői	17
2.8. A humán paraoxonáz-1	19
2.9. Mieloperoxidáz	21
2.10. A gasztrointesztinális traktus és az érlemeszesedés kapcsolata	23
2.11. Obestatin	24
3. Célkitűzések	26
3.1. A szérum paraoxonáz1 aktivitás és a mieloperoxidáz szint összefüggésének vizsgálata a lipidszintekkel és egyes vaszkuláris markerekkel kezeletlen túlsúlyos hiperlipidémiás betegekben	26
3.2. A szérum obestatin szint összefüggése a lipidparaméterek, lipidszubfrakciók, MPO szintjével és a paraoxonáz-1 aktivitással elhízott, nem cukorbeteg (NDO) egyéneknél	26
4. Betegek és módszerek	27
4.1. Vaszkuláris szövődménnyel rendelkező és nem rendelkező túlsúlyos hiperlipidémiás betegek	27
4.2. Elhízott, diabétesszel nem rendelkező betegek	28
4.3. Vérvételek	29
4.4. Lipidparaméterek	30
4.5. Paraoxonáz aktivitás	30
4.6. Gyulladásos, oxidatív és egyéb markerek meghatározása	31
4.7. Lipid szubfrakciók meghatározása	32
4.8. Statisztikai módszerek	34

5. Eredmények	35
5.1. A szérumbloodoxonáz aktivitás és a mieloperoxidáz szint összefüggésének vizsgálata a lipidszintekkel és egyes vaszkuláris markerekkel	35
5.2. A szérumbloodestatin szint összefüggése a lipidek és a lipid szubfrakciók szintjével, a MPO szintjével és a bloodoxonáz aktivitással	41
6. Új eredmények összefoglalása	47
7. Megbeszélés.....	49
8. Összefoglalás	59
9. Summary	61
10. Irodalomjegyzék	63
11. Saját közlemények listája	74
12. Tárgyszavak.....	76
13. Köszönetnyilvánítás	77
14. Függelék	78

Rövidítések jegyzéke

5-HETE:	5-hidroxi-eikozatetraenolsav
ABCA1:	ATP-kötő kazetta protein A1
ABCG1:	ATP-kötő kazetta protein G1
ADMA:	aszimmetrikus dimetil-arginin
AMP-kináz:	adenozin-monofoszfát kináz
ApoA1:	apolipoprotein A1
ApoB100:	apolipoprotein B100
ApoJ:	apolipoprotein J
BMI:	testtömegindex (body mass index)
CETP:	koleszterin-észter transzfer fehérje
CRP:	C-reaktív fehérje
FFA:	szabad zsírsav
HbA1c:	hemoglobin A1c
HDL:	nagy sűrűségű lipoprotein (high-density lipoprotein)
HDL-C:	HDL-koleszterin
HOMA-IR:	Homeostatic model assessment of insulin resistance
ICAM-1:	intracelluláris adhéziós molekula-1
IDL:	közepes sűrűségű lipoprotein (intermediate-density lipoprotein)
LCAT:	lecitin koleszterin aciltranszferáz
LDL:	kis sűrűségű lipoprotein (low-density lipoprotein)
LDL-C:	LDL-koleszterin
Lp(a):	lipoprotein (a)
MPO:	mieloperoxidáz
NADPH:	nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (redukált forma)

NDO:	nem cukorbeteg, elhízott
NO:	nitrogén-monoxid
NOS:	nitrogén-monoxid szintetáz
OGTT:	terheléses vércukorvizsgálat
oxLDL:	oxidált LDL
PLTP:	foszfolipid transzfer fehérje
PON1:	humán paraoxonáz-1
sCD40L:	szolubilis CD40 ligand
sICAM-1:	szolubilis intracelluláris sejtadhéziós molekula-1
SR B1:	scavenger receptor B1
sTSH:	ultraszenzitív pajzsmirigy stimuláló hormon
sVCAM-1:	szolubilis vaszkuláris sejtadhéziós molekula-1
VCAM-1:	vaszkuláris sejtadhéziós molekula-1
VLDL:	nagyon kis sűrűségű lipoprotein (very low-density lipoprotein)

1. Bevezetés

Napjainkban világszerte egyre nő a túlsúly és az elhízás (obezitás) gyakorisága, mely számtalan szövődmény és társbetegség kialakulásával jár együtt. Az esetek többségében az energia bevitel és az energia leadás egyensúlyának zavara következik be, ami a test zsírtartalmának jelentős növekedését vonja maga után. Általánosságban elmondható, hogy a nagyobb testtömeg index (BMI) nagyobb egészségügyi kockázattal jár együtt a normál súlyú egyénekhez képest (Mokdad és mtsai 2003, Kopelman 2000, WHO 2000). Nő a kardiovaszkuláris betegségek, a hipertónia, a 2-es típusú diabetes mellitus, a zsírsanyagcsere-zavarok és egyes daganatos betegségek kockázata is, ennek következtében a nagyobb BMI magasabb halálozási aránnyal jár (Abdelaal, le Roux és Docherty 2017, Solomon és Manson 1997). Vizsgálataink során a túlsúlyhoz és elhízáshoz társuló kardiovaszkuláris kockázatnövekedés, ezen belül a fokozott oxidatív stressz, károsodott vaszkuláris működés és módosult gasztrointesztinális hormonális szabályozás szerepére fókuszáltunk.

Az elhízás, a gyulladás, az oxidatív stressz és az érlemeszesedés közötti összefüggésekre az utóbbi évtizedekben egyre nagyobb figyelem irányul. Az érlemeszesedés kialakulása egy évtizedekig tartó, komplex folyamat, melyben fontos szerepet játszanak az oxidatív folyamatok. A különféle gyulladásos folyamatok hatására az érfalba vándorló neutrofil sejtek termelik a mieloperoxidáz (MPO) enzimet, mely reaktív oxigéngyökök termelésén keresztül részt vesz a szervezet baktériumok elleni védekezésében, ugyanakkor elősegíti az oxidált kis sűrűségű lipoprotein (low-density lipoprotein, LDL) képződését, csökkentve ezzel a működőképes nagy sűrűségű lipoprotein (high-density lipoprotein, HDL) mennyiségét (Nicholls és Hazen 2005). Az LDL partikulumok oxidálásán keresztül fokozza az érfali makrofágok scavenger receptor (SR) általi LDL-felvételét, elősegítve ezzel a habos sejt-képződését (Podrez és mtsai 2000). A MPO károsítja a HDL-hez kötött antioxidáns humán paraoxonáz-1 (PON1) enzim működését, mivel képes a fehérje klórozására és karbamilációjára (Shao és mtsai 2010, Holzer és mtsai

2012, Deakin és mtsai 2007). Számos klinikai tanulmányban a MPO aktivitása és fehérjeszintje az érlemezés független kockázati tényezőjének bizonyult (Brennan és Hazen 2003). Ezzel szemben a HDL felszínéhez kötött PON1 véd az LDL oxidációtól, így az gátolja az érlemezés kialakulását, vagyis atheroprotektív hatású (Jaouad és mtsai 2003, Aviram et al. 1999). Csökkent PON1 aktivitást észleltek számos olyan kórképben, amelyben az érlemezésre való hajlam fokozott (Mackness et al. 2002, Dantoine et al. 1998, Paragh et al. 1998, Paragh et al. 2002). Elhízott betegekben korábbi vizsgálatok szintén csökkent paraoxonáz aktivitást írtak le (Ferretti et al. 2005, Koncsos et al. 2010). Más vizsgálatokban pedig azt találták, hogy az alacsony paraoxonáz aktivitás fokozott oxidatív stresszel társul, ezzel együtt a kardiovaszkuláris mortalitás is megnő (Mackness, Arrol and Durrington 1991, Bhattacharyya et al. 2008). Több korábbi vizsgálatban igazolták, hogy a PON1 arilészteráz és paraoxonáz aktivitás negatívan korrelál a szérumban MPO koncentrációjával (Jornayvaz, Brulhart-Meynet and James 2009), döntően lipidszökkentővel már kezelt betegeken.

Bár az egyes tényezőkkel külön-külön számos korábbi tanulmány foglalkozik, csak kevés munkacsoport végzett komplex, egyidejű vizsgálatokat. A korábbi vizsgálatokat többnyire olyan betegeken végezték, akik már részesültek lipidszökkentő (többnyire statin) kezelésben. Ezek a lipidszökkentő szerek önmagukban is jelentős mértékben befolyásolják a vizsgált paramétereket, köztük a CRP szintet és a paraoxonáz aktivitást (Ridker et al. 2009, Harangi et al. 2009). Ezért tűztük ki célul a MPO koncentráció, a PON1 arilészteráz és paraoxonáz aktivitás, és a vaszkuláris biomarkerek egymással való kapcsolatának tanulmányozását egy nagyobb, érszövődémmel rendelkező és nem rendelkező, kezeletlen, hiperlipidémiás, túlsúlyos betegcsoportban.

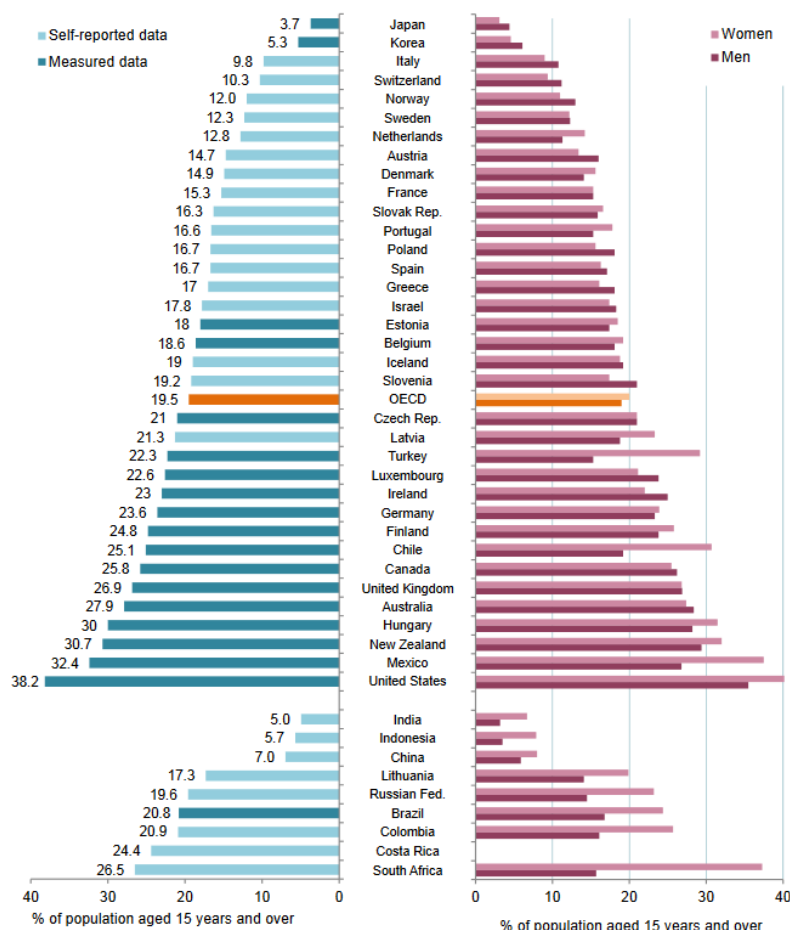
A tápcsatorna számos olyan hormonhatású fehérjét termel, amely szabályozza a gasztrointesztinális traktus motilitását, ezzel az éhségérzetet, valamint a máj és a hasnyálmirigy működését, de befolyásolja a gyulladásos és oxidatív folyamatokat is (Luo and Liu 2016). Az

obestatin egy ghrelinhez asszociált, energia egyensúlyt szabályozó peptidhormon, amely nemcsak a táplálékfelvétel és a testsúly csökkentésével járul hozzá szervezetünk anyagcseréjének szabályozásához, hanem kedvező hatást gyakorol szív- és érrendszerünk működésére is (Nakahara et al. 2008, Kellokoski et al. 2009). Ezért tűztük ki célul a szérumban obestatin koncentráció, az érrelmeszesedésben szerepet játszó biomarkerek és a lipid szubfrakciók egymással való kapcsolatának vizsgálatát egy nem cukorbeteg, elhízott (NDO) betegcsoportban.

2. Irodalmi áttekintés

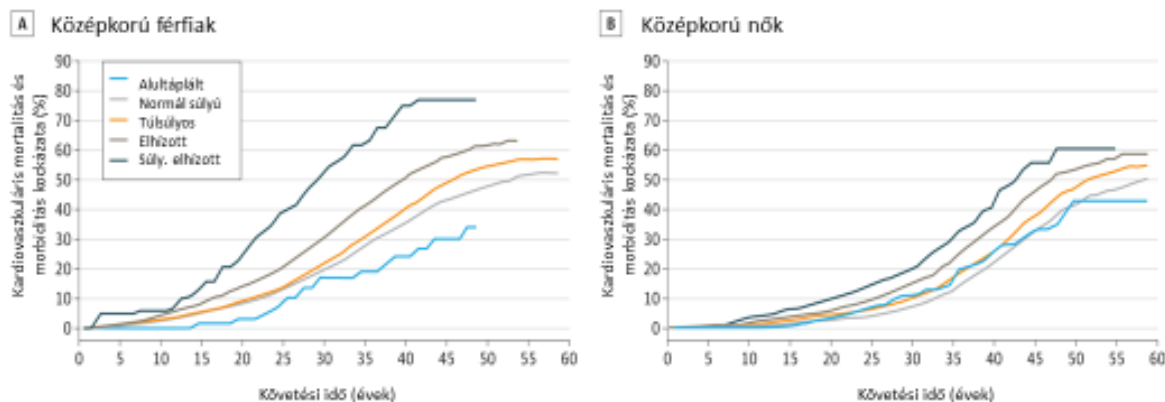
2.1. Túlsúly, elhízás és az érrendszeri betegségek

Az elmúlt évtizedekben a túlsúly és az elhízás előfordulása világszerte drámai méreteket öltött. A testtömeg index (BMI) férfiak esetében $0,4 \text{ kg/m}^2$ -tel, míg nők esetében $0,5 \text{ kg/m}^2$ -tel nőtt évtizedenként (Finucane et al. 2011). 2016-ban több mint 1,9 milliárdra becsülték a túlsúlyos felnőttek számát, melyből 650 millió egyén elhízott volt (WHO 2018). 2017-es adatok alapján minden második felnőtt és minden ötödik gyermek túlsúlyos, és az elhízás a mért adatok alapján az Egyesült Államok, Mexikó és Új-Zéland mellett Magyarországon a legnagyobb mértékű (OECD 2017) (*1. ábra*).



1. ábra. A túlsúly százalékos gyakorisága férfiaknál és nőknél önbevallás, valamint mért adatok alapján a 15 éves kor feletti populációban (OECD 2017).

Jól ismert, ma már tankönyvi adat, hogy a testsúlytöbblet a szív- és érrendszeri megbetegedések egyik fontos kockázati tényezője mind férfiakban, mind nőkben (Kannel et al. 1967, Hubert et al. 1983, Khan et al. 2018) (2. ábra).



2. ábra. A kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának és halálozásának kockázata az életkor előrehaladtával a különböző tápláltsági csoportokban középkorú férfiak és nők esetén (Khan et al. 2018).

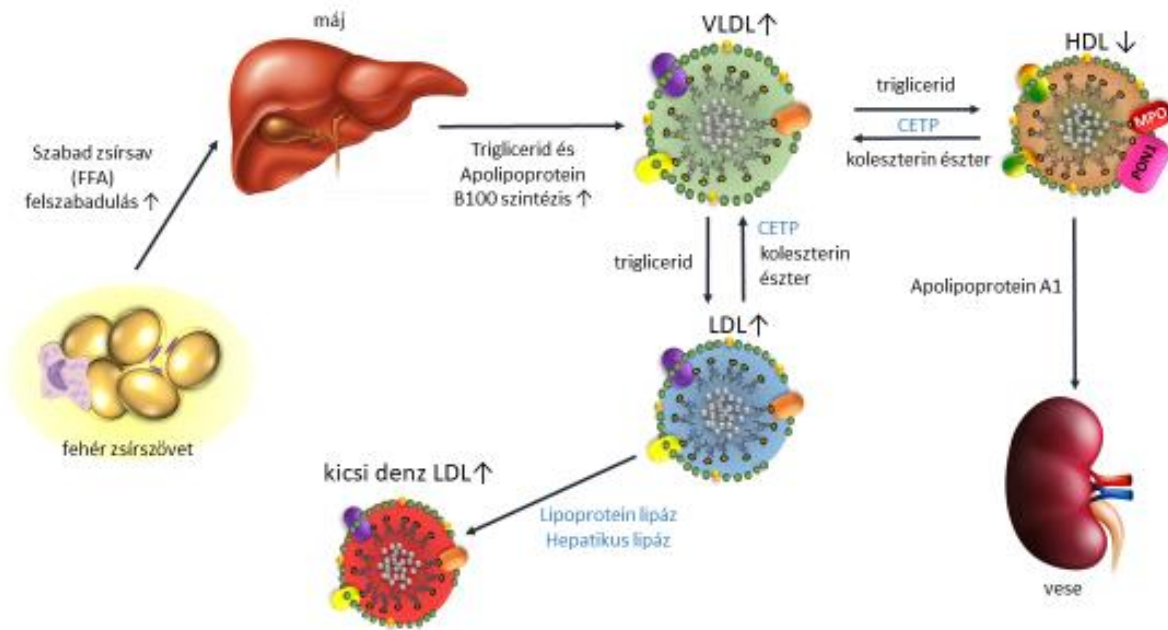
A viscerális zsírszövet mennyisége szoros korrelációt mutat a kardiovaszkuláris metabolikus kockázati tényezőkkel, köztük a diszlipidémiával és a szénhidrát anyagcsere zavarával (Lee et al. 2018). Mivel a fejlett országokban, köztük hazánkban is vezető halálok a szív- és érrendszeri halálozás, illetve a túlsúly és az elhízás gyakorisága is kiugróan magas, így a túlsúly és az érlelmeszesedés kapcsolatának vizsgálata kiemelt fontosságú. Az elhízás és az érlelmeszesedés kialakulása közötti szoros kapcsolat évtizedek óta intenzív kutatás tárgyát képezi, mégis mindezidáig számtalan kérdés tisztázatlan.

A zsírszövet, ezen belül az elhízásban felszaporodó fehér zsírszövet jóval több, mint passzív energiaraktár. Ma már tudjuk, hogy számos biológiailag aktív hormonszerű fehérje termelésén keresztül széleskörű hatást fejt ki a szervezet működésének csaknem minden területén, például

szabályozza a gyulladásos folyamatokat, az immunrendszer működését, valamint a szénhidrát és lipidanyagcserét (Luo és Liu 2016).

2.2. Lipidanyagcsere eltérések túlsúly és elhízás esetén

A túlsúlyhoz és elhízáshoz kóros szénhidrát anyagcsere kialakulása nélkül is jellegzetes lipidszint eltérések társulnak. Jellemző a triglicerid és a szabad zsírsav (FFA) szintjének emelkedése, melyhez alacsony high-density lipoprotein (HDL)-koleszterin (HDL-C) szint társul. Az össz és low-density lipoprotein (LDL)-koleszterin (LDL-C), valamint az apolipoprotein B100 (ApoB100) szintje a normál tartomány felső határán mozog, vagy kissé emelkedett. A kicsi, sűrű (small dense) LDL részecskék aránya megnő (Wang and Peng 2011, Franssen et al. 2011), jellemző továbbá az étkezést követően kialakuló (ún. posztprandiális) hipertrigliceridémia megjelenése. Mivel a HDL-C szint negatívan korrelál a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának kockázatával (Yusuf et al. 2004, Ramirez and Hu 2015), alacsony szintje különösen kedvezőtlen ebben a betegcsoportban. Az emelkedett trigliceridszint fokozza a HDL-hez kötött koleszterin-észter transzfer fehérje (CETP) aktivitását, mely koleszterin-észtert juttat a HDL-ről a trigliceridben gazdag very low-density lipoprotein (VLDL), intermediér density lipoprotein (IDL) és kilomikron részecskékre, miközben ezen partikulumokról trigliceridet juttat vissza a HDL részecskére, mely ennek hatására az gyorsabban metabolizálódik a vese cubulin és megalin receptorain keresztül (Franssen et al. 2011) (**3.ábra**). Ezáltal tehát csökken a HDL-C szint, de emellett a HDL összetétele is megváltozik.



3. ábra. A lipidanyagcsere változásainak mechanizmusa elhízásban.

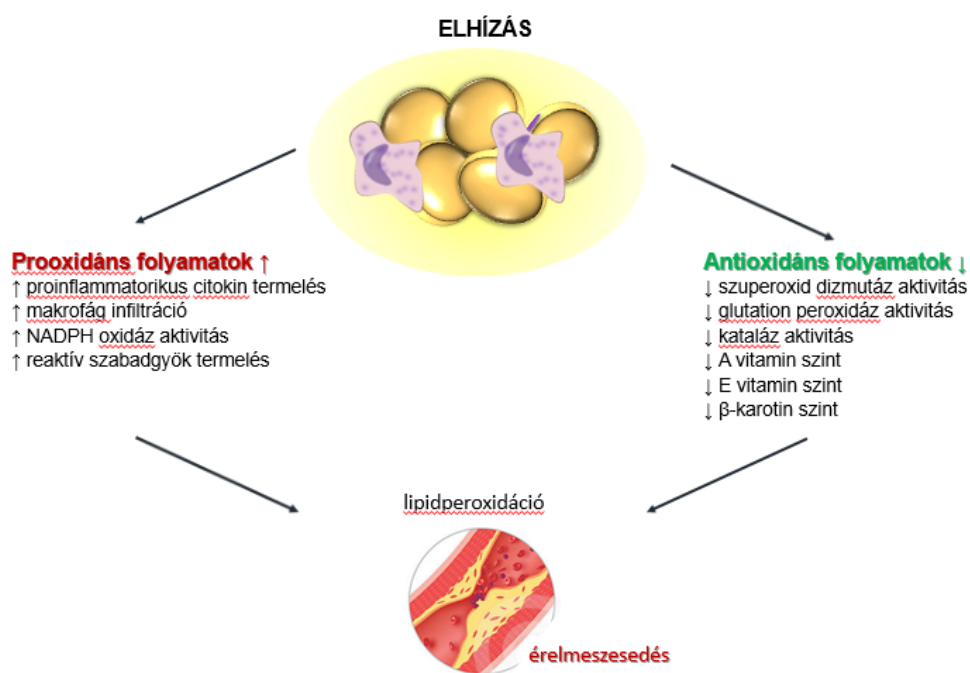
HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; LDL: kis sűrűségű lipoprotein; VLDL: nagyon kis sűrűségű lipoprotein; CETP: koleszterin-észter transzfer protein

A struktúrális változások egyben a HDL működését is érintik, ezért az HDL-C szint mellett indokolt lehet a HDL szubfrakciók és a HDL-hez kötött enzimek vizsgálata is.

2.3. Oxidatív stressz és elhízás

A túlsúly és az elhízás fokozott oxidatív stresszrel jár együtt, melynek egyik legfontosabb oka a viscerális zsírszövetben kialakuló krónikus alacsony fokú gyulladás, mely során proinflammatorikus citokinek termelődnek nagy mennyiségben részben a zsírsejtek, részben a gyulladás részeként a zsírszövetben megjelenő makrofágok és egyéb gyulladásos sejtek által (Fernandez-Sanchez et al. 2011). Emellett fokozódik a NADPH oxidáz aktivitása. Mindezek következtében reaktív oxigén gyökök termelődnek, melyek lokálisan további gyulladásos folyamatokat triggerelnek, a keringésbe jutva fokozzák a lipid peroxidációt, mely az endotél

sejtek károsodását, valamint az LDL részecskék oxidációját eredményezi. A fokozott oxidatív stressz kialakulásához hozzájárul az antioxidáns enzimek (szuperoxid-dizmutáz, glutation-peroxidáz, kataláz) aktivitásának csökkenése, és egyéb antioxidáns hatású molekulák (A és E vitamin, β -karotin) csökkent szérumszintje (Marseglia et al. 2014). Mindez hozzájárul a korai érlemezsedés kialakulásához, ezáltal a szív és érrendszeri szövődmények megjelenéséhez (4. ábra).

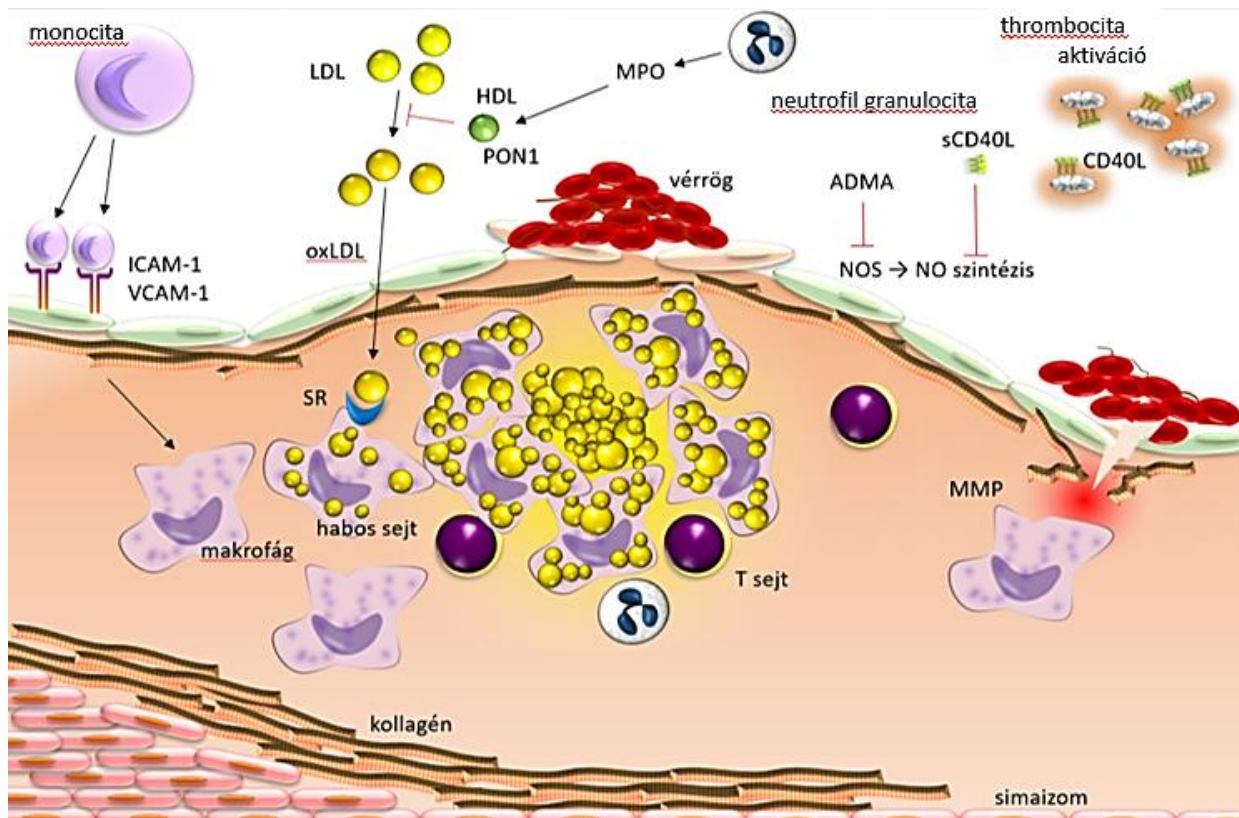


4. ábra. Az elhízás kapcsán kialakuló pro- és antioxidáns folyamatok változásai.

2.4. Az érlemezsedés kialakulása és a hiperlipidémia

Az érlemezsedés során (5. ábra) az érfal átteresztőképessége megváltozik, a megnövekedett érfali permeabilitás hatására a vérben lévő lipoproteinek könnyebben bejutnak az érfalba, így az intimában felszaporodnak (Badimon és mtsai 2011). A különféle lipoprotein részecskék nemcsak mennyiségi, hanem minőségi változásait figyelték meg, megváltozhat a szerkezetük, összetételük és funkciójuk. Az emelkedett LDL-koleszterin szintje a legfontosabb kóros lipideltérés az érlemezsedés kialakulása szempontjából (NCEP 2002). Az LDL oxidatív módosulását követően a makrofágok scavenger receptoraikon keresztül nagy mennyiségben

felveszik az oxidált LDL-t (oxLDL), azt a sejten belül felhalmozzák, ezáltal habos sejtekké válnak (Kaplan és Aviram 1999). Az oxLDL kemotaktikus és kemosztatikus hatással bír a monocitákra, ezáltal elősegítve a további monociták belépését az érfalba, az endotélhez való kapcsolódásukat, ezáltal a gyulladásos folyamatok fokozását. Az endotél sejtek felszínén integrinek (intracelluláris sejtadhéziós molekula-1 (ICAM-1) és vaszkuláris sejtadhéziós molekula-1 (VCAM-1)) expresszálódnak, amikhez a monociták kötődnek, és kitapadnak az érintett régiókhoz (Davies et al. 1993). Ezt követően a monociták bejuthatnak a subendoteliális térbe, ahol szabad gyökök képződését indukálhatják, mely további LDL oxidációt eredményez. Az endotél sejtek fiziológias körülmények között számos, az érfal tónusát és a hemosztázist szabályozó, valamint a monociták működését is befolyásoló anyagokat termelnek (nitrogén-monoxid (NO), endothelin-1, tromboxán A₂, prosztaciklin). A képződött NO megakadályozza a simaizomsejt migrációt, a trombocita adhéziót és migrációt, valamint vazodilatációt okoz (Chakraborty et al. 2003). Az érlelmeszesedés során a NO termelés csökken. Az asszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) közvetlenül a NO szintetáz (NOS) működésére hatva gátolja a NO termelését, ezáltal az endotél diszfunkcióját okozza és elősegíti az érlelmeszesedés folyamatát (Jin és Loscalzo 2010). A magas triglicerid szint az oxidációra hajlamosabb kicsi, sűrű LDL arányának növekedését okozza, amely szintén elősegíti az érlelmeszesedést (Durrington 1998). A megnövekedett triglicerid szint a máj fibrinogén termelését is fokozza. A fibrinogén pedig tovább fokozza az érlelmeszesedést, amely simaizomsejt migrációt és proliferációt eredményez, a trombociták is nagy számban aktiválódnak (Naito et al. 1990, Sueishi et al. 1998). Végeredményként aktiválódik a véralvadási kaskád, mely végül a klinikai tüneteket okozó vérrög képződéséhez és érelzáródás okozta szövetelhaláshoz vezet.



5. ábra. Az érleszesedés kialakulásának legfontosabb lépései.

LDL: kis sűrűségű lipoprotein; HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; PON1: humán paraoxonáz-1; MPO: mieloperoxidáz; oxLDL: oxidált LDL; ICAM-1: intracelluláris adhéziós molekula-1; VCAM-1: vaszkuláris adhéziós molekula-1; ADMA: aszimmetrikus dimetil-arginin; NOS: nitrogén-monoxid szintetáz; NO: nitrogén-monoxid; sCD40L: szolubilis CD40 ligand; CD40L: CD40 ligand; MMP: mátrix metalloproteáz; SR: scavenger receptor

2.5. A vaszkuláris diszfunkció és markerei

Az ADMA a NOS endogén inhibitora és a hiperkoleszterinémiában emelkedett szintje figyelhető meg (Boger 2004, Alpoim et al. 2015). A monociták és a polimorfonukleáris leukociták aktiválása során megfigyelhető MPO felszabadulása NO-függő módon szabályozott. A korábbi adatok azt mutatják, hogy a polimorfonukleáris leukocita aktiváció és az MPO felszabadulása szoros összefüggést mutat az ADMA indukálta folyamatok beindulásával. A

MPO tehát fontos szabályozója az ADMA biohasznosulásának a gyulladásos folyamatos során (von Leitner et al. 2011).

A CD40 ligand (CD40L) a gyulladásos és a trombogén folyamatokban szerepet játszó sejteken (endotél sejt, T-limfocita, vérlemezke) expresszálódik (Schonbeck és Libby 2001). A CD40L általi endotél sejt aktiváció szorosan korrelál az emelkedett szuperoxid termékek szintjével (Urbich et al. 2002), és az adhéziós molekulák, köztük a szolubilis ICAM-1 (sICAM-1) és a szolubilis VCAM-1 (sVCAM-1) expressziójával (Urbich et al. 2002, Kotowicz et al. 2000, Stumpf et al. 2016) Az endotél sejt aktiváció továbbá különféle kemokinek felszabadulását fokozza, mely elősegíti a neutrofilek és mononukleáris sejtek transzmigrációját a szubendoteliális térbe (Thienel és mtsai 1999). A CD40L emellett hozzájárul a vérlemezék aggregációjához. Hiperkoleszterinémiás betegekben a sCD40L szintje a plazmában emelkedett volt (Garlichs et al. 2001).

2.6. A lipoproteinek szerepe

A lipidek a plazma vizes közegében nem oldódnak, így a táplálékkal felvett lipideket el kell szállítani a vékonybélből a többi szövethez, hogy a zsírok oxidálásával energiát termeljenek, a sejtmembrán felépítésében részt vegyenek, illetve, hogy eljussanak a zsírok raktározását és a lipoproteinek szintézisét végző májhoz. Míg a szabad zsírsavak szállítása albuminhoz kötve történik, addig a koleszterin, a koleszterin-észterek, a foszfolipidek és a trigliceridek szállítását a lipoproteinek végzik. A lipoproteinek úgy szállítják ezeket a hidrofób vegyületeket, hogy hidrofil monoréteggel veszik körül, ezáltal a plazma vizes közegétől elválasztva találhatók. Ez a hidrofil monoréteg részben fehérjékből áll, amelyeket apoproteineknek nevezünk, másrészt amfipatikus lipidekből, foszfolipidekből, körül ölelve a lipoprotein magot. A lipoproteinek belsejében, a magban helyezkednek el az apoláris lipidek, a trigliceridek és a koleszterin-észterek (Small DM et al. 1986).

A vérben keringő lipoproteinek mérete igen változatos, mérettartománya 5-1000 nm között változik. Az apolipoproteinek feladata nemcsak a lipoprotein partikulák stabilizálása, hanem lehetnek különféle receptorok ligandjai vagy a metabolikus folyamatokban szerepet játszó enzimek aktivitását fokozhatják (Jonas A et al. 2002).

A különböző lipoproteinekben jelentősen eltérő mind a lipid-, mind a fehérjetartalom. Ennek következtében a denzitásuk is különböző, minél magasabb a fehérjetartalmuk, annál nagyobb a sűrűségük. A lipidösszetétel és -tartalom jelentősen változhat a különböző lipoproteinek esetében: a nagyobb lipoproteinek (VLDL és az IDL) trigliceridekben gazdagok, míg a kisebb lipoproteinek (LDL és HDL) főleg koleszterin-észterekből és koleszterinből állnak.

Többnyire a sűrűségük alapján csoportosítjuk a lipoproteineket, így négy fő lipoprotein frakciót különböztetünk meg: VLDL- nagyon kis sűrűségű lipoprotein, LDL- kis sűrűségű lipoprotein, IDL- közepes sűrűségű lipoprotein, és a HDL-nagy sűrűségű lipoprotein (Packard és Shepherd 1997, Rosenson et al. 2011).

A lipoprotein frakciók sem egységesek: mind működésükben, mind felépítésükben igencsak különböznek, mindemellett denzitásuk, elektroforetikus tulajdonságaik, és különböző betegségekkel való kapcsolatuk alapján is különféle szubfrakciókra osztályozhatók (Krauss 2010, Alaupovic 2003, Rosenson et al. 2011). A lipoproteinek közül ma is a legnagyobb figyelem a HDL és az LDL részecskékre irányul, mivel ezek jelentős szerepet töltenek be az érrelmeszesedés folyamatában.

2.7. A HDL kialakulása és jellemzői

A HDL a lipoproteinek nagy családjában ugyan a legkisebb, de fehérjékben igen csak gazdag partikulum, melynek mérete 8–10 nm körül van, sűrűsége pedig 1,063–1,21 g/ml között határozható meg (Kontush és Chapman 2012).

Grádiens ultracentrifugálás során a HDL részecskéket denzitásuk alapján két nagyobb szubfrakcióra különíthetjük el: a nagyobb HDL2 (1,066-1,100 g/ml) és a kis denz HDL3 (1,100-1,153 g/ml) alcsoportra (Gofman, Young and Tandy 1966, Chapman et al. 1981). Méret szerint osztályozva 5 HDL szubfrakciót különböztetünk meg: HDL2b, HDL2a, HDL3a, HDL3b és HDL3c (Blanche et al. 1981). A HDL részecskéket el lehet választani elektroforetikus mobilitás alapján: pre- β -részecske, α -részecske és a pre- α -részecske (Blanche et al. 1981). Azonban lehet osztályozni apolipoprotein tartalma szerint is: vagy csak apolipoprotein A1 fehérjét tartalmazzák (apoA1, LPA I) vagy mindkét fő apolipoproteint, az apoA1 és az apoA2 fehérjéket is tartalmazzák (LPA-I /A-II) (James et al. 1988). Ez utóbbi főleg a HDL3 részecskékre jellemző (Duriez és Fruchart 1999).

Az eddigi vizsgálatok alapján a kisebb méretű HDL-pre- β 1 frakció kialakulása az ABCA1 transzporter működéséhez köthető, míg a nagyobb méretű HDL- α 1 a májon található SR-B1 receptorhoz kötődik. A közepes méretű HDL- α 3 ABCG1 által mediált folyamatokban van nagyobb mértékben jelen (Sankaranarayanan et al. 2009, de la Llera-Moya et al. 2010).

A HDL proteómáját különféle fehérjék alkotják, ezek közül a legjelentősebbek az apolipoproteinek (főleg az ApoA1 és ApoA2), a lipid transzfer enzimek (koleszterin-észter transzfer fehérje (CETP), foszfolipid transzfer fehérje (PLTP), lecitin koleszterin aciltranszferáz (LCAT)) és a humán paraoxonáz-1 (PON1).

Az ApoA1 a HDL fő strukturális és funkcionális fehérjéje (Asztalos and Schaefer 2003b, Asztalos and Schaefer 2003a), ami a HDL teljes tömegének 70 %-át alkotja. Az ApoA1 fehérje feladatai közé tartozik, hogy kapcsolatba lép a sejtfelszíni receptorokkal, aktiválja a reverz koleszterintranszportban is szerepet játszó LCAT enzimet és direkt antioxidáns hatása révén is hozzájárul a HDL antiatherogén hatásához.

A HDL lipidómájának nagyrészt a foszfolipidek alkotják, de ezek mellett még a koleszterin-észterek is jelentős mennyiségben jelen vannak a HDL részecskében, illetve a trigliceridek és

a szabad koleszterinek is (Davidson et al. 2009). A HDL érrendszert védő hatása jól ismert, hiszen elősegíti a koleszterin effluxot és a reverz koleszterin transzport folyamatát, továbbá gyulladáscsökkentő, trombózis gátló, antiapoptotikus, és antioxidáns hatásokkal is rendelkezik. A HDL gyulladásgátló hatású, mivel megakadályozza a monociták kötődését az endotél sejtekhez, csökkentve ezzel a citokin indukálta VCAM-1, ICAM-1 és az E-selectin expresszióját (Cockerill et al. 1995). Továbbá a HDL gátolja a trombózis folyamatát, mivel a NOS aktivitásának serkentésén keresztül fokozza az endotél működését (Mineo et al. 2003), stimulálva ezzel az endotél sejtek NO termelését és csökkentve az oxidatív stresszt. A HDL védi a makrofágokat és az endotél sejteket az apoptózistól, részben az ABCG1 közvetítette 7-ketokoleszterin efflux támogatásával (Terasaka et al. 2010). A HDL a szervezet fertőzések elleni védelmében is szerepet játszik, tripanoszóma bontó aktivitással is rendelkezik, amely szelektíven véd a *Trypanosoma brucei brucei* kórokozótól (Hajduk et al. 1989). Baktériumsemmlegesítő hatással is rendelkezik, mivel a baktériumok lipopoliszacharidjaihoz kötődik az apoA1 segítségével (Henning, Herlax and Bakas 2011). Védi az LDL részecskéket az oxidációtól azáltal, hogy gátolja a különböző oxidációs termékek (különféle oxidált foszfolipidek és rövid láncú aldehydekek) felhalmozódását az LDL-ben (Navab et al. 2004, Van Lenten et al. 2001). A HDL antioxidáns hatásáért elsősorban a PON1 enzim felelős.

2.8. A humán paraoxonáz-1

A humán paraoxonáz-1 (PON1) egy kalcium-függő észter hidroláz, melynek génje a 7. kromoszóma hosszú karján kódolt (Primo-Parmo et al. 1996). Ez a 354 aminosavból álló, 43 kDa tömegű glikoprotein főleg a májban szintetizálódik (Mackness et al. 1996), de más szövetekben is kimutatható. A HDL felszínéhez az ApoA1 és apolipoprotein J (ApoJ) apolipoproteinen keresztül kapcsolódik (Kelso et al. 1994), és a kisebb, HDL3 szubfrakciók

felszínén fordul elő nagyobb gyakorisággal (Rosenblat, Volkova and Aviram 2014). A PON1 a HDL részecske egyik legfőbb antioxidáns hatású enzime (Gugliucci and Menini 2015).

A PON1 működését leggyakrabban annak foszfodiészteráz (paraoxonáz), arilészteráz és laktonáz aktivitásával jellemezzük. Maga az enzim elnevezése pedig a paraoxonáz aktivitásából adódik, amely révén a neurotoxikus organofoszfátokat semlegesíti az idegrendszer védelmében (Costa 2013). Laktonáz aktivitása révén hidrolizálja többek között a homocisztein tiolaktont, ezáltal védi a fehérjét a homociszteinizációtól, csökkentve ezzel az érrendszer károsodását (Jakubowski 2000, Billecke et al. 2000). Mivel a PON1 enzim fiziológiás szubsztrátja a mai napig nem ismert, az enzim katalitikus aktivitását gyakran vizsgálják paraoxon és fenil-acetát szubsztrátokkal, ami tulajdonképpen az enzim paraoxonáz és arilészteráz aktivitásának felel meg. A PON1 arilészteráz aktivitása jól korrelál a vérben keringő PON1 fehérje mennyiségével (Kujiraoka et al. 2000, Camps, Marsillach and Joven 2009).

A paraoxonáz aktivitást részben genetikai tényezők is befolyásolják, a két leggyakrabban tanulmányozott polimorfizmusa a PON1-192 QR (glutamin (Q) és arginin (R)) és a PON1-55 LM (leucin (L) és metionin (M)) (La Du et al. , Garin et al. 1997). Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a 192-es lókusz polimorfizmusa van a legjobban hatással az enzim aktivitására. Különböző vizsgálatok alapján (Davies et al. 1996) ez az aktivitás szubsztrátfüggő, miszerint Q alloenzim a diazoxon, szarin szubsztrátokat, míg az R alloenzim a paraoxon, feniroxon szubsztrátokat hidrolizálja gyorsabban, míg más szubsztrátokat pl. a fenilacetátot (Roest et al. 2007) hasonló sebességgel bont le. Garin és munkacsoportja az enzimkoncentráció összefüggését is vizsgálta az aminosav polimorfizmusokkal, és azt találta, hogy az L alloenzim esetében nőtt a PON1 koncentrációja (Garin et al. 1997).

A PON1 enzim aktivitását számos faktor befolyásolja, a gyógyszerek közül a lipidcsökkentők hatását a PON1-aktivitásra számos klinikai tanulmányban vizsgálták (Balogh et al. 2001, Beltowski et al. 2002, Paragh et al. 2004, Tomas et al. 2000). A dohányzás, az étkezési szokások

(antioxidáns hatású vitaminok, a flavonoidok, a telítetlen zsírsavak aránya) az alkoholfogyasztás, és a hosszú távú környezeti hatások, a nőknél a hormonális állapot, a HDL szintjének és összetételének változása (Durrington, Mackness and Mackness 2002), és az életkor (Seres et al. 2004) is hatással van a PON1 aktivitásra.

A PON1 enzim szív- és érrendszert védő hatása úgy valósul meg, hogy az oxidatív vegyületeket hidrolízissel semlegesíti, így megakadályozza az oxidált LDL képződését (Aviram et al. 1998), ezáltal a habos sejtek kialakulását. Gátolja az oxidatív stressz és a különféle gyulladásos folyamatok kialakulását, szabályozza a vaszkuláris endotélsejtek monocita kemoattraktáns protein-1 termelését (Mackness et al. 2004), így elősegíti a HDL mediált koleszterin effluxot a makrofágokból (Rosenblat et al. 2005), valamint a HDL endotél védő működését támogatja (Besler et al. 2011, Guns et al. 2008). Továbbá a veleszületett immunitás kialakulásában is szerepe lehet, mivel részt vesz a bakteriális fertőző ágensek neutralizációjában (Ozer et al. 2005).

Csökken PON1 aktivitást találtak elhízott betegekben mind felnőtt, mind gyermekpopuláció vizsgálata során (Ferretti et al. 2005, Koncsos et al. 2010).

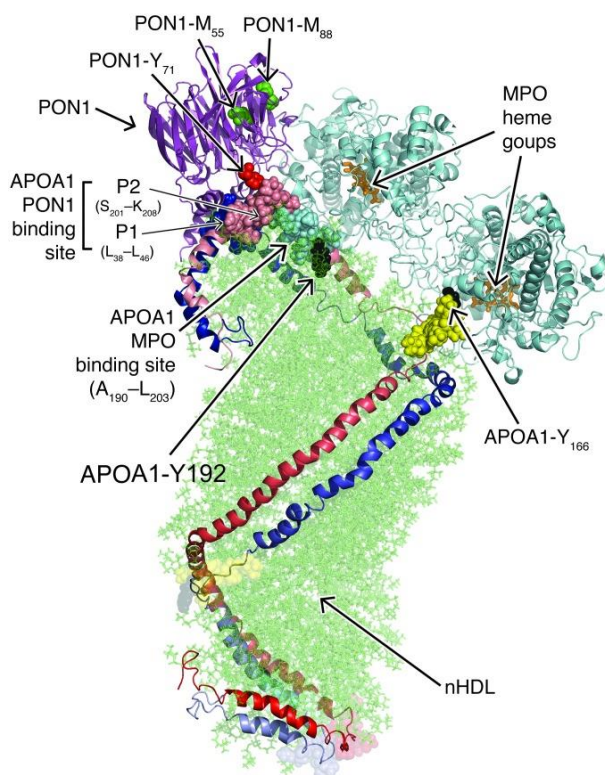
2.9. Mieloperoxidáz

A mieloperoxidáz (MPO) egy 144 kD súlyú, lizoszomális hem fehérje, a peroxidáz szupercsalád tagja, ami egy diszulfidhíddal összekapcsolt kettős dimerből áll, a dimereket könnyű és nehéz láncok építik fel. Az MPO egy kalciumkötő helyet is tartalmaz, ami a szerkezetét stabilizálja (Shin és mtsai 2000, Zheng et al. 2004). Jól ismert, hogy a neutrofil granulociták és monociták azurofil granulumaiban tárolják az enzimfehérjét. Az MPO bioszintézise nagyon összetett folyamat, számos lépésből áll, melynek során proteolitikus folyamatok, hem és glikán addíciók, valamint egy dimerizációs lépés váltják egymást. Szintézise már a csontvelőben (Zhang et al. 2001), a mieloid differenciáció során megkezdődik,

és csak akkor fejeződik be, amikor a granulociták bekerülnek a véráramba. A mieloperoxidáz a tárolási helyén inaktív marad mindaddig, amíg a neutrofil sejtek nem aktiválódnak. Az enzimfehérje reaktív oxidatív gyököket, köztük antimikrobiális hatású hipoklórsavat (HOCl) termel, melyek baktériumölő hatásukról is ismertek, ezáltal a MPO a veleszületett immunrendszernek is fontos része (Zhang et al. 2002). Ugyanakkor az oxidatív stressz fokozása miatt elősegíti az érlelmeszesedés kialakulását is (McMillen, Heinecke and LeBoeuf 2005). A HDL fő apolipoproteinjének, az ApoA1 oxidációját okozza, amely diszfunkcionális HDL-részecskét hoz létre, amely aktiválja a kappa-B nukleáris faktort, ezáltal elősegíti a gyulladás kialakulását az érfalban, azáltal, hogy endotélsejt aktivációt vált ki és fokozza a gyulladásos sejtek érfali akkumulációját (Huang et al. 2014). Elősegíti továbbá az LDL oxidációját, ezáltal a habos sejtek képződését az érfalban (Moldoveanu et al. 2006).

Számos korábbi vizsgálatban tanulmányozták az MPO és a kardiovaszkuláris betegségek közötti kapcsolatot, és emelkedett MPO szintet találtak a magasabb kardiovaszkuláris kockázattal bíró egyéneknél a kontroll csoporthoz képest, valamint szoros összefüggés igazolódott az MPO és a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának kockázata között (Zhang et al. 2001, Meuwese et al. 2007, Mocatta et al. 2007, Brevetti et al. 2008, Dominguez-Rodriguez et al. 2008). Mindezek alapján a mieloperoxidáz prediktív marker lehet a kardiovaszkuláris betegségek kockázatbecslésében.

Egy korábbi tanulmány szerint, a HDL részecskék felszínén az ApoA1, MPO és PON1 funkcionális hármass komplexet képez, ahol a PON1 részben gátolja az MPO aktivitást, ugyanakkor a MPO inaktiválja a PON1 enzim működését (**6. ábra**). Az MPO módosította ApoA1 képtelen a koleszterin transzportban betöltött szerepét ellátni (Huang et al. 2013). Egy korábbi vizsgálatunkban munkacsoportunk is alátámasztotta a MPO szint és a PON1 aktivitás közötti szoros korrelációt túlsúlyos, kezeletlen diszlipidémiás betegekben (Zsiros et al. 2016).



6. ábra. A humán paraoxonáz-1, a mieloperoxidáz és HDL által alkotott funkcionális hármas komplex szerkezete (Huang et al. 2013).

PON1: human paraoxonáz-1; MPO: mieloperoxidáz; APOA1: apolipoprotein A1

2.10. A gasztrointesztinális traktus és az érelmeszesedés kapcsolata

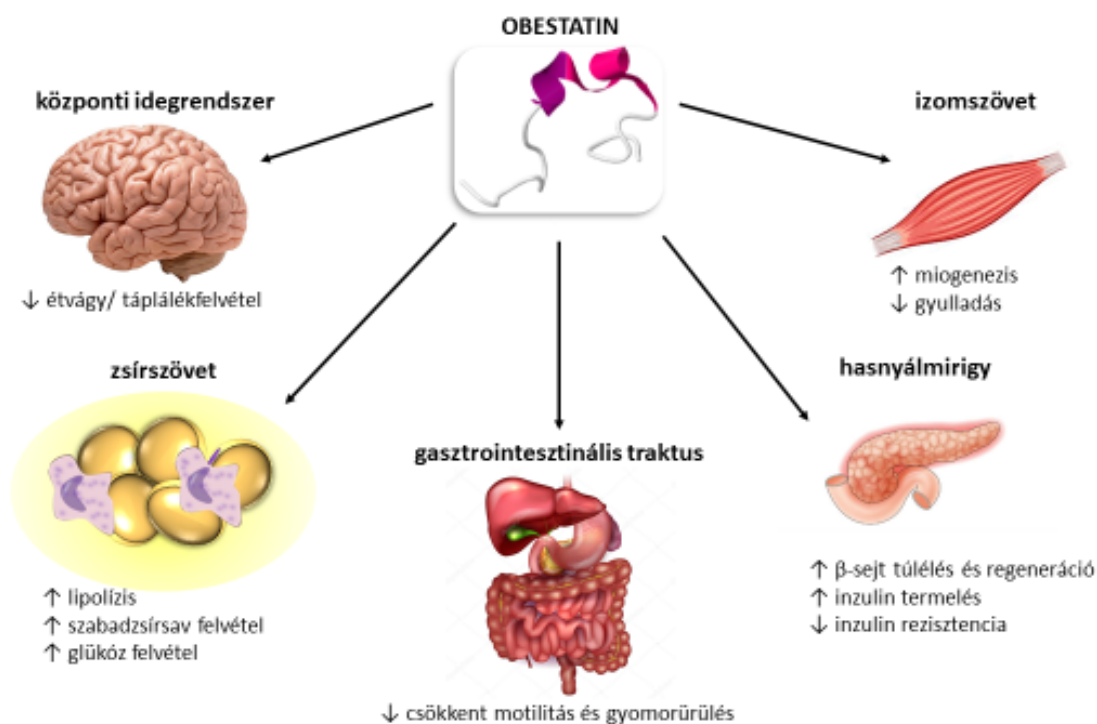
Az emésztőrendszer kulcsszerepet játszik az anyagcsere folyamatok szabályozásában. Ezt támasztják alá azok a megfigyelések, melyek például a súlycsökkentés céljából elvégzett sebészeti beavatkozások anyagcsere folyamatokra gyakorolt hatását vizsgálják (Mazidi et al. 2017, Kashyap et al. 2013). Az emésztőrendszer és az anyagcsere működések közötti komplex kapcsolatok csak részben feltártak (Fandriks 2017). Az egyik fontos kapocs a gasztrointesztinális traktus által termelt hormonhatású fehérjék és peptidek hálózata, melyek közül a legismertebbek a ghrelin, a glukagon-like peptid-1, a gasztrin, a peptid YY és a kolekisztokinin. Az utóbbi évtizedekben számos újabb hormonhatású molekulát azonosítottak, melyek részben auto- és parakrin módon, részben szisztémásan, gyakran a központi

idegrendszeren keresztül fejtik ki hatásukat (Mishra és mtsai 2016). A másik gyakran említett hatásmechanizmus a bél mikrobiom anyagcsere szabályozásra kifejtett hatása (Velagapudi et al. 2010). Ismert továbbá az ún. enterorenális jelátviteli útvonal is, mely főként a magasvérnyomás (Afsar et al. 2016) és a posztprandiális trigliceridémia kialakulásában (Farr és mtsai 2014) vesz rész. Emellett a bélben történő koleszterin felszívódás mértéke hatást gyakorol a szérum koleszterin szintjére, ezáltal befolyásolja az érlemeszesedés kialakulásának kockázatát.

2.11. Obestatin

A obestatin egy 2005-ben felfedezett anorexigén bélhormon, mely szerkezetét tekintve egy 23 aminosavból álló peptid, amelyet a ghrelin génje kódol, és a preproghrelin prekursor C-terminális részéből kerül lehasításra (Zhang et al. 2005). Az obestatint főként, de nem kizárólag a gasztrointesztinális traktus, legnagyobb mennyiségben a gyomor termeli (Gronberg et al. 2008). Funkciójáról számos, egymással részben ellentmondó eredményt közöltek. Az eddigi vizsgálatok alapján az obestatin a ghrelinnel ellentétes hatást fejt ki az étvágyra és ezáltal az energiaháztartásra (Zizzari et al. 2007). A gasztrointesztinális traktusban és a plazmában mért obestatin/ghrelin arányt korábbi vizsgálatok összefüggésbe hozták bizonyos betegségekkel, köztük az irritábilis bél szindrómával (Sjolund és mtsai 2010), az elhízással (Zhang et al. 2011) és a 2-es típusú diabetes mellitussal (Qi et al. 2007). Elhízott betegekben a plazma obestatin koncentrációja negatívan korrelált a BMI-vel, az inzulin rezisztencia indexével és a plazma leptin koncentrációival (Nakahara et al. 2008). Az éhgyomri obestatin plazmakoncentrációja a ghrelinével ellentétben csökkent inzulinrezisztencia esetén, és pozitívan korrelált a teljes test-inzulin érzékenységgel nem diabéteszes egyéneknél (Anderwald-Stadler et al. 2007). Mindezek alapján az obestatin egy táplálkozási markerként szolgálhat és tükrözheti az inzulin rezisztencia és az elhízás mértékét. Bár egy korábbi tanulmány szerint az obestatin a lipid

metabolizmust is szabályozhatja a lipolízis gátlásán keresztül (Wojciechowicz et al. 2015), a szérumban obestatin szint és a lipid szubfrakciók közötti összefüggést eddig még nem vizsgálták. Az obestatin legfontosabb hatásait a **7. ábra** szemlélteti.



7. ábra. Az obestatin szervekre és szövetekre kifejtett legfontosabb hatásai.

A fent említett hatásai miatt az obestatin analógok egy lehetséges új terápiás lehetőséget jelenthetnek az elhízás, az inzulin rezisztencia és a diszlipidémia kezelésében. Az első ilyen szert egereken már tesztelték és szubkután alkalmazását követően jelentős változásokat észleltek a lipidanyagcserében, bár ezek klinikai jelentőségének megítélése további vizsgálatokat igényel (Cowan et al. 2016).

3. Célkitűzések

3.1. A szérumban paraoxonáz-1 aktivitás és a mieloperoxidáz szint összefüggésének vizsgálata a lipidszintekkel és egyes vaszkuláris markerekkel kezelt túlsúlyos hiperlipidémiás betegekben:

1. A szérumban lipidszintek meghatározása
2. A HDL-hez kötött antioxidáns PON1 enzim paraoxonáz és arilészteráz aktivitásának meghatározása
3. A HDL-hez kötött prooxidáns hatású MPO szintjének meghatározása
4. Az sICAM-1, sVCAM-1, ADMA és sCD40L szérumszint meghatározása
5. A PON1 aktivitás összefüggésének vizsgálata a szérumban sICAM-1, sVCAM-1, ADMA és sCD40L szintekkel.
6. A MPO szint összefüggésének vizsgálata a szérumban sICAM-1, sVCAM-1, ADMA és sCD40L szintekkel.

3.2. A szérumban obestatin szint összefüggése a lipidparaméterek, lipidszubfrakciók, MPO szintjével és a paraoxonáz-1 aktivitással elhízott, nem cukorbeteg (NDO) egyénekben:

7. A szérumban lipidszintek meghatározása
8. Az LDL és HDL szubfrakciók meghatározása
9. A szérumban obestatin szint meghatározása
10. A HDL-hez kötött antioxidáns PON1 enzim paraoxonáz és arilészteráz aktivitásának meghatározása
11. A HDL-hez kötött prooxidáns hatású MPO szintjének meghatározása
12. A szérumban obestatin szint és a lipidszintek összefüggésének vizsgálata
13. A szérumban obestatin szint és a lipid szubfrakciók összefüggésének vizsgálata.

4. Betegek és módszerek

4.1. Vaszkuláris szövődménnyel nem rendelkező és rendelkező túlsúlyos hiperlipidémiás betegek

Összesen 167 (41 érszövődménnyel rendelkező és 126 érszövődménnyel nem rendelkező), frissen felismert, lipidcsökkentő kezelésben még nem részesülő Fredrickson IIa és IIb típusú hiperlipidémiás beteget és 32 egészséges, nemben és korban illesztett, normál BMI értékkel rendelkező kontroll személyt vontunk be a vizsgálatba a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének Lipid szakrendeléséről és Ambulanciájáról. A résztvevők demográfiai, antropometriai és klinikai adatait az **1. táblázat** tartalmazza.

Vizsgálatunkban a betegbeválasztás feltétele volt a 21-70 év közötti életkor, és a kezeletlen Fredrickson IIa és IIb típusú hiperlipidémia. A betegek a vizsgálat jellegéről és céljáról szóló részletes felvilágosítást követően beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága hozzájárult a vizsgálatához.

A magasvérnyomás meghatározásakor a szisztolés vérnyomás ≥ 140 mmHg, diasztolés vérnyomás ≥ 90 mmHg értékeket, ill a betegdokumentáció alapján vérnyomáscsökkentő készítmény szedését vettük figyelembe. A 2-es típusú diabétesz diagnosztizására betegdokumentáció alapján felmértük, hogy sor került-e antidiabetikus szerek vagy inzulin alkalmazása, valamint az éhomi vércukorszint ≥ 7 mmol/L értékét vettük alapul. A vizsgálatba bevont betegek dohányzási szokásait is rögzítettük. A vizsgálatba túlsúlyos betegeket választottunk be (BMI: $25 \text{ kg/m}^2 - 29,99 \text{ kg/m}^2$).

Kizárási kritériumként szerepelt az akut bakteriális vagy vírusfertőzés, az emelkedett májenzimekkel jellemzett vagy az anamnézisben szereplő krónikus májbetegség és az alkohol- vagy drogfüggőség, az epekövesség, a közelmúltban zajlott miokardiális infarktus, a kezeletlen endokrin betegségek, a terhesség és a szoptatás, a humán immundeficiencia-vírus pozitivitás, a súlyos mentális retardáció (intelligencia-hányados: $\text{IQ} < 40$), a dohányzás, és kizárásra kerültek

az ismert daganatos vagy daganatellenes kemoterápiában részesülő betegek, valamint azok, akik lipidcsökkentő gyógyszeres kezelésben részesültek.

Minden beteg esetében végeztünk fizikális vizsgálatot és készült carotis ultrahang vizsgálat. Kiegészítő képalkotó vizsgálat a beteg panaszai alapján, illetve a normálistól eltérő fizikális, illetve elektrokardiográfiai vizsgálat esetén történt (alsóvégtagi artériás Doppler ultrahang, szívultrahang vagy komputer tomográfia). A betegeket két alcsoportra osztottuk a meglévő, illetve jelen nem lévő vaszkuláris szövődmények alapján. A vaszkuláris szövődményeket ismert iszkémiás szívbetegség (miokardiális infarktus vagy koronária szklerózis), iszkémiás cerebrovaszkuláris betegség (iszkémiás agyi infarktus, tranziens iszkémiás attack vagy az artéria carotis sztenóza/elzáródása), illetve perifériás artériás betegség esetén diagnosztizáltuk. A vaszkuláris szövődményeket a beteg kórelőzménye vagy a képalkotó eljárások eredményei alapján határoztuk meg. A vaszkuláris szövődménnyel rendelkező csoportba soroltuk a már egyetlen szövődménnyel rendelkező betegeket is. Bevonáskor a betegeknél akut panaszuk nem volt.

4.2. Elhízott, diabétesszel nem rendelkező betegek

50 elhízott, nem diabéteszes (NDO) beteg került bevonásra a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének Obesitas szakrendeléséről. Adataikat 32 nemben és korban illesztett, normál testtömegindexű (BMI) egészséges önkéntes adataival hasonlítottuk össze. Az elhízott csoportba a $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ egyéneket választottuk be. Azok a résztvevők, akiknek aktív máj vagy endokrin eredetű betegsége (pajzsmirigy és mellékpajzsmirigy betegségek, hipofízis és mellékvese eredetű megbetegedések, mindkét típusú diabetes mellitus), kardiovaszkuláris megbetegedése, veseelégtelensége vagy malignitása volt, kizárásra kerültek. Továbbá kizártuk a terheseket vagy szoptató anyákat, a rendszeres dohányzókat és alkoholfogyasztókat, ill. a lipidcsökkentő terápiában részesülő személyeket. Egyik résztvevő

sem részesült antihipertenzív terápiában, kivéve 10 elhízott, nem diabéteszes beteget, akik diuretikumot (indapamide) kaptak mérsékelt hipertóniájuk miatt. A vizsgálatba történő bevonás időpontjában a résztvevők részletes beegyező nyilatkozatot írtak alá, a vizsgálatot a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta.

Az antropometriai adatok meghatározását a szakrendelőben alkalmazott validált eszközökkel végeztük a vizsgálatba történő bevonás napján. A résztvevők főbb antropometriai és klinikai adatait az **5. táblázat** tartalmazza.

Az érszövődmények felmérése a betegdokumentáció, a fizikális vizsgálat, standard 12 elvezetéses elektrokardiográfia és a további képalkotó vizsgálatok (carotis ultrahang, alsóvégtagi Color Doppler vizsgálat, echocardiographia) alapján történt.

4.3. Vérvételek

12 órás éhezést követően 20 ml vénás vért vettünk reggel 7:30 és 8:00 között. A frissen levett mintákból az Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében standard laboratóriumi módszerekkel meghatároztuk a hemoglobint, hematokrit, fehérvérsejtszám, vörösvérsejtsüllyedés, májenzimek, urea, kreatinin, kreatin kináz, fibrinogén, C-reaktív fehérje (CRP), bilirubin, húgysav, szérumban glükóz, diabéteszes betegek esetén fruktózámin és hemoglobin A1c (HbA1c) szintjét. Az egyéb paraméterek meghatározására a mérésekig a szérumot -70°C -on tároltuk. A nem diabéteszes elhízott betegek mindegyikénél történt 75 g orális glükóz terheléses teszt (OGTT). A Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) kalkulációja a Matthews és mtsai által közölt módszerrel történt (Wallace és mtsai 2004).

4.4. Lipidparaméterek

A szérum összkoleszterin, HDL-C, LDL-C, lipoprotein (a) (Lp(a)) és triglicerid meghatározása enzimatis, kolorimetriás módszerrel történt (Cobas Integra és GPO-PAP Modular P-800 analizátor, Roche/Hitachi).

Az apolipoproteinek szintjét immun-turbidimetriás módszerrel határoztuk meg (Orion Diagnostica és Tina-Quant ApoA és ApoB Version 2, Roche). A lipid- és egyéb klinikai paraméterek meghatározása a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében, standard laboratóriumi módszerekkel, ugyanazon vendorból történtek.

4.5. Paraoxonáz aktivitás meghatározása

A PON1 enzimfehérje paraoxonáz aktivitását a korábbi irodalom alapján spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg. Szubsztrátnak 5,5 mmol/L paraoxont (O,O-dietil- O-p-nitrofenilfoszfát, Sigma) használtunk, amit 100 mmol/L Tris-HCl (pH=8,0), 2 mmol/L CaCl₂-t tartalmazó pufferben oldottunk fel, és a szérum hozzáadása után spektrofotometriás módszerrel meghatároztuk a képződő 4-nitrofenol mennyiségét. Az abszorbanciamérést 405 nm-on, 25 °C-on végeztük Beckman Coulter készüléken. Az enzimaktivitást 17.600 M⁻¹cm⁻¹ moláris extinkciós koefficiens segítségével számítottuk ki, és U/L-ben fejeztük ki. Egységnyi (1 U) paraoxonáz aktivitásnak felel meg, ha a fent leírt körülmények között percenként 1 μmol 4-nitrofenol keletkezik (Fulop et al. 2014).

A PON1 arilészteráz aktivitás meghatározása során 1 mmol/L fenil-acetátot (Sigma) és 20 mmol/L Tris/HCl puffert (pH=8,0) tartalmazó oldatot használtunk, szérum hozzáadását követően 270 nm-en végeztük az abszorbanciamérést Hewlett-Packard 8453 UV-visible spektrofotométerrel. Szubsztrátvak segítségével korrigáltuk a fenil-acetát spontán hidrolízisét. Az enzimaktivitást 1310 M⁻¹cm⁻¹ moláris extinkciós koefficiens segítségével számoltuk, és

U/L-ben fejeztük ki. Egységnyi (1 unit) PON1 arilészteráz aktivitásnak a fenti körülmények között percenkénti 1 μ mol fenil-acetát bomlása felel meg (Fulop et al. 2014).

A PON1 fenotípus meghatározására kettős szubsztrát módszert alkalmazunk. Irodalmi adatok alapján a PON1-192 QR genetikai polimorfizmus (192. pozícióban Arg/Gln csere történik) van a legnagyobb hatással az enzim aktivitására. Az R allél által meghatározott allozimet B, a Q allél által pedig A típusúnak nevezzük. 1 mol/l NaCl jelenlétében (só stimulálta paraoxonáz) a paraoxon hidrolízisének és a fenil-acetát hidrolízisének egymáshoz viszonyított aránya alapján háromféle PON1 fenotípusról beszélünk: AA (alacsony aktivitásúak), AB (közepes aktivitásúak), BB (magas aktivitásúak). A fenotípusok közötti határértékek a következők: 3,0 alatti arány esetén AA, 3,0 és 7,0 között AB és 7,0 feletti arány esetén pedig BB fenotípus.

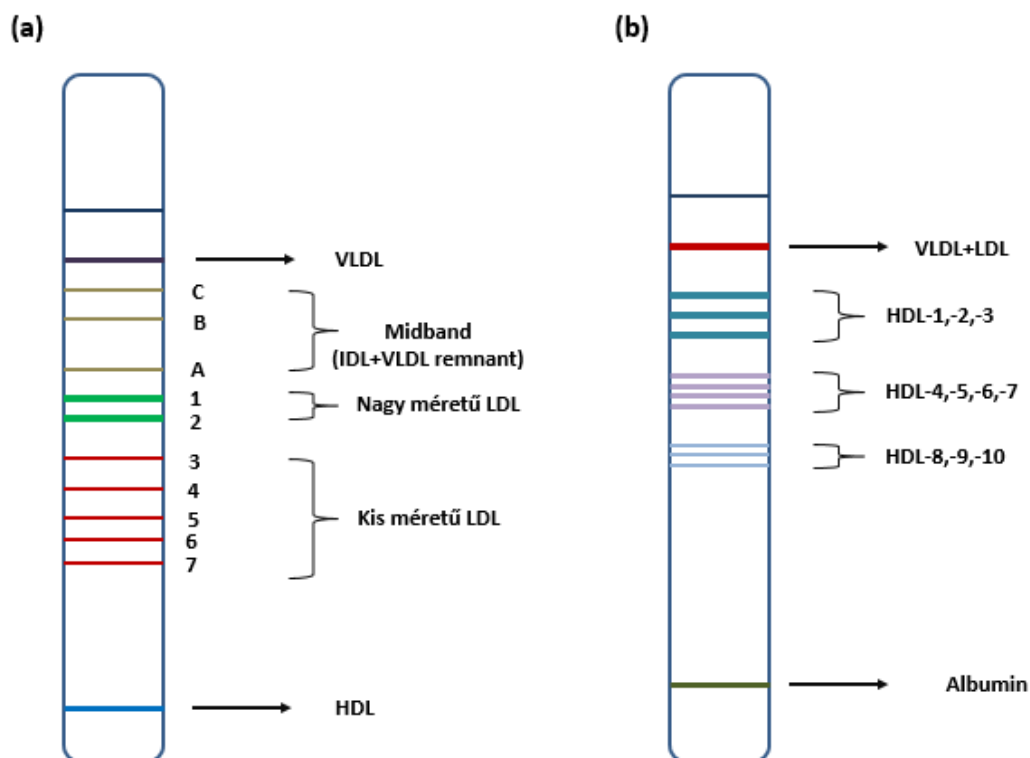
4.6. A MPO, az ADMA, a sICAM-1, a sVCAM-1 és a sCD40L szérumban obestatin és az oxLDL szintek meghatározása

A szérumban mieloperoxidáz (MPO), szolubilis CD40 ligand (CD40L), szolubilis intracelluláris adhéziós molekula-1 (sICAM-1) és szolubilis vaszkuláris sejtadhéziós molekula-1 (sVCAM-1) szintjét kereskedelmi forgalomban lévő sandwich ELISA kiték segítségével, az alkalmazási előiratban foglaltak szerint határoztuk meg (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) szintet kompetitív ELISA módszerrel, kereskedelmi forgalomban lévő kit segítségével határoztuk meg az alkalmazási előiratban foglaltak szerint (DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Németország). A szérumban obestatin szintet enzim immunoassay (EIA) módszerrel határoztuk meg (Yanaihara Institute Inc., Shizuoka, Japán), valamint az oxLDL koncentrációt is ELISA módszerrel mértük az alkalmazási előiratban foglaltak szerint (Mercodia AB, Svédország).

4.7. A lipid szubfrakciók meghatározása

Lipoprint rendszer segítségével (Lipoprint system, Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA) határozzuk meg az LDL és HDL szubfrakciók szintjét és arányát, valamint az átlagos LDL részecske méretet a gyártó felhasználási útmutatójának megfelelően. A Lipoprint rendszer egy olyan csöves, nem grádiens, poliakrilamid gélelektroforézis rendszer, amely mérete alapján hét LDL szubfrakciót különít el egymástól az LDL szubfrakciók meghatározása (**8a. ábra**) során, ill. a HDL szubfrakciók meghatározása (**8b. ábra**) során 10 HDL szubfrakciót különít el. Külön kit szükséges tehát az LDL és HDL szubfrakciók elválasztására.

25 µl szérum mintát vittünk fel az akrilamiddal előre betöltött üvegcsövek felső részére mind az LDL, mind a HDL szubfrakciók elválasztása során, ezután szudán fekete festéket tartalmazó folyékony gélt tettünk a mintákra, hogy a mintákban lévő lipoproteineket detektálhassuk. A fotopolimerizálást követően a csöveket elektroforézis kádba helyeztük, majd az így előkészített elektroforézis kádba Tris és bórsavat tartalmazó puffer oldatot öntöttünk, majd a készüléken 3 mA/cső áramerősséget és 500 V feszültséget beállítva az LDL szubfrakciók elválasztására szolgáló teszt esetében 60 percig, míg a HDL szubfrakciós teszt 50 percig elektroforetizáltuk a mintákat. Az elektroforézis után a megfuttatott lipoprotein szubfrakciókat tartalmazó csöveket digitalizáltuk és a Lipoware szoftver (Quantimetrix Corp.) segítségével analizáltuk.



8. ábra: Elektroforézis után a szubfrakciók méret szerinti elkülönülése **(a)** az LDL szubfrakciós teszt esetén. A 7 LDL szubfrakciót két nagy csoportba különíthetjük el: a nagyméretű, kevésbé denz LDL-1 és LDL-2, valamint a kis, denz LDL szubfrakciókból álló csoportot (LDL-3,-4,-5,-6,-7). A nagy LDL szubfrakciókat tartalmazó lipidprofil normál LDL profilnak, a döntően kisebb méretű, denzebb LDL szubfrakciókat tartalmazó profil abnormalis LDL lipidprofilnak tekintjük. Az LDL szubfrakciók koleszterin koncentrációja megadható az összkoleszterin szint és a Lipoware szoftver által meghatározott görbe alatti terület ismeretében. Az átlagos LDL méretet (nm) a denzitogram alapján szintén a Lipoware szoftver kalkulálja. **(b)** A HDL szubfrakciók méret szerinti elkülönülése az elektroforézis után. 10 HDL szubfrakció választható el. A HDL-1,-2,-3 a nagy HDL szubfrakcióhoz, a HDL-4,-5,-6,-7 a közepes, míg a HDL-8,-9,-10 sávok a kis HDL szubfrakcióhoz tartoznak. Az egyes HDL szubfrakciók koleszterintartalma a HDL-koleszterin ismeretében a Lipoware szoftver által meghatározott görbe alatti terület ismeretében megadható.

4.8. Statisztikai módszerek

A vizsgálat statisztikai értékelését a STATISTICA version 8.0 szoftver segítségével végeztük (Statsoft Inc.Tulsa, OK, USA). Először a Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével normalitás próbát alkalmaztunk. Normál eloszlás esetén az adatokat átlag $\pm$ szórás (SD) formájában ábrázoltuk, nem-normál eloszlású paraméterek esetén az adatokat medián ill. alsó és felső kvartilis értékek formájában fejeztük ki. A csoportokat normál eloszlás esetén kétmintás t-próbával, nem normál eloszlás esetén Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze, szignifikánsnak tekintettük a $p < 0,05$ értéket. A folytonos változók közötti korrelációt Spearman-féle regresszió-analízissel határoztuk meg. A nem-normál eloszlású paramétereket logaritmizáltuk annak érdekében, hogy korrigálni tudjuk az aszimmetrikus eloszlásukat. A szignifikancia határa ebben az esetben is $p < 0,05$ volt. Többszörös regressziós analízis (backward-stepwise módszer) segítségével határoztuk meg a vizsgálandó paraméterrel legszorosabb összefüggésben álló változókat mind az egész betegcsoportban, mind a vizsgált alcsoportokban.

5. Eredmények

5.1. A szérumban paraoxonáz aktivitás és a mieloperoxidáz szint összefüggésének vizsgálata lipidszintekkel és egyes vaszkuláris markerekkel kezelt hiperlipidémiás betegekben

Szignifikánsan magasabb összcholesterol-, LDL-C, ApoB, triglicerid, glükóz, HbA1c és CRP szintet és szignifikánsan alacsonyabb Lp(a) szintet találtunk a diszlipidémiás betegeknél az egészséges kontroll populációhoz képest (**1. táblázat**).

1. táblázat: A kezelt hiperlipidémiás betegek és egészséges kontroll személyek demográfiai, antropometriai és klinikai adatai.

	<i>Hiperlipidémiás betegek</i>	<i>Egészséges kontroll-csoport</i>	<i>p</i>
Betegek száma	167	32	
Kor	50,42±13,24	41,78±5,97	<0,01
Nő/férfi	89/78	22/10	ns
BMI (kg/m²)	28,48±5,56	24,47±2,5	<0,01
Haskőrfogat (cm)			
nő	90,76±13,2	85,72±6,6	<0,05
férfi	103,7±13,2	92,75±7,6	<0,05
Glükóz (mmol/l)	5,2 (4,8-5,6)	4,8 (4,6-5,1)	<0,01
HbA1c (%)	5,45 (5,2-65,9)	5,1 (4,8-5,3)	<0,01
Összcholesterol (mmol/l)	7,09±1,89	5,07±0,78	<0,01
LDL-C (mmol/l)	4,47±1,33	2,92±0,51	<0,01
HDL-C (mmol/l)	1,49±0,53	1,55±0,46	ns
Triglicerid (mmol/l)	1,75 (1,1-3,1)	1,2 (0,8-1,4)	<0,01
Lipoprotein(a) (mg/l)	163 (80-476)	190,7 (30-214)	<0,01
Apolipoprotein A1 (g/l)	1,61±0,29	1,68±0,31	ns
Apolipoprotein B (g/l)	1,36±0,34	0,94±0,18	<0,01
CRP (mg/l)	2,07 (1,0-4,6)	2,0 (0,6-2,9)	<0,05
sTSH (mU/l)	2,0±1,32	1,94±1,1	ns

A diszlipidémiás betegek esetén szignifikánsan magasabb volt a MPO, a sCD40L, a sVCAM-1, az sICAM-1 és az oxLDL szintje a kontrollokhöz képest (**2. táblázat**).

2. táblázat: A vizsgálatba bevont egyének gyulladásos, oxidatív és egyéb paraméterei

	<i>Hiperlipidémiás betegek</i>	<i>Egészséges kontroll-csoport</i>	<i>p</i>
Mieloperoxidáz (ng/ml)	400 (195-847)	205 (125-257)	<0,01
PON1 paraoxonáz aktivitás (U/l)	90 (59-192)	83 (48-167)	ns
PON1 arilészteráz aktivitás (U/l)	133 (116-161)	127 (110-160)	ns
sCD40L (ng/ml)	9,9 (7,5-14,1)	8,5 (6,8-10,9)	<0,05
ADMA (μmol/l)	0,66±0,18	0,65±1,15	ns
sVCAM-1 (ng/ml)	639 (553-741)	450 (380-556)	<0,01
sICAM-1 (ng/ml)	252 (225-284)	219 (201-231)	<0,01
oxidált LDL (U/l)	58,2±14,2	41,1±9,6	<0,05

Az érszövődménnyel rendelkező betegek esetén szignifikánsan magasabb volt az összkoleszterin, LDL-C, triglicerid, Lp(a), glükóz, HbA1c, CRP és húgysav szintje az érszövődménnyel nem rendelkezőkhöz képest. Az érszövődménnyel rendelkező betegek átlagéletkora szignifikánsan nagyobb volt, mint az érszövődménnyel nem rendelkező betegeknél (3. táblázat).

3. táblázat: Érszövődménnyel rendelkező és nem rendelkező diszlipidemiás betegek demográfiai, antropometriai és klinikai adatai.

	<i>Érszövődménnyel rendelkező betegek</i>	<i>Érszövődménnyel nem rendelkező betegek</i>	<i>p</i>
Betegszám	41	126	
Kor	60,49±10,0	47,08±12,5	<0,01
Nő/férfi	22/19	67/59	ns
BMI (kg/m²)	29,34±3,93	28,18±6,0	ns
Haskőrfogat (cm)			
nő	96,2±8,6	89,1±13,9	ns
férfi	106,1±11,0	102,7±14,1	ns
Glükóz (mmol/l)	5,4 (5,1-5,8)	5,1 (4,7-5,4)	<0,01
HbA1c (%)	5,7 (5,6-6,0)	5,3 (5,1-5,8)	<0,01
Összkoleszterin (mmol/l)	7,79±2,64	6,83±1,51	<0,01
LDL-C (mmol/l)	4,85±1,57	4,32±1,22	<0,05
HDL-C (mmol/l)	1,38±0,54	1,52±0,51	ns
Triglicerid (mmol/l)	2,3 (1,4-4,8)	1,6 (1,1-2,8)	<0,05
Lipoprotein(a) (mg/l)	240,5 (102-436,5)	125,0 (67-506)	<0,05
Apolipoprotein A1 (g/l)	1,55±0,29	1,67±0,51	ns
Apolipoprotein B (g/l)	1,36±0,39	1,28±0,32	ns
CRP (mg/l)	3,3 (1,8-6,2)	1,9 (0,9-3,9)	<0,01
Húgysav (μmol/l)	360,6±94,5	310,6±96,6	<0,05
sTSH (mU/l)	1,82±1,2	2,07±1,4	ns

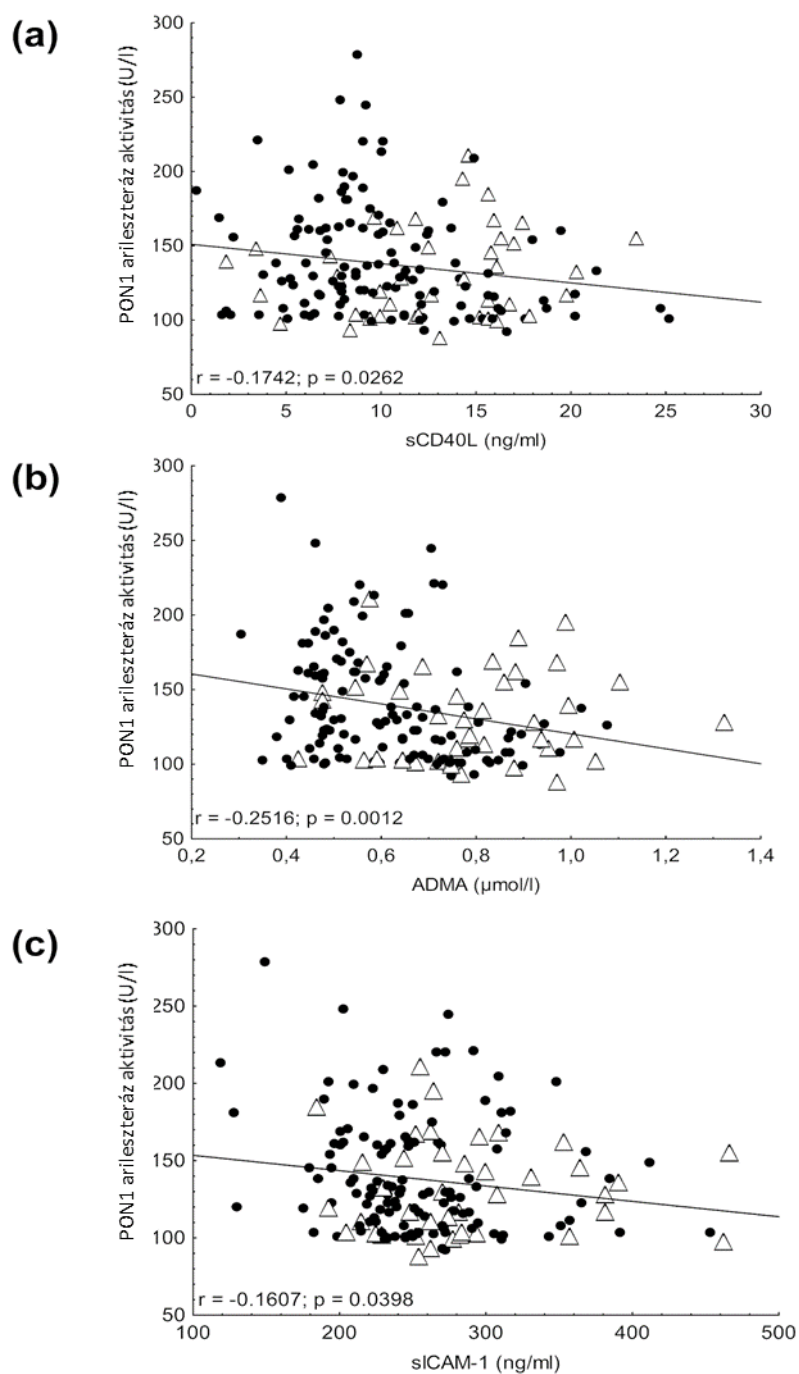
Szignifikánsan magasabb ADMA, sCD40L és sICAM-1 szintet, továbbá szignifikánsan magasabb MPO szintet mértünk az érszövődménnyel rendelkező betegeknél. Nem találtunk szignifikáns különbséget az sVCAM-1 és oxLDL szint és a PON1 arilészteráz és paraoxonáz aktivitás között a két betegcsoport esetében (**4. táblázat**).

4. táblázat: Érszövődménnyel rendelkező és nem rendelkező diszlipidémiás betegek gyulladásos, oxidatív és egyéb paraméterei.

	<i>Érszövődménnyel rendelkező betegek</i>	<i>Érszövődménnyel nem rendelkező betegek</i>	<i>p</i>
Mieloperoxidáz (ng/ml)	728,8 (367-1178)	315,9 (176-687)	<0,001
PON1 paraoxonáz aktivitás (U/l)	93,0 (66-211)	88,2 (57-180)	ns
PON1 arilészteráz aktivitás (U/l)	127,5 (102-151)	129 (107-161)	ns
sCD40L (ng/ml)	12,65 (9,65-16,0)	9,2 (6,83-12,45)	<0,001
ADMA (μmol/l)	0,79±0,19	0,62±0,159	<0,001
sVCAM-1 (ng/ml)	668,5 (588-731)	634,2 (545-748)	ns
sICAM-1 (ng/ml)	270,7 (248-308)	245,2 (223-274)	<0,001
oxidált LDL (U/l)	57,5±15,6	59,1±12,6	ns

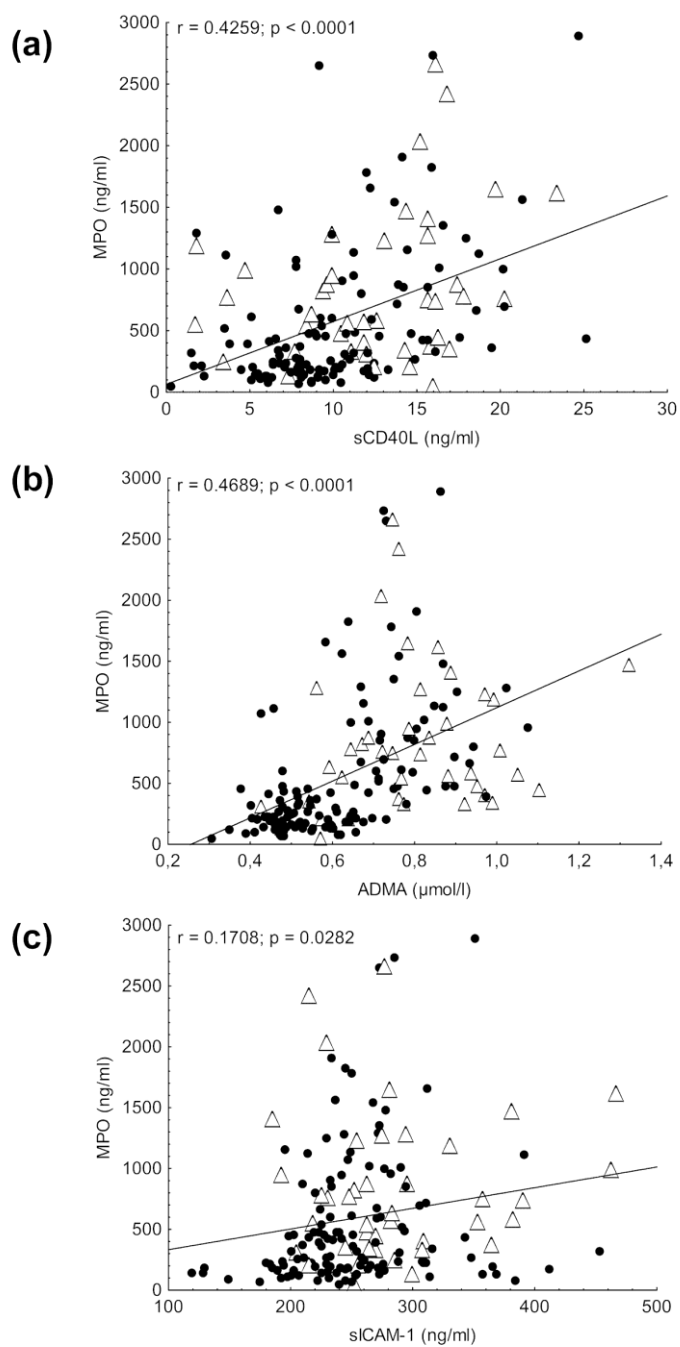
Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a PON1 arilészteráz aktivitás és a sCD40L, ADMA, sICAM-1 szintek között a teljes hiperlipidémiás csoportban (**9. ábra**).

9. ábra: A PON1 arilészteráz aktivitás összefüggése a (a) sCD40L, (b) az ADMA és (c) a sICAM-1 szérumszintjével. Δ : érszövődménnyel rendelkező betegek; $\bullet$: érszövődménnyel nem rendelkező betegek



Szignifikáns pozitív korreláció igazolódott a MPO szint és a sCD40L, ADMA, sICAM-1 szint között a teljes vizsgálati populációban (**10. ábra**).

10. ábra: A MPO szint összefüggése a (a) sCD40L, (b) az ADMA és (c) a sICAM-1 szérumszintjével. Δ : érszövődménnyel rendelkező betegek; $\bullet$: érszövődménnyel nem rendelkező betegek



Vizsgálataink további részében többszörös regressziós analízist alkalmaztunk a vizsgált markerek hatásának tisztázására, ahol függő változóként a MPO-t jelöltük meg. A modellbe az alábbi paramétereket foglaltuk bele: sCD40L, sICAM-1, ADMA és HDL-C szintek és PON1 arilészteráz aktivitás. Mivel más klinikai és laboratoriumi paraméterek beleértve a kor, a BMI és a haskörfogat a vizsgálatunkban nem mutattak szignifikáns korrelációt az MPO koncentrációval, ezért nem kerültek bele az analízisbe. Az analízis eredménye alapján az MPO koncentrációval legszorosabban összefüggő faktorok a sCD40L és az ADMA szintek voltak a vizsgált egész betegcsoportban (sCD40L: $\beta=0,338$; $p=0,0001$ és ADMA: $\beta=0,381$; $p=0,0001$), valamint az érszövődményekkel nem rendelkező betegekben is (sCD40L: $\beta=0,319$; $p<0,0001$ és ADMA: $\beta=0,440$; $p<0,0001$). Azonban az érszövődménnyel rendelkező betegekben csak a PON1 arilészteráz aktivitás volt független előrejelzője a MPO szintnek ($\beta=-0,410$; $p=0,005$).

5.2. A szérum obestatin szint összefüggése a lipidparaméterek, a lipid szubfrakciók, a MPO szintjével és a paraoxonáz-1 aktivitással elhízott, nem cukorbeteg (NDO) egyénekben

A vizsgálatunkban résztvevő betegek és kontrollok antropometriai adatait és laboratóriumi jellemzőit az **5. táblázatban** foglaljuk össze. A betegek triglicerid és Lp(a) szintje szignifikánsan magasabb, míg HDL-C és ApoA1 szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll populációhoz képest, bár a betegek esetén sem haladták meg a kapott eredmények a normál tartomány szélső értékeit. Emellett szignifikánsan magasabb CRP és HbA1c szintet észleltünk a betegekben a kontroll populációhoz képest. Mivel az éhomi glükóz szint a normál tartományba esett, és a vér glükózsztintje 2 órás OGTT mérésével sem emelkedett az elhízott csoportban, így megállapítottuk, hogy a vizsgálatunkba bevont elhízott betegek nem rendelkeznek 1-es és 2-es típusú cukorbetegséggel.

A betegek szérumban az obestatin szintje szignifikánsan alacsonyabb, míg oxLDL és MPO szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportban. Nem találtunk szignifikáns különbséget sem a PON1 arilészteráz, sem a paraoxonáz aktivitás esetén (5. táblázat).

5. táblázat: Elhízott és kontroll személyek demográfiai, antropometriai és klinikai adatai.

	<i>Elhízott betegek (n=50)</i>	<i>Kontroll (n=32)</i>	<i>p</i>
Nem (Nő/Férfi)	43 / 7	27 / 5	ns
Kor	44,20±13,50	41,78 ± 5,97	ns
BMI (kg/m ²)	41,96 ± 8,63	24,47 ± 2,51	<0,001
Haskőrfogat (cm)	119,76 ±16,87	83,62 ± 9,25	<0,01
CRP (mg/l)	8,24 (3,2 – 13,09)	1,57(0,6-2,94)	<0,001
Fruktóz-amin (μmol/l)	225,32 ±27,95	229,0 ± 11,65	ns
sTSH (mU/l)	1,98 ± 0,98	1,93 ± 1,15	ns
Lipid paraméterek			
Triglicerid (mmol/l)	1,4 (1,1 – 2,0)	1,0 (0,75-1,39)	<0,01
Total koleszterin (mmol/l)	5,04 ± 0,83	5,07 ± 0,78	ns
HDL-C (mmol/l)	1,36 ± 0,33	1,56 ± 0,46	<0,05
LDL-C (mmol/l)	3,17 ± 0,74	2,93 ± 0,52	ns
Apolipoprotein A-I (g/l)	1,48 ± 0,24	1,68 ± 0,31	<0,01
Apolipoprotein B (g/l)	0,86 ± 0,20	0,94 ± 0,18	ns
Lipoprotein (a) (mg/l)	248 (120 - 586)	70 (30-214)	<0,001
Szénhidrát anyagcsere			
HbA1c (%)	5,76 ± 0,54	5,07 ± 0,33	<0,001
Éhomi glükóz szint (mmol/l)	4,90 ± 0,75	4,82 ± 0,48	ns
OGTT 120 min	7,00 ± 2,01		
Éhomi inzulin szint (mU/l)	21,01 ± 15,91		
HOMA-IR	3,75 (2,4 – 6,52)		
Gyulladásos és oxidatív markerek			
Obestatin (μg/ml)	3,01 ± 0,5	3,29± 0,6	<0,05
Oxidált LDL (U/l)	46,8 ± 9,95	41,1 ± 9,57	<0,01
PON1 Paraoxonáz aktivitás (U/l)	64,72 (43,79 -149,52)	83,03 (47,9-167,4)	ns
PON1 Arilészteráz aktivitás (U/l)	121,61 ± 23,65	131,1 ± 28,75	ns
Mieloperoxidáz (ng/ml)	280 (148,3-386,3)	207,9 (125,8-265,2)	<0,05

A lipoprotein szubfrakciókat vizsgálva az NDO betegeknél szignifikánsan magasabb volt a VLDL, a nagy LDL, a kis denz LDL és a kis HDL szintje és aránya a kontrollhoz képest. Szignifikánsan alacsonyabb volt az átlagos LDL méret, a nagy HDL szintje és aránya, valamint a közepes HDL szintje és az IDL szintje és aránya az NDO betegekben a kontrollhoz képest. A közepes HDL szubfrakció aránya nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoportban (6. táblázat).

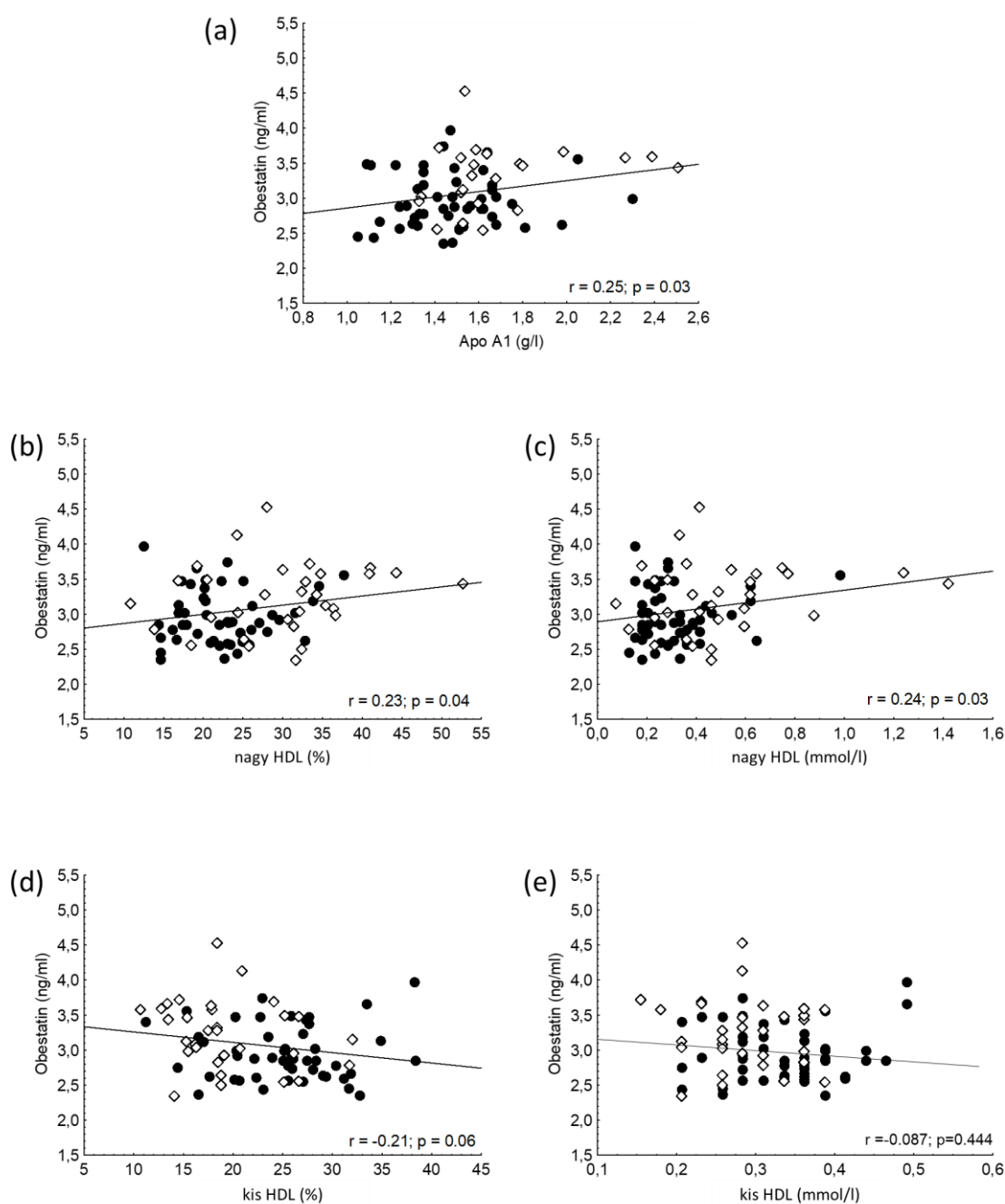
6. táblázat: A vizsgálatba bevont betegek és kontrollok lipid szubfrakciói.

	<i>Elhízott betegek (n=50)</i>	<i>Kontroll (n=32)</i>	<i>p</i>
VLDL szubfrakciók (mmol/l)	1,165±0,17	0,868±0,17	<0,001
IDL (mmol/l)	1,207±0,31	1,505±0,38	<0,001
VLDL szubfrakciók (%)	23,3±2,5	17,1±2,3	<0,001
IDL (%)	23,7±3,6	29,6±5	<0,001
LDL szubfrakciók			
Nagy LDL (mmol/l)	1,267 (1,06-1,603)	1,047 (0,827-1,344)	<0,01
Kis denz LDL (mmol/l)	0,091 (0,026-0,155)	0,026 (0-0,052)	<0,001
Átlagos LDL méret (nm)	26,98±0,31	27,26±0,37	<0,001
Nagy LDL (%)	25,8±4,1	21,1±5,8	<0,001
Kis denz LDL (%)	1,96±1,57	1,05±2,26	<0,05
HDL szubfrakciók			
Nagy HDL (mmol/l)	0,284 (0,207-0,388)	0,453 (0,31-0,608)	<0,001
Közepes HDL (mmol/l)	0,6594 (0,595-0,828)	0,749 (0,659-0,853)	<0,05
Kis HDL (mmol/l)	0,336 (0,284-0,388)	0,284 (0,246-0,336)	<0,01
Nagy HDL (%)	22,5±5,7	29,8±9,0	<0,001
Közepes HDL (%)	52,3±3,4	50,8±4,7	ns
Kis HDL (%)	25,2±5,9	19,3±5,3	<0,001

Szignifikáns negatív korreláció igazolódott az obestatin szint és a BMI ($r=-0,33$; $p<0,001$), a szérumb-glükóz ($r=-0,27$; $p<0,05$), a HbA1c ($r=-0,38$; $p<0,001$) és az inzulin szint ($r=0,34$; $p<0,05$) között.

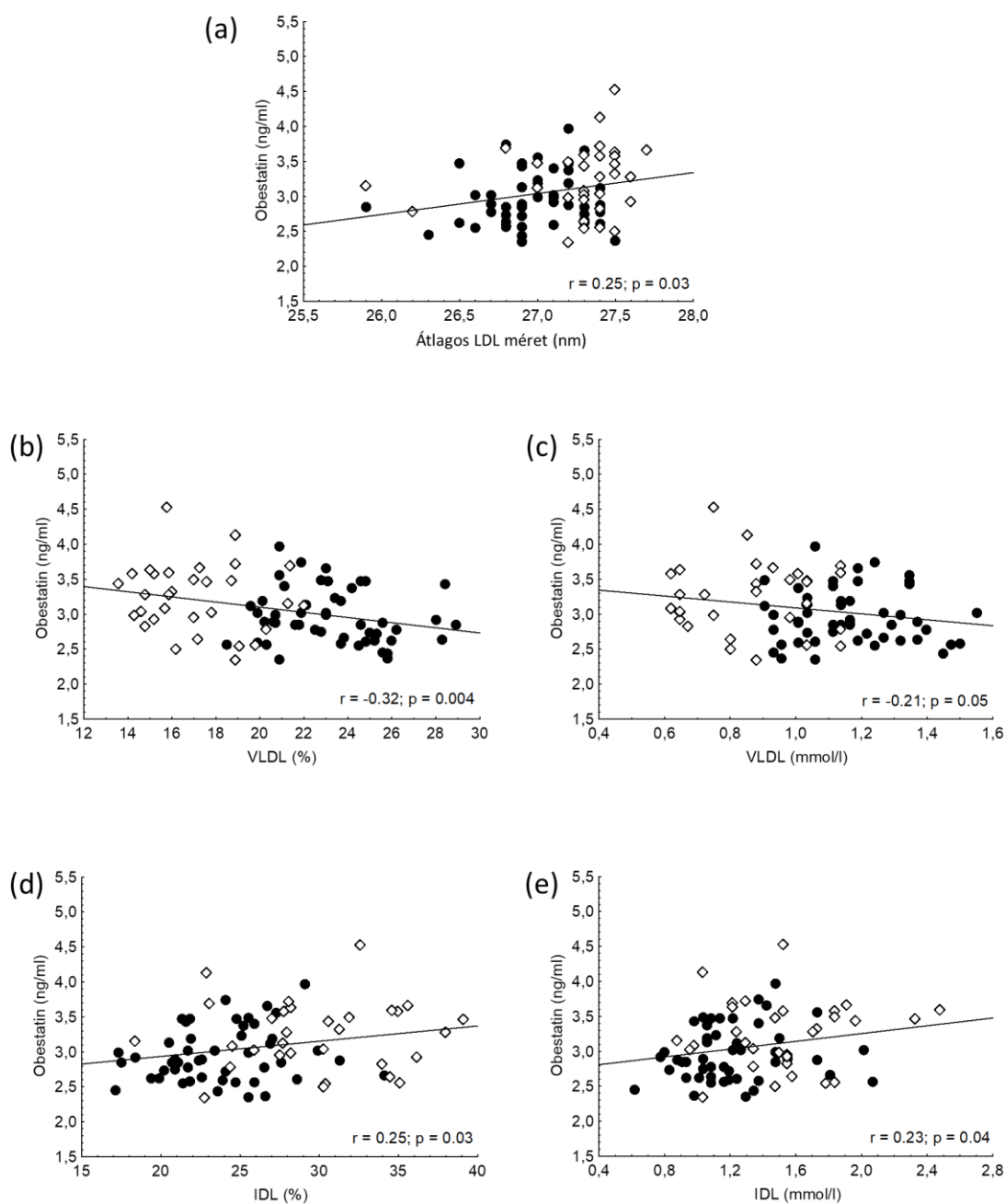
Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk obestatin szint és az ApoA1 szint, a nagy HDL szubfrakciók aránya és szintje között. Azonban az obestatin szint és a kis HDL szubfrakció aránya és szintje negatívan korrelált egymással, ami nem volt szignifikáns mértékű (**11. ábra**).

11. ábra: A szérumban obestatin szintjének összefüggése az (a) ApoA1 szintjével, (b) nagy HDL arányával, (c) nagy HDL szintjével, (d) kis HDL arányával, (e) kis HDL szintjével. • : nem diabéteszes elhízott betegek; ◇: kontrollok



A szérumban obestatin szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az átlagos LDL mérettel, valamint az IDL frakció arányával és szintjével, míg szignifikánsan negatívan korrelált a VLDL frakció arányával és szintjével (12. ábra).

12. ábra: A szérumban obestatin szintjének összefüggése az (a) átlagos LDL mérettel, (b) VLDL aránnyal, (c) VLDL szinttel, (d) IDL aránnyal, (e) IDL szinttel. • : nem diabéteszes elhízott betegek; ◇: kontrollok



Nem találtunk szignifikáns összefüggést az obestatin szint és az MPO szint és a PON1 paraoxonáz és az arilészteráz aktivitás között.

Többszörös regressziós analízisben az obestatin szintnek csak a VLDL szint volt az egyetlen előrejelzője (**7. táblázat**).

7. táblázat: Többszörös regressziós analízis

	<i>Beta</i>	<i>p-érték</i>
BMI (kg/m ²)	0,073	0,09
Glükóz (mmol/l)	-0,22	0,80
HbA1c (%)	-0,05	0,22
Apolipoprotein A1 (g/l)	-0,28	0,054
VLDL (mmol/l)	-0,29	<0,05
IDL (mmol/l)	-0,03	0,36
nagy HDL (mmol/l)	0,413	0,06
kis HDL (mmol/l)	0,069	0,69
Átlagos LDL méret (nm)	-0,07	0,73

6. Az új eredmények összefoglalása

Kezeletlen, túlsúlyos, Fredrickson IIa és IIb típusú hiperlipidémiában szenvedő betegekben és egészséges kontroll egyénekben:

1. Szignifikánsan magasabb összkoleszterin, LDL-C, triglicerid, ApoB, oxLDL szintet találtunk a diszlipidémiás betegekben a kontroll populációhoz viszonyítva. Az érszövődménnyel rendelkező betegek esetében az ApoB kivételével ugyanezen paraméterek szignifikánsan magasabbak voltak, mint az érszövődménnyel nem rendelkező betegekben.
2. A HDL-hez kötött antioxidáns PON1 enzim paraoxonáz és arilészteráz aktivitásának meghatározása nem különbözött szignifikánsan sem a beteg és kontroll populációban, ill. sem az érszövődménnyel rendelkező és nem rendelkező betegcsoport összehasonlításakor.
3. A HDL-hez kötött prooxidáns hatású MPO szintje szignifikánsan magasabb volt a betegekben a kontrollhoz viszonyítva, ill. az érszövődménnyel rendelkező betegekben a szövődménnyel nem rendelkezőkhöz képest.
4. Az sICAM-1, a sVCAM-1 és a sCD40L szérumszintje szignifikánsan magasabb volt a betegekben a kontrollhoz viszonyítva. Szignifikánsan magasabb az ADMA, a sCD40L és a sICAM-1 szintet mértünk az érszövődménnyel rendelkező betegekben az érszövődménnyel nem rendelkező betegekhez képest.
5. A PON1 arilészteráz aktivitás szignifikáns negatív korrelációt mutatott a szérum sICAM-1, az ADMA és a sCD40L szintekkel a diszlipidémiás betegekben.
6. Az MPO szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a szérum sICAM-1, az ADMA és a sCD40L szintekkel. Többszörös regressziós analízis során a sCD40L és az ADMA szintje az MPO szint független prediktorának bizonyult a teljes betegcsoport tekintetében.

Nem diabéteszes elhízott betegekben és egészséges kontroll egyénekben:

7. Szignifikánsan magasabb triglicerid és Lp(a), valamint szignifikánsan alacsonyabb HDL-C és ApoA1 szintet mértük az elhízott betegekben a kontroll populációhoz képest, és ezek az értékek a normál referencia tartományon belül voltak. Az oxLDL szintje szignifikánsan magasabb volt az elhízott betegekben.
8. Az LDL és a HDL szubfrakciók vizsgálatakor megállapítottuk, hogy az elhízott betegekben a VLDL, nagy LDL, kis denz LDL és kis HDL szubfrakció szintje szignifikánsan magasabb volt az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Az átlagos LDL méret szignifikánsan alacsonyabb volt a betegekben a kontrollokhoz képest.
9. Szignifikánsan alacsonyabb szérum obestatin szintet találtunk az elhízott betegekben a kontroll populációhoz viszonyítva.
10. A HDL-hez kötött antioxidáns PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitása nem mutatott szignifikáns eltérést a két vizsgált csoportban.
11. A HDL-hez kötött prooxidáns hatású MPO szintje szignifikánsan magasabb volt az elhízot betegekben a kontrollokhoz viszonyítva.
12. A szérum obestatin szint szignifikáns negatív korrelációt mutatott a BMI-vel, a HbA1c-vel, a szérum glükóz és inzulin szintjével, de nem korrelált a PON1 aktivitással és a MPO szinttel.
13. A szérum obestatin szint pozitívan korrelált az ApoA1 szinttel, valamint a nagy HDL szubfrakció mennyiségével és arányával, az IDL szubfrakció szintjével és arányával, valamint az átlagos LDL mérettel. Negatív korrelációt találtunk a VLDL szubfrakció mennyiségével és arányával. Többszörös regressziós analízis során a VLDL bizonyult az egyetlen szignifikáns, negatív predikornak az obestatin szint tekintetében.

7. Megbeszélés

Az elhízás és a túlsúly, valamint az ennek következtében kialakuló fokozott érlemeszesedés okozta érszövődmények kialakulása világszerte egyre gyakoribb, ezért az ezzel kapcsolatos kutatások is kiemelt jelentőségűek, mivel általuk jobban megérthetjük a testsúlytöbblet és az érlemeszesedés közötti összefüggéseket.

Munkánk során elsőként igazoltuk a sCD40L, az ADMA, a sICAM-1 szintek és a PON1 arilészteráz aktivitás közötti szignifikáns negatív korrelációt, valamint a sCD40L, az ADMA, a sICAM-1 szintek és a MPO szint közötti szignifikáns pozitív korrelációt kezeletlen hiperlipidémiás túlsúlyos betegekben. A többszörös regressziós analízis eredménye alapján a sCD40L és az ADMA szérumszintje a MPO szint független prediktora volt mind a teljes vizsgálati populációban, mind a vaszkuláris szövődeményekkel nem rendelkező betegekben. A vaszkuláris szövődménnyel rendelkező csoportban ugyanakkor a PON1 arilészteráz aktivitás bizonyult a MPO szint független, negatív prediktorának.

Egy korábbi vizsgálat során, atorvastatinnal kezelt betegekben nem találtak szignifikáns összefüggést a leggyakoribb kardiovaszkuláris események és a plazma LDL-C, mátrix metalloproteáz-9, MPO, sCD40L, sICAM-1, és sVCAM-1 szintje között (Arsenault et al. 2014). Ugyanakkor több tanulmány igazolta, hogy mind a statin, mind az ezetimib kezelés képes jelentősen befolyásolni ezen biomarkerek szérumszintjét, beleértve a plazma Lp(a) és az MPO szintjét is (Krysiak és mtsai 2012, Nozue és mtsai 2010). A CRP és a sICAM-1 szintje szignifikánsan alacsonyabb volt simvastatint és ezetimibet szedő betegekben (Irudayam és mtsai 2014). Mindezek alapján a vaszkuláris biomarkerek vizsgálata során figyelembe kell venni, hogy kezeletlen, vagy lipidcsökkentő szerekkel kezelt betegekben történő vizsgálatról van szó. A még nem kezelt betegek bevonása a vizsgálatokba ennek alapján további, értékes adatokat szolgáltathat a fent említett paraméterek vaszkuláris hatásairól.

A neutrofil granulociták a szuperoxid gyökök és gyulladásos mediátorok egyik legfontosabb forrásai (Kaneider és mtsai 2006). Aktivációjuk krónikus szisztémás oxidatív stressz és alacsony fokú gyulladás kialakuláshoz vezet, melynek következtében endotél diszfunkció és fokozott érlemezés, majd ennek talaján szív- és érrendszeri szövődmények alakulnak ki. Egy korábbi vizsgálat hiperlipidémiás betegekben emelkedett szérumban MPO szintet, ugyanakkor alacsonyabb neutrofil granulocita MPO szintet igazolt (Mazor et al. 2008). Mindezek alapján az MPO szint és a sCD40L, az ADMA és a sICAM-1 szintek közötti szignifikáns pozitív korreláció a neutrofil granulociták aktivációjára és az érlemezés kialakulásának korai fázisában betöltött szerepére utal. Az ADMA a neutrofil granulocitákban csökkenti a nitrogén-monoxid szintézisét, melynek hatására fokozódik a neutrofil sejtek adhéziója az endotélsejtek felszínén, emellett nő a neutrofil sejtek szuperoxid anion termelése és MPO kibocsátása (von Leitner et al. 2011). Az MPO és az ADMA szintek közötti szignifikáns pozitív korreláció alátámasztja a fenti ADMA/MPO interakció koncepcióját.

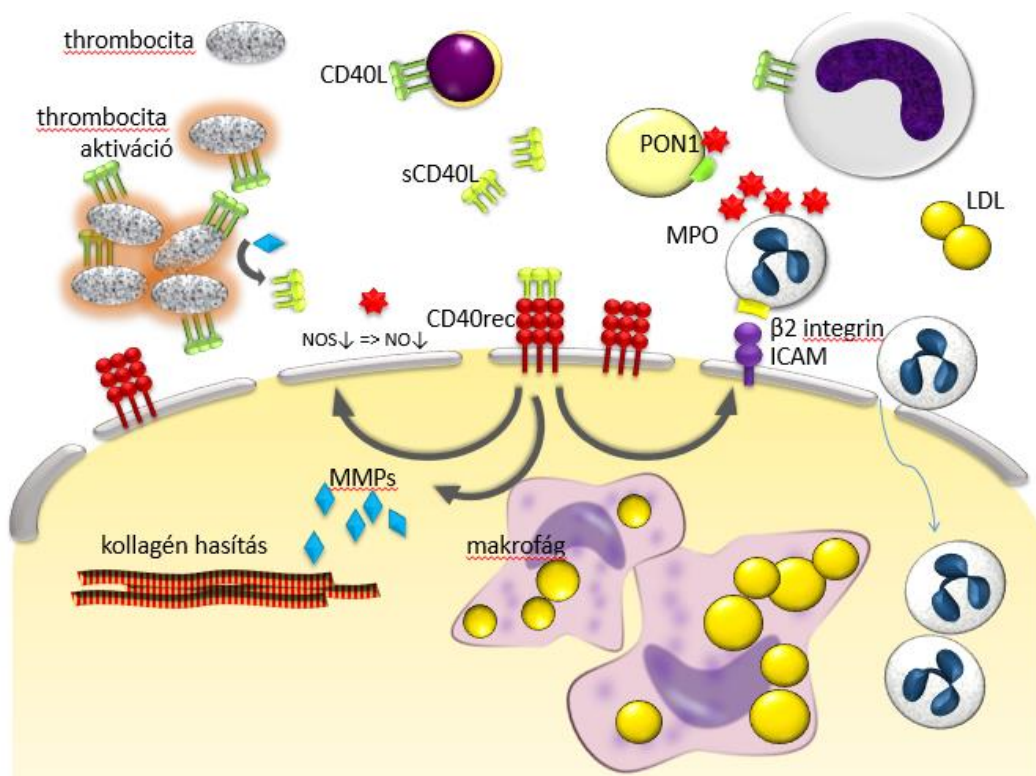
Korábbi tanulmányok alapján számos bizonyítékunk van arra, hogy az alacsony PON1 aktivitás a fokozott kardiovaszkuláris kockázat prediktora. Egy prospektív vizsgálat során diagnosztikus céllal elvégzett koronária angiográfián átesett betegekben vizsgálták a PON1 aktivitás és a jelentős kardiális események kialakulásának kockázata közötti összefüggést. Meghatározták a PON1 aktivitást a vizsgálatba történő bevonáskor, valamint az átlagosan 44 hónapos követési időszak végén. A jelentős kardiális események kialakulásának kockázata szignifikánsan alacsonyabb volt azokban a betegekben, akiknek a kiindulási PON1 aktivitása a legmagasabb kvartilisbe esett azokhoz viszonyítva, akiké a legalacsonyabb kvartilisben volt (Huang et al. 2013). Egy másik prospektív vizsgálat, a PREVEND tanulmány 6902 beteg bevonásával azt igazolta, hogy közel log-lineáris összefüggés van a PON1 aktivitás és a szív- és érrendszeri kockázat között, mely részben függ a HDL-C szinttől is (Kunutsor et al. 2016).

A PON1 természetes endogén szubsztrátja és az érlelmeszesedéssel szemben gyakorolt kedvező hatásának pontos mechanizmusa mai napig nem teljesen tisztázott (Camps et al. 2009). Az enzim aktivitását hagyományos módon a paraoxon szubsztráttal (ún. paraoxonáz aktivitás) és fenil-acetrát szubsztráttal (ún. arilészteráz aktivitás) mérjük. Míg a paraoxonáz aktivitás az antioxidáns hatékonysággal korrelál, az arilészteráz aktivitás az enzimfehérje mennyiségével mutat összefüggést (Sepahvand et al. 2007, Kujiraoka et al. 2000). Ugyanakkor felvetődött, hogy a paraoxonázok, ezen belül a PON1 elsősorban laktonáz. Az 5-hidroxiikozatetraenolsav (5-HETE) is egy lakton, mely a PON1 enzim által metabolizálódik. Az 5-HETE pedig kulcsszerepet játszik az érfali lokális gyulladásos folyamatok gátlásának szabályozásában (Draganov et al. 2005). Mivel az enzim arilészteráz aktivitása szorosan korrelál annak laktonáz aktivitásával, a PON1 arilészteráz aktivitása és az ADMA, a sCD40L és a sICAM-1 szintek közötti negatív korreláció ennek a gyulladást gátló hatásnak az eredménye lehet. Érdekes módon csak a vaszkuláris szövődménnyel rendelkező betegek esetén igazolódott a PON1 arilészteráz prediktív hatása a szérumban MPO szintjére, és ez a hatás eltűnt a vaszkuláris szövődménnyel nem rendelkező betegek esetében. A PON1 kedvező hatásai jelentősen hozzájárulnak a HDL részecske érlelmeszedést gátló hatékonyságához. Ugyanakkor szisztémás gyulladás, valamint krónikus érfali gyulladás kialakulása esetén a HDL részecske elveszti védő hatását, funkciója károsodik, és ún. diszfunkcionális HDL alakul ki, melynek védő hatása az érlelmeszesedés kialakulásával szemben jelentősen csökken (Rosenson et al. 2016). Ma már ismert, hogy a HDL felszínén a PON1 és az MPO hármass komplexet alkot, melyben a PON1 és az MPO kölcsönösen képes gátolni egymás működését, csökkentve ezzel a másik aktivitását, fokozva ez által az oxidatív stressz kialakulását a gyulladásos folyamatok során (Huang et al. 2013). Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálata során negatív korrelációt igazolt a PON1 aktivitása és a szérumban MPO szintje között kezeletlen hiperlipidémiás betegekben, alátámasztva ezzel a kölcsönös gátlás koncepcióját (Zsiros et al. 2016).

Bár eredményeink alátámasztják a HDL funkciót jellemző PON1 aktivitás és szérums MPO szint, valamint a vizsgált vaszkuláris biomarkerek szintje közötti szoros összefüggést, felmerül néhány olyan tényező, mely korlátozhatja az adatok felhasználhatóságát. További, még nagyobb betegszámú vizsgálat segíthet ezen összefüggések még pontosabb megértéséhez. Funkcionális és képalkotó vizsgálatok, például áramlás mediált dilatáció vagy artériás érfali merevség (stiffness) vizsgálatok alkalmazásával további adatokat nyerhetnénk a PON1/MPO/HDL komplex érfali működésre gyakorolt hatásáról. Említést érdemel, hogy a vaszkuláris szövődménnyel rendelkező betegek (nem meglepő módon) szignifikánsan idősebbek voltak a vaszkuláris szövődménnyel nem rendelkező betegekhez viszonyítva. Ugyanakkor az általunk vizsgált betegek esetén nem találtunk szignifikáns összefüggést az életkor és a vizsgálat paraméterek között, így nem valószínű, hogy a megfigyelt összefüggéseket az eltérő életkor érdemben befolyásolná.

Összességében az eredményeink és az irodalmi adatok alapján feltételezzük, hogy a kezeletlen hiperlipidémiás betegekben a neutrofil sejtek aktivációja miatt fokozódik az MPO termelés, ezáltal nő az MPO aktivitás, ennek következtében a reaktív szabadgyök termelés. A kialakuló csökkent PON1 aktivitás és fokozott szérums MPO szint hatására a HDL részecskék antioxidáns és gyulladás gátló hatékonysága csökken. A fokozott oxidatív stressz az adhézións molekulák, köztük az sICAM-1 fokozott endotél sejt felszíni expressziójához vezet. A fokozott oxidatív stressz ezzel párhuzamosan a vérlemezkék (trombociták) aktivációját és azok fokozott sCD40L termelését indukálja. A vérlemezkék felszínén a CD40L hasítását az érfali gyulladás során nagy mennyiségben termelődő mártix metalloproteázok végzik. A sCD40L az endotélsejtek felszínén a CD40 receptorhoz kötődik, mely részben a nitrogén-monoxid szintetáz gátlásán keresztül csökkenti a nitrogén-monoxid termelődését, részben tovább fokozza az érfali mártix metalloproteáz termelést, valamint az adhézións molekulák sejt felszíni expresszióját. A sCD40L emellett további gyulladásos sejtek aktivációját eredményezi. Ezek a folyamatok tehát egymást

erősítve elősegítik az érfali gyulladás kialakulását, mely az érlemezsedés folyamatának egyik első lépése és a kóros endotél működés kialakulásának legfontosabb oka. Ezen folyamatokat a **13. ábra** foglalja össze.



13. ábra: A csökkent PON1 aktivitás és a fokozott MPO termelés hatása az endotél funkcióra és a vérlemezék aktivációjára. PON1: humán paraoxonáz-1; MPO: mieloperoxidáz; NOS: nitrogén-monoxid szintetáz; NO: nitrogén-monoxid; LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein; sCD40L: solubilis CD40 ligand ; CD40L: CD40 ligand; CD40rec: CD40 receptor; MMPs: mátrix metalloproteinázok; ICAM: intracelluláris adhéziós molekula

Az emésztőrendszer működése és a lipidanyagcsere szabályozása közötti összefüggést kézenfekvőnek gondolhatjuk, valójában az ezzel kapcsolatos irodalmi adatok meglehetősen hiányosak. Az utóbbi évtizedekben ugyanakkor számos olyan hormonszerű hatással rendelkező fehérjét azonosítottak, melyet az emésztőrendszer valamely szakasza vagy komponense termel. Ezek egyike az obestatin.

Az obestatin egy olyan hormonhatású peptid, mely csökkenti az éhségérzetet és a gasztrointesztinális motilitást, ezáltal testsúlycsökkentő hatással rendelkezik (Nakahara et al. 2008). A korábban elvégzett vizsgálatok alapján mind a diabéteszes, mind a nem diabéteszes elhízott betegekben szignifikánsan alacsonyabb obestatin szintet mértek a normál súlyú kontroll személyekhez viszonyítva, de a diabétesz kialakulásával a csökkent glükóz toleranciával való összefüggését nem sikerült igazolni (Huda et al. 2008). Az általunk vizsgált nem diabéteszes elhízott betegek esetén szintén szignifikánsan alacsonyabb obestatin szintet észleltük az egészséges kontroll csoporthoz képest.

Az obestatin lipidanyagcsere szabályozásban betöltött szerepe számos ponton tisztázatlan. Néhány korábbi vizsgálat arra utalt, hogy az obestatin gátolja a lipolízist normál súlyú és elhízott személyekből izolált csepleszből és szubkután zsírszövetből származó fehérzsírsejtjeiben, valamint humán 3T3 adipocita sejtvonalon és magas zsírtartalmú étrenden tartott egerek fehérzsírsejtjeiben (Miegeu et al. 2011, Granata et al. 2012). Az obestatin fokozza az AMP-kináz foszforilációját, mely az adipocitákban a lipolízist segíti elő (Granata et al. 2012). Az N-terminális végen pegilált obestatin adásával szignifikáns csökkenést értek el egerek plazma triglicerid szintjében (Agnew et al. 2011). Érdekes módon az obestatin intravénás beadása szarvasmarhákban csökkentette az ABCA1 lipid transzporter fehérje expresszióját a fehér zsírszövetben, melynek kulcsszerepe van a HDL részecskékérésében (Grala et al. 2010).

Tudomásunk szerint korábban az obestatin szint és a lipoprotein szubfrakciók közötti összefüggéseket nem vizsgálták. Így elsőként írtuk le, hogy a szérumban az obestatin szintje szignifikáns pozitív korrelációt mutat az ApoA1 szinttel és a nagy HDL szubfrakció mennyiségével és százalékos arányával, mely arra utal, hogy elhízásban a gasztrointesztinális traktus kóros működése kedvezőtlenül befolyásolja a máj ApoA1 termelését, ill. fokozhatja annak lebontását a vese cubulin és megalin receptorain keresztül. A szérumban a VLDL és obestatin

szint közötti negatív korrelációt magyarázhatja a már korábban leírt kapcsolat az obestatin szint és a szénhidrát háztartás szabályozása között, mivel a fokozott inzulin rezisztencia hatására kialakuló emelkedett szérum glükóz szint fokozza a máj szabad zsírsav termelését, mely emelkedett VLDL szint kialakulásához vezet (Mishra et al. 2016). A többszörös regressziós analízis alapján a VLDL szint az obestatin szint egyetlen független prediktora. Az obestatin szint VLDL szinttel való negatív korrelációja egyúttal magyarázza a nagy HDL szubfrakcióval való pozitív összefüggést, mely a többszörös regressziós analízis során nem bizonyult szignifikánsnak, de megközelítette a szignifikancia határát ($p=0,06$). A triglicerid a VLDL-ről HDL részecskére történő transzportja és fordítva: a HDL-ről VLDL-re történő koleszterin-észter transzport ugyanis kisebb és sűrűbb HDL részecskék kialakulásához vezet, melyek lebontása fokozott ütemű, ezáltal féléletidejük rövidebb. Mindez a HDL-C szintjének csökkenését eredményezi a kisebb, sűrűbb HDL szubfrakciók arányának emelkedésével párhuzamosan (Kardassis et al. 2014).

Mivel az antioxidáns hatású PON1 főként a kisebb, apolipoprotein J tartalmú HDL szubfrakcióhoz kötött (Bergmeier és mtsai 2004, Kelso et al. 1994), megvizsgáltuk a PON1 aktivitást és annak az obestatin szinttel való összefüggését. Korábban már igazolták a csökkent PON1 aktivitást elhízásban (Ferretti et al. 2005). Jelen vizsgálatunkban mind az arilészteráz, mind a paraoxonáz aktivitás alacsonyabb volt a normál súlyú kontrollokéhoz viszonyítva, de a különbségek nem bizonyultak szignifikáns mértékűnek, annak ellenére, hogy az elhízott betegeinkben szignifikánsan nagyobb volt a kis HDL szubfrakció aránya és mennyisége. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitás, valamint az obestatin szintje között. Megvizsgáltuk a prooxidáns hatású MPO szintet is. Hasonlóan néhány korábbi tanulmány adataihoz (Zur et al. 2011, Borato et al. 2016), szignifikánsan magasabb MPO szintet mértünk az elhízott betegek esetén a normál súlyú kontroll egyénekéhez képest. Mivel a PON1, a MPO és a HDL funkcionális hármas komplexet alkot, melyben a PON1 és a

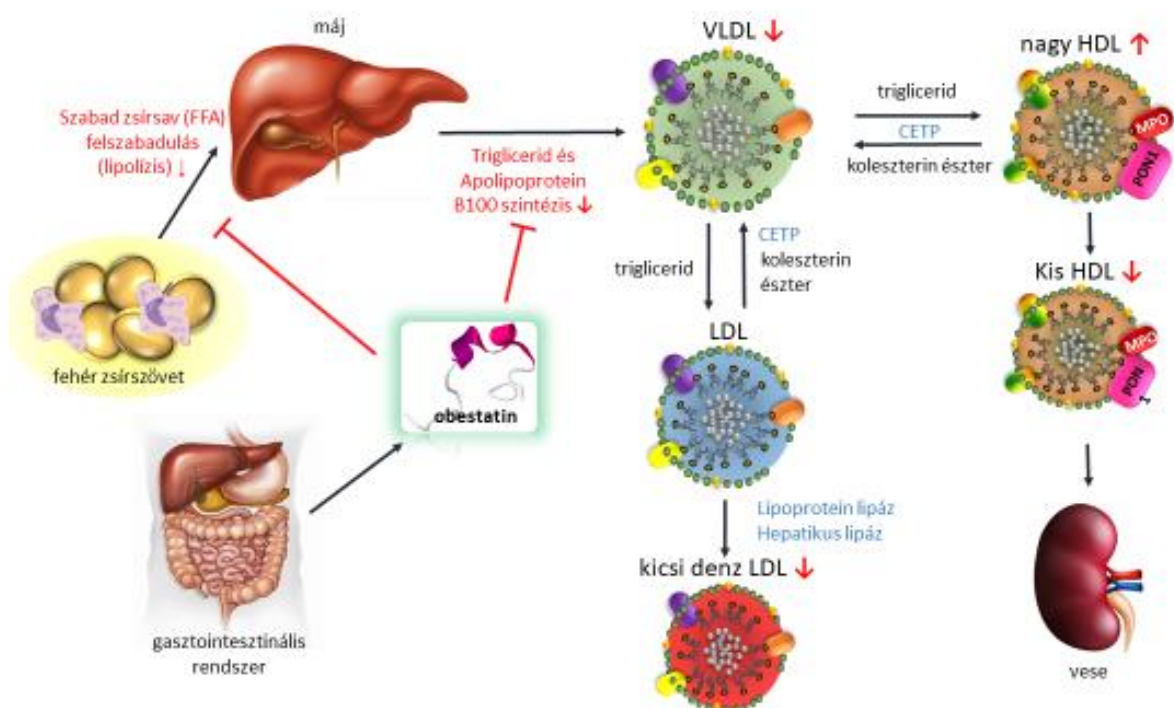
MPO kölcsönösen gátolják egymás aktivitását (Huang et al. 2013), és a túlsúlyos betegekben korábban már igazoltuk az ezek közötti szignifikáns negatív korrelációt (Zsiros et al. 2016), ezért ezt az összefüggést az elhízott betegek esetében is vizsgáltuk. Nem igazoltunk szignifikáns összefüggést a PON1 aktivitás és a MPO szintje között. Nem volt szignifikáns kapcsolat az obestatin és a MPO szintje között sem.

Egy korábbi vizsgálat alapján az obestatin fokozza az oxidált LDL részecskék makrofágokhoz történő kötődését (Kellokoski et al. 2009). Bár az oxLDL szintje szignifikánsan magasabb volt az elhízott betegekben a kontrollokhöz képest, az obestatin szintje az oxLDL szintjével nem korrelált.

Eredményeinket a betegszám növelésével megerősíthetjük a jövőben. Emellett ismert, hogy az obestatin termelődése pulzatis jellegű, és ultradián ritmust követ (Zizzari et al. 2007). Jelen vizsgálatunk során éhgyomri obestatin szinteket vizsgáltunk, de elképzelhető, hogy a posztprandiális obestatin értékek összefüggése a kvantitativ és kvalitatív lipid paraméterekkel ettől akár jelentősen eltér.

Eredményeinket összefoglalva elmondhatjuk, hogy az elhízás következtében kialakuló csökkent szérum obestatin szint hozzájárulhat a metabolikus eltérések kialakulásához, részben a lipidanyagcserében kialakuló kedvezőtlen változások hatására még olyan betegekben is, akiknél a szénhidrát anyagcsere még nem tér el kóros mértékben.

Az obestatin feltételezéseink szerint főként indirekt módon, az inzulin rezisztencia csökkentésén és a zsírszöveti lipolízis gátlásán keresztül gátolhatja a máj VLDL szintézisét, melynek következtében nő a nagy és csökken a kis HDL szubfrakciók aránya, valamint nő az átlagos LDL méret és csökken a kis denz LDL részecskék aránya. Mindez összességében kedvezően hat a lipidanyagcserére, ezáltal csökkenti az érlemezsedés kialakulásának kockázatát (**14. ábra**).



14. ábra: Az obestatin feltételezett hatásai a lipidanyagcserére és az egyes lipidkomponensekre.

VLDL: nagyon kis sűrűségű lipoprotein; LDL: kis sűrűségű lipoprotein; HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; CETP: koleszterin-észter transzfer protein

Elhízás során az alacsonyabb obestatin szint miatt emelkedett VLDL, kis denz LDL és kis HDL szintek, valamint csökkent nagy HDL szint alakulhat ki, mely elősegítheti az érlemezés kialakulását. Ugyanakkor a szérumban obestatin szintje nem mutat összefüggést a HDL funkcióját jellemző PON1 aktivitással és MPO szinttel, illetve nem korrelál az oxLDL szintjével.

Ezen adatok alapján a szérumban obestatin szint mérése segíthet megérteni a gasztrointesztinális rendszer által termelt hormonok és az elhízás során kialakuló anyagcsere eltérések közötti összefüggéseket.

Munkánk során újabb adatokkal szolgáltunk a túlsúly és az elhízás hatására bekövetkező kedvezőtlen eltérésekről a lipidanyagcsere mennyiségi és minőségi paramétereinek

meghatározásával. Igazoltuk ezek egyes érfali funkciót jellemző biomarkerekkel és egy, az emésztőrendszer által termelt hormonfehérje szintjével való összefüggéseit, melyek segíthetnek jobban megérteni a túlsúlyhoz és elhízáshoz társuló fokozott szív- és érrendszeri kockázat okait, ezáltal lehetővé válhat újabb terápiás utak feltárása és a jövőbeni gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési lehetőségek szélesítése.

8. Összefoglalás

Az elhízás a halálozás és a megbetegedések első számú oka világszerte, és a prevalenciája az elmúlt két évtizedben riasztó mértékben megnőtt. Számos tanulmány igazolta az egyértelmű összefüggést az elhízás és a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásának kockázata között. A diszlipidémia gyakran társul az elhízáshoz és a túlsúlyhoz, és a szív- és érrendszeri megbetegedések egyik jól ismert kockázati tényezője. Diszlipidémiában a high-density lipoprotein (HDL) funkciója károsodik, melyet a mieloperoxidáz (MPO) emelkedett szintje és a csökkent paraoxonáz-1 (PON1) aktivitás jellemez. Ugyanakkor ezek kapcsolata más érelemeszesedési biomarkerekkel nem ismert teljes mértékben. Az obestatin egy nemrég azonosított anorexigén emésztőrendszer által termelt hormon. Elhízásban plazma koncentrációja negatívan korrelál a testtömeg indexszel (BMI) és az inzulin rezisztencia indexszel. Egyre több bizonyíték támasztja alá a lipidanyagcserére és a kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett kedvező hatását. Eddig nem diabéteszes elhízott (NDO) betegekben az obestatin szintet és ennek összefüggését a lipid és lipid szubfrakciók szintjével nem vizsgálták. Munkánk során 167 túlsúlyos, kezeletlen diszlipidémiás, érszövődménnyel rendelkező és nem rendelkező beteg és 32 egészséges kontroll személy bevonásával meghatároztuk a lipidek és gyulladásos markerek szintjét, a PON1 aktivitását, és a MPO szérumszintjét. Emellett vizsgáltuk a szérumban oldható CD40 ligand (sCD40L), az asszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA), a szolubilis intracelluláris adhéziós molekula-1 (sICAM-1), a szolubilis vaszkuláris adhéziós molekula-1 és az oxidált LDL (oxLDL) szintjét. Továbbá, NDO betegekben és kontrollokban megmértük a szérumban obestatin szintjét és ennek összefüggését a lipidek és lipid szubfrakciók mennyiségével. Megvizsgáltuk az obestatin szint és a HDL funkcióját jellemző MPO szint és PON1 aktivitás közötti lehetséges összefüggéseket.

Túlsúlyos diszlipidémiás betegeinkben szignifikánsan magasabb a glükóz, a hemoglobin A1c (HbA1c), az összkoleszterin, a low-density lipoprotein (LDL)-koleszterin, a triglicerid, az apolipoprotein B, a C-reaktív fehérje (CRP), az MPO, a sCD40L, a sVCAM-1, a sICAM-1 és az oxLDL szinteket találtunk az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva. Az érszövődménnyel rendelkező betegeknél szignifikánsan magasabb volt a CRP, az ADMA, a sCD40L, a sICAM-1 és a MPO szintje az érszövődménnyel nem rendelkezőkhöz képest. A PON1 arilészteráz aktivitás negatívan korrelált a sCD40L, az ADMA és a sICAM-1 szintekkel. Az MPO koncentráció pozitív korrelációt mutatott a sCD40L, az ADMA, és a sICAM-1 szintekkel. Az MPO szint legjobb prediktora az egész betegcsoportban és az érszövődményekkel nem rendelkezőkben a sCD40L és az ADMA szint, míg érszövődménnyel rendelkezőkben a PON1 arilészteráz aktivitás volt.

NDO betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a szérumbestatin szint a kontrollcsoportokhoz viszonyítva. Szignifikáns negatív korrelációt találtunk az obestatin szint és a BMI, illetve a HbA1c, a glükóz és az inzulin szintek között. Szignifikáns pozitív korreláció igazolódott az obestatin szint és az apolipoprotein A1, nagy HDL szubfrakció arány és szintje, az IDL (intermediate-density lipoprotein) szint és az átlagos LDL méret között. A very low-density lipoprotein (VLDL) aránya és szintje negatívan korrelált az obestatin szintjével. Többszörös regressziós analízis alapján az obestatin szint egyetlen független prediktora a VLDL szint volt. Eredményeink alapján a túlsúlyos diszlipidémiás betegeknél a PON1 aktivitás és a MPO szint szoros összefüggést mutat a vaszkuláris biomarkerek szérumszintjével, mely hangsúlyozza a HDL-hez kötött pro- és antioxidáns hatású enzimek működésének jelentőségét az endotél diszfunkció és az érlemezés kialakulásában. A szérumbestatin mérése elhízott betegeknél segíthet megérteni az emésztőrendszer általi hormontermelés és az elhízásban észlelt anyagcsere eltérések közötti összefüggéseket.

9. Summary

Obesity is one of the leading causes of morbidity and mortality in the world and its prevalence has risen at an alarming rate over the past two decades. Numerous studies have shown a clear relationship between obesity and risk of developing cardiovascular disease (CVD). Dyslipidemia is frequently associated to obesity and overweight and a well-known risk factor of CVD. In dyslipidemia, the high-density lipoprotein (HDL) function is impaired characterized by increased levels of myeloperoxidase (MPO) and decreased paraoxonase-1 (PON1) activity, however, their relationships with other atherosclerotic biomarkers have not been completely clarified. Obestatin is a recently identified anorexigenic gut hormone. Its plasma concentrations were negatively correlated with body mass index (BMI) and insulin resistance index in obesity. Accumulating evidence supports its positive actions on both lipid metabolism and cardiovascular function. To date, level of obestatin and its correlations to the lipid subfractions in non-diabetic obese (NDO) patients have not been investigated.

Therefore, serum concentrations of lipid and inflammatory parameters, MPO levels and PON1 activities were investigated in 167 untreated hyperlipidemic overweight patients with and without vascular complications and in 32 healthy controls. Additionally, levels of CD40 ligand (sCD40L) and asymmetric dimethyl arginine (ADMA), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 and oxidized LDL (oxLDL) were determined. Furthermore, we aimed to measure the level of serum obestatin and evaluate its correlations to the lipid fractions and subfractions in non-diabetic obese (NDO) patients and in controls. We also investigated the possible associations between the concentration of obestatin and the HDL function characterized by PON1 activities and MPO levels.

In dyslipidemic overweight patients we found significantly higher glucose, hemoglobin A1c (HbA1c), total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, triglyceride, apolipoprotein B, C-reactive protein (CRP), MPO, sCD40L, sVCAM-1, sICAM-1 and oxLDL

levels compared to the healthy subjects. We found elevated CRP, ADMA, sCD40L, sICAM-1 concentrations and higher MPO levels in patients with vascular complications compared to those without. PON1 arylesterase activity correlated negatively with sCD40L, ADMA and sICAM-1 levels, respectively. MPO concentrations showed positive correlations with sCD40L, ADMA, sICAM-1 levels, respectively. MPO concentration turned out to be best predicted by sCD40L and ADMA levels in the whole study population and in patients without cardiovascular complications. However, in patients with vascular complications, only PON1 arylesterase activity was an independent (and negative) predictor of MPO level.

In NDO patients the serum level of obestatin was significantly lower compared to controls. We found significant negative correlations between the level of obestatin and BMI, level of serum glucose, HbA1c and insulin. Significant positive correlation was found between obestatin level and the levels of apolipoprotein A1, large HDL subfraction ratio and level, intermediate-density lipoprotein and mean LDL size. Serum very low-density lipoprotein (VLDL) ratio and level negatively correlated with obestatin. In multiple regression analysis obestatin was predicted only by VLDL level.

We conclude that in overweight dyslipidemic patients PON1 activity and MPO level correlate strongly with the vascular biomarkers, highlighting the importance of the HDL-associated pro- and antioxidant enzymes in the development of endothelial dysfunction and atherogenesis. Based on our data, measurement of obestatin level in obesity may contribute to understand the interplay between gastrointestinal hormone secretion and metabolic alterations in obesity.

10. Irodalomjegyzék

- Abdelaal, M., C. W. le Roux & N. G. Docherty. 2017. Morbidity and mortality associated with obesity. In *Ann Transl Med*.
- Afsar, B., N. D. Vaziri, G. Aslan, K. Tarim & M. Kanbay (2016) Gut hormones and gut microbiota: implications for kidney function and hypertension. *J Am Soc Hypertens*, 10, 954-961.
- Agnew, A., D. Calderwood, O. P. Chevallier, B. Greer, D. J. Grieve & B. D. Green (2011) Chronic treatment with a stable obestatin analog significantly alters plasma triglyceride levels but fails to influence food intake; fluid intake; body weight; or body composition in rats. *Peptides*, 32, 755-62.
- Alaupovic, P. (2003) The concept of apolipoprotein-defined lipoprotein families and its clinical significance. *Curr Atheroscler Rep*, 5, 459-67.
- Alpoim, P. N., L. P. Sousa, A. P. Mota, D. R. Rios & L. M. Dusse (2015) Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease. *Clin Chim Acta*, 440, 36-9.
- Anderwald-Stadler, M., M. Krebs, M. Promintzer, M. Mandl, M. G. Bischof, P. Nowotny, T. Kastenbauer, A. Luger, R. Prager & C. Anderwald (2007) Plasma obestatin is lower at fasting and not suppressed by insulin in insulin-resistant humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293, E1393-8.
- Arsenault, B. J., P. Barter, D. A. DeMicco, W. Bao, G. M. Preston, J. C. LaRosa, S. M. Grundy, P. Deedwania, H. Greten, N. K. Wenger, J. Shepherd, D. D. Waters & J. J. Kastelein (2014) Prediction of cardiovascular events in statin-treated stable coronary patients of the treating to new targets randomized controlled trial by lipid and non-lipid biomarkers. *PLoS One*, 9, e114519.
- Asztalos, B. F. & E. J. Schaefer (2003a) HDL in atherosclerosis: actor or bystander? *Atheroscler Suppl*, 4, 21-9.--- (2003b) High-density lipoprotein subpopulations in pathologic conditions. *Am J Cardiol*, 91, 12e-17e.
- Aviram, M., S. Billecke, R. Sorenson, C. Bisgaier, R. Newton, M. Rosenblat, J. Erogul, C. Hsu, C. Dunlop & B. La Du (1998) Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18, 1617-24.
- Aviram, M., M. Rosenblat, S. Billecke, J. Erogul, R. Sorenson, C. L. Bisgaier, R. S. Newton & B. La Du (1999) Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med*, 26, 892-904.
- Badimon, L., R. F. Storey & G. Vilahur (2011) Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost*, 105 Suppl 1, S34-42.
- Balogh, Z., I. Seres, M. Harangi, P. Kovacs, G. Kakuk & G. Paragh (2001) Gemfibrozil increases paraoxonase activity in type 2 diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of fibrates? *Diabetes Metab*, 27, 604-10.
- Beltowski, J., G. Wojcicka, M. Mydlarczyk & A. Jamroz (2002) The effect of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPARalpha) agonist, fenofibrate, on lipid peroxidation, total antioxidant capacity, and plasma paraoxonase 1 (PON 1) activity. *J Physiol Pharmacol*, 53, 463-75.
- Bergmeier, C., R. Siekmeier & W. Gross (2004) Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions. *Clin Chem*, 50, 2309-15.

- Besler, C., K. Heinrich, L. Rohrer, C. Doerries, M. Riwanto, D. M. Shih, A. Chroni, K. Yonekawa, S. Stein, N. Schaefer, M. Mueller, A. Akhmedov, G. Daniil, C. Manes, C. Templin, C. Wyss, W. Maier, F. C. Tanner, C. M. Matter, R. Corti, C. Furlong, A. J. Lusis, A. von Eckardstein, A. M. Fogelman, T. F. Luscher & U. Landmesser (2011) Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest*, 121, 2693-708.
- Bhattacharyya, T., S. J. Nicholls, E. J. Topol, R. Zhang, X. Yang, D. Schmitt, X. Fu, M. Shao, D. M. Brennan, S. G. Ellis, M. L. Brennan, H. Allayee, A. J. Lusis & S. L. Hazen (2008) Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *Jama*, 299, 1265-76.
- Billecke, S., D. Draganov, R. Counsell, P. Stetson, C. Watson, C. Hsu & B. N. La Du (2000) Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos*, 28, 1335-42.
- Blanche, P. J., E. L. Gong, T. M. Forte & A. V. Nichols (1981) Characterization of human high-density lipoproteins by gradient gel electrophoresis. *Biochim Biophys Acta*, 665, 408-19.
- Boger, R. H. (2004) Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr*, 134, 2842S-2847S; discussion 2853S.
- Borato, D. C., G. C. Parabocz, J. T. Ribas, H. P. Netto, F. C. Erdmann, L. D. Wiecheteck, F. A. Manente, L. R. Mello, C. Bello, F. A. dos Santos, L. M. Borba & J. C. Velloso (2016) Biomarkers in Obesity: Serum Myeloperoxidase and Traditional Cardiac Risk Parameters. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 124, 49-54.
- Brennan, M. L. & S. L. Hazen (2003) Emerging role of myeloperoxidase and oxidant stress markers in cardiovascular risk assessment. *Curr Opin Lipidol*, 14, 353-9.
- Brevetti, G., V. Schiano, E. Laurenzano, G. Giugliano, M. Petretta, F. Scopacasa & M. Chiariello (2008) Myeloperoxidase, but not C-reactive protein, predicts cardiovascular risk in peripheral arterial disease. *Eur Heart J*, 29, 224-30.
- Camps, J., J. Marsillach & J. Joven (2009) The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 46, 83-106.
- Chakraborty, K., G. A. Khan, P. Banerjee, U. Ray & A. K. Sinha (2003) Inhibition of human blood platelet aggregation and the stimulation of nitric oxide synthesis by aspirin. *Platelets*, 14, 421-7.
- Chapman, M. J., S. Goldstein, D. Lagrange & P. M. Laplaud (1981) A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum. *J Lipid Res*, 22, 339-58.
- Cockerill, G. W., K. A. Rye, J. R. Gamble, M. A. Vadas & P. J. Barter (1995) High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15, 1987-94.
- Cowan, E., P. Kumar, K. J. Burch, D. J. Grieve, B. D. Green & S. F. Graham (2016) Treatment of lean and diet-induced obesity (DIO) mice with a novel stable obestatin analogue alters plasma metabolite levels as detected by untargeted LC-MS metabolomics. *Metabolomics*, 12, 124.
- Dantoine, T. F., J. Debord, J. P. Charmes, L. Merle, P. Marquet, G. Lachatre & C. Leroux-Robert (1998) Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 9, 2082-8.
- Davidson, W. S., R. A. Silva, S. Chantepie, W. R. Lagor, M. J. Chapman & A. Kontush (2009) Proteomic analysis of defined HDL subpopulations reveals particle-specific protein clusters: relevance to antioxidative function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29, 870-6.

- Davies, H. G., R. J. Richter, M. Keifer, C. A. Broomfield, J. Sowalla & C. E. Furlong (1996) The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet*, 14, 334-6.
- Davies, M. J., J. L. Gordon, A. J. Gearing, R. Pigott, N. Woolf, D. Katz & A. Kyriakopoulos (1993) The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol*, 171, 223-9.
- de la Llera-Moya, M., D. Drazul-Schrader, B. F. Asztalos, M. Cuchel, D. J. Rader & G. H. Rothblat (2010) The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30, 796-801.
- Deakin, S., X. Moren & R. W. James (2007) HDL oxidation compromises its influence on paraoxonase-1 secretion and its capacity to modulate enzyme activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27, 1146-52.
- Dominguez-Rodriguez, A., S. Samimi-Fard, P. Abreu-Gonzalez, M. J. Garcia-Gonzalez & J. C. Kaski (2008) Prognostic value of admission myeloperoxidase levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *Am J Cardiol*, 101, 1537-40.
- Draganov, D. I., J. F. Teiber, A. Speelman, Y. Osawa, R. Sunahara & B. N. La Du (2005) Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res*, 46, 1239-47.
- Duriez, P. & J. C. Fruchart (1999) High-density lipoprotein subclasses and apolipoprotein A-I. *Clin Chim Acta*, 286, 97-114.
- Durrington, P. N. (1998) Triglycerides are more important in atherosclerosis than epidemiology has suggested. *Atherosclerosis*, 141 Suppl 1, S57-62.
- Durrington, P. N., B. Mackness & M. I. Mackness (2002) The hunt for nutritional and pharmacological modulators of paraoxonase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22, 1248-50.
- Fandriks, L. (2017) Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *J Intern Med*, 281, 319-336.
- Farr, S., J. Taher & K. Adeli (2014) Glucagon-like peptide-1 as a key regulator of lipid and lipoprotein metabolism in fasting and postprandial states. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 14, 126-36.
- Fernandez-Sanchez, A., E. Madrigal-Santillan, M. Bautista, J. Esquivel-Soto, A. Morales-Gonzalez, C. Esquivel-Chirino, I. Durante-Montiel, G. Sanchez-Rivera, C. Valadez-Vega & J. A. Morales-Gonzalez (2011) Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci*, 12, 3117-32.
- Ferretti, G., T. Bacchetti, C. Moroni, S. Savino, A. Liuzzi, F. Balzola & V. Bicchiera (2005) Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 1728-33.
- Finucane, M. M., G. A. Stevens, M. J. Cowan, G. Danaei, J. K. Lin, C. J. Paciorek, G. M. Singh, H. R. Gutierrez, Y. Lu, A. N. Bahalim, F. Farzadfar, L. M. Riley & M. Ezzati (2011) National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, 377, 557-67.
- Franssen, R., H. Monajemi, E. S. Stroes & J. J. Kastelein (2011) Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am*, 95, 893-902.
- Fulop, P., I. Seres, H. Lorincz, M. Harangi, S. Somodi & G. Paragh (2014) Association of chemerin with oxidative stress, inflammation and classical adipokines in non-diabetic obese patients. *J Cell Mol Med*, 18, 1313-20.

- Garin, M. C., R. W. James, P. Dussoix, H. Blanche, P. Passa, P. Froguel & J. Ruiz (1997) Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest*, 99, 62-6.
- Garlichs, C. D., S. John, A. Schmeisser, S. Eskafi, C. Stumpf, M. Karl, M. Goppelt-Struebe, R. Schmieder & W. G. Daniel (2001) Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation*, 104, 2395-400.
- Gofman, J. W., W. Young & R. Tandy (1966) Ischemic heart disease, atherosclerosis, and longevity. *Circulation*, 34, 679-97.
- Grala, T. M., J. K. Kay, C. G. Walker, A. J. Sheahan, M. D. Littlejohn, M. C. Lucy & J. R. Roche (2010) Expression analysis of key somatotrophic axis and liporegulatory genes in ghrelin- and obestatin-infused dairy cows. *Domest Anim Endocrinol*, 39, 76-83.
- Granata, R., D. Gallo, R. M. Luque, A. Baragli, F. Scarlatti, C. Grande, I. Gesmundo, J. Cordoba-Chacon, L. Bergandi, F. Settanni, G. Togliatto, M. Volante, S. Garetto, M. Annunziata, B. Chanclon, E. Gargantini, S. Rocchietto, L. Matera, G. Datta, M. Morino, M. F. Brizzi, H. Ong, G. Camussi, J. P. Castano, M. Papotti & E. Ghigo (2012) Obestatin regulates adipocyte function and protects against diet-induced insulin resistance and inflammation. *Faseb j*, 26, 3393-411.
- Gronberg, M., A. V. Tsolakis, L. Magnusson, E. T. Janson & J. Saras (2008) Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues: immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas, and mammary glands. *J Histochem Cytochem*, 56, 793-801.
- Gugliucci, A. & T. Menini (2015) Paraoxonase 1 and HDL maturation. *Clin Chim Acta*, 439, 5-13.
- Guns, P. J., T. Van Assche, W. Verreth, P. Fransen, B. Mackness, M. Mackness, P. Holvoet & H. Bult (2008) Paraoxonase 1 gene transfer lowers vascular oxidative stress and improves vasomotor function in apolipoprotein E-deficient mice with pre-existing atherosclerosis. *Br J Pharmacol*, 153, 508-16.
- Hajduk, S. L., D. R. Moore, J. Vasudevacharya, H. Siqueira, A. F. Torri, E. M. Tytler & J. D. Esko (1989) Lysis of Trypanosoma brucei by a toxic subspecies of human high density lipoprotein. *J Biol Chem*, 264, 5210-7.
- Harangi, M., H. Z. Mirdamadi, I. Seres, F. Sztanek, M. Molnar, A. Kassai, Z. Derdak, L. Illyes & G. Paragh (2009) Atorvastatin effect on the distribution of high-density lipoprotein subfractions and human paraoxonase activity. *Transl Res*, 153, 190-8.
- Henning, M. F., V. Herlax & L. Bakas (2011) Contribution of the C-terminal end of apolipoprotein AI to neutralization of lipopolysaccharide endotoxic effect. *Innate Immun*, 17, 327-37.
- Holzer, M., K. Zangger, D. El-Gamal, V. Binder, S. Curcic, V. Konya, R. Schuligoi, A. Heinemann & G. Marsche (2012) Myeloperoxidase-derived chlorinating species induce protein carbamylation through decomposition of thiocyanate and urea: novel pathways generating dysfunctional high-density lipoprotein. *Antioxid Redox Signal*, 17, 1043-52.
- Huang, Y., J. A. DiDonato, B. S. Levison, D. Schmitt, L. Li, Y. Wu, J. Buffa, T. Kim, G. S. Gerstenecker, X. Gu, C. S. Kadiyala, Z. Wang, M. K. Culley, J. E. Hazen, A. J. DiDonato, X. Fu, S. Z. Berisha, D. Peng, T. T. Nguyen, S. Liang, C. C. Chuang, L. Cho, E. F. Plow, P. L. Fox, V. Gogonea, W. H. Tang, J. S. Parks, E. A. Fisher, J. D. Smith & S. L. Hazen (2014) An abundant dysfunctional apolipoprotein A1 in human atheroma. *Nat Med*, 20, 193-203.

- Huang, Y., Z. Wu, M. Riwanto, S. Gao, B. S. Levison, X. Gu, X. Fu, M. A. Wagner, C. Besler, G. Gerstenecker, R. Zhang, X. M. Li, A. J. DiDonato, V. Gogonea, W. H. Tang, J. D. Smith, E. F. Plow, P. L. Fox, D. M. Shih, A. J. Lusis, E. A. Fisher, J. A. DiDonato, U. Landmesser & S. L. Hazen (2013) Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. *J Clin Invest*, 123, 3815-28.
- Hubert, H. B., M. Feinleib, P. M. McNamara & W. P. Castelli (1983) Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 67, 968-77.
- Huda, M. S., B. H. Durham, S. P. Wong, D. Deepak, D. Kerrigan, P. McCulloch, L. Ranganath, J. Pinkney & J. P. Wilding (2008) Plasma obestatin levels are lower in obese and post-gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obes (Lond)*, 32, 129-35.
- Irudayam, J. B., R. Sivaraj & P. Nirmala (2014) Effect of statins on lipoprotein (a) in dyslipidemic patients. *Int J Basic Clin Pharmacol*.3(6): 1024-1029.
- Jakubowski, H. (2000) Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylation. *J Biol Chem*, 275, 3957-62.
- James, R. W., D. Hochstrasser, J. D. Tissot, M. Funk, R. Appel, F. Barja, C. Pellegrini, A. F. Muller & D. Pometta (1988) Protein heterogeneity of lipoprotein particles containing apolipoprotein A-I without apolipoprotein A-II and apolipoprotein A-I with apolipoprotein A-II isolated from human plasma. *J Lipid Res*, 29, 1557-71.
- Jaouad, L., C. Miloschevitch & A. Khalil (2003) PON1 paraoxonase activity is reduced during HDL oxidation and is an indicator of HDL antioxidant capacity. *Free Radic Res*, 37, 77-83.
- Jin, R. C. & J. Loscalzo (2010) Vascular Nitric Oxide: Formation and Function. *J Blood Med*, 2010, 147-162.
- Jornayvaz, F. R., M. C. Brulhart-Meynet & R. W. James (2009) Myeloperoxidase and paraoxonase-1 in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 19, 613-9.
- Jonas A. (2002) Lipoprotein structure. In: Vance DE, Vance JE, editors. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. 4th eds. Amsterdam: Elsevier; 483-404.
- Kaneider, N. C., A. J. Leger & A. Kuliopulos (2006) Therapeutic targeting of molecules involved in leukocyte-endothelial cell interactions. *Febs j*, 273, 4416-24.
- Kannel, W. B., E. J. LeBauer, T. R. Dawber & P. M. McNamara (1967) Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham study. *Circulation*, 35, 734-44.
- Kaplan, M. & M. Aviram (1999) Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. *Clin Chem Lab Med*, 37, 777-87.
- Kardassis, D., I. Mosialou, M. Kanaki, I. Tiniakou & E. Thymiakou (2014) Metabolism of HDL and its regulation. *Curr Med Chem*, 21, 2864-80.
- Kashyap, S. R., D. L. Bhatt, K. Wolski, R. M. Watanabe, M. Abdul-Ghani, B. Abood, C. E. Pothier, S. Brethauer, S. Nissen, M. Gupta, J. P. Kirwan & P. R. Schauer (2013) Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care*, 36, 2175-82.
- Kellokoski, E., A. Kunnari, M. Jokela, S. Makela, Y. A. Kesaniemi & S. Horkko (2009) Ghrelin and obestatin modulate early atherogenic processes on cells: enhancement of monocyte adhesion and oxidized low-density lipoprotein binding. *Metabolism*, 58, 1572-80.

- Kelso, G. J., W. D. Stuart, R. J. Richter, C. E. Furlong, T. C. Jordan-Starck & J. A. Harmony (1994) Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry*, 33, 832-9.
- Khan, S. S., H. Ning, J. T. Wilkins, N. Allen, M. Carnethon, J. D. Berry, R. N. Sweis & D. M. Lloyd-Jones (2018) Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol.*
- Koncsos, P., I. Seres, M. Harangi, I. Illyes, L. Jozsa, F. Gonczi, L. Bajnok & G. Paragh (2010) Human paraoxonase-1 activity in childhood obesity and its relation to leptin and adiponectin levels. *Pediatr Res*, 67, 309-13.
- Kontush A., Chapman MJ. (2012) High-density lipoproteins: structure, metabolism, function and therapeutics. Wiley, New York
- Kopelman, P. G. (2000) Obesity as a medical problem. *Nature*, 404, 635-43.
- Kotowicz, K., G. L. Dixon, N. J. Klein, M. J. Peters & R. E. Callard (2000) Biological function of CD40 on human endothelial cells: costimulation with CD40 ligand and interleukin-4 selectively induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin resulting in preferential adhesion of lymphocytes. *Immunology*, 100, 441-8.
- Krauss, R. M. (2010) Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol*, 21, 305-11.
- Krysiak, R., W. Zmuda & B. Okopien (2012) The effect of ezetimibe, administered alone or in combination with simvastatin, on lymphocyte cytokine release in patients with elevated cholesterol levels. *J Intern Med*, 271, 32-42.
- Kujiraoka, T., T. Oka, M. Ishihara, T. Egashira, T. Fujioka, E. Saito, S. Saito, N. E. Miller & H. Hattori (2000) A sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for human serum paraoxonase concentration. *J Lipid Res*, 41, 1358-63.
- Kunutsor, S. K., S. J. Bakker, R. W. James & R. P. Dullaart (2016) Serum paraoxonase-1 activity and risk of incident cardiovascular disease: The PREVEND study and meta-analysis of prospective population studies. *Atherosclerosis*, 245, 143-54.
- La Du, B. N., S. Adkins, C.-L. Kuo & D. Lipsig (1993) Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. *Chem Biol Interact.* 87(1-3):25-34.
- Lee, J. J., A. Pedley, U. Hoffmann, J. M. Massaro, D. Levy & M. T. Long (2018) Visceral and Intrahepatic Fat are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: the Framingham Heart Study. *Am J Med.*
- Lorincz, H., M. Katko, M. Harangi, S. Somodi, K. Gaal, P. Fulop, G. Paragh & I. Seres (2014) Strong correlations between circulating chemerin levels and lipoprotein subfractions in nondiabetic obese and nonobese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 81, 370-7.
- Luo, L. & M. Liu (2016) Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol*, 231, R77-r99.
- Mackness, B., P. N. Durrington, A. J. Boulton, D. Hine & M. I. Mackness (2002) Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. *Eur J Clin Invest*, 32, 259-64.
- Mackness, B., D. Hine, Y. Liu, M. Mastorikou & M. Mackness (2004) Paraoxonase-1 inhibits oxidised LDL-induced MCP-1 production by endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 318, 680-3.
- Mackness, M. I., S. Arrol & P. N. Durrington (1991) Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*, 286, 152-4.
- Mackness, M. I., B. Mackness, P. N. Durrington, P. W. Connelly & R. A. Hegele (1996) Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*, 7, 69-76.
- Marseglia, L., S. Manti, G. D'Angelo, A. Nicotera, E. Parisi, G. Di Rosa, E. Gitto & T. Arrigo (2014) Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*, 16, 378-400.

- Mazidi, M., P. Rezaie, A. Jangjoo, A. Tavassoli, M. T. Rajabi, A. P. Kengne & M. Nematy (2017) Effect of bariatric surgery on adiposity and metabolic profiles: A prospective cohort study in Middle-Eastern patients. *World J Diabetes*, 8, 374-380.
- Mazor, R., R. Shurtz-Swirski, R. Farah, B. Kristal, G. Shapiro, F. Dorlechter, M. Cohen-Mazor, E. Meilin, S. Tamara & S. Sela (2008) Primed polymorphonuclear leukocytes constitute a possible link between inflammation and oxidative stress in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*, 197, 937-43.
- McMillen, T. S., J. W. Heinecke & R. C. LeBoeuf (2005) Expression of human myeloperoxidase by macrophages promotes atherosclerosis in mice. *Circulation*, 111, 2798-804.
- Meuwese, M. C., E. S. Stroes, S. L. Hazen, J. N. van Miert, J. A. Kuivenhoven, R. G. Schaub, N. J. Wareham, R. Luben, J. J. Kastelein, K. T. Khaw & S. M. Boekholdt (2007) Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol*, 50, 159-65.
- Miegunu, P., D. St Pierre, F. Broglia & K. Cianflone (2011) Effect of desacyl ghrelin, obestatin and related peptides on triglyceride storage, metabolism and GHSR signaling in 3T3-L1 adipocytes. *J Cell Biochem*, 112, 704-14.
- Mineo, C., I. S. Yuhanna, M. J. Quon & P. W. Shaul (2003) High density lipoprotein-induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases. *J Biol Chem*, 278, 9142-9.
- Mishra, A. K., V. Dubey & A. R. Ghosh (2016) Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism*, 65, 48-65.
- Mocatta, T. J., A. P. Pilbrow, V. A. Cameron, R. Senthilmohan, C. M. Frampton, A. M. Richards & C. C. Winterbourn (2007) Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 49, 1993-2000.
- Mokdad, A. H., E. S. Ford, B. A. Bowman, W. H. Dietz, F. Vinicor, V. S. Bales & J. S. Marks (2003) Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*, 289, 76-9.
- Moldoveanu, E., C. Tanaseanu, S. Tanaseanu, T. Kosaka, G. Manea, D. S. Marta & L. M. Popescu (2006) Plasma markers of endothelial dysfunction in type 2 diabetics. *Eur J Intern Med*, 17, 38-42.
- Naito, M., T. Hayashi, M. Kuzuya, C. Funaki, K. Asai & F. Kuzuya (1990) Effects of fibrinogen and fibrin on the migration of vascular smooth muscle cells in vitro. *Atherosclerosis*, 83, 9-14.
- Nakahara, T., T. Harada, D. Yasuhara, N. Shimada, H. Amitani, T. Sakoguchi, M. M. Kamiji, A. Asakawa & A. Inui (2008) Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*, 64, 252-5.
- Navab, M., G. M. Anantharamaiah, S. T. Reddy, B. J. Van Lenten, B. J. Ansell, G. C. Fonarow, K. Vahabzadeh, S. Hama, G. Hough, N. Kamranpour, J. A. Berliner, A. J. Lusis & A. M. Fogelman (2004) The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res*, 45, 993-1007.
- Nicholls, S. J. & S. L. Hazen (2005) Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 1102-11.
- Nozue, T., I. Michishita & I. Mizuguchi (2010) Effects of ezetimibe on remnant-like particle cholesterol, lipoprotein (a), and oxidized low-density lipoprotein in patients with dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*, 17, 37-44.

- Ozer, E. A., A. Pezzulo, D. M. Shih, C. Chun, C. Furlong, A. J. Lusis, E. P. Greenberg & J. Zabner (2005) Human and murine paraoxonase 1 are host modulators of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing. *FEMS Microbiol Lett*, 253, 29-37.
- Packard, C. J. & J. Shepherd (1997) Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17, 3542-56.
- Paragh, G., P. Balla, E. Katona, I. Seres, A. Egerhazi & I. Degrell (2002) Serum paraoxonase activity changes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252, 63-7.
- Paragh, G., I. Seres, Z. Balogh, Z. Varga, I. Karpati, J. Matyus, L. Ujhelyi & G. Kakuk (1998) The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron*, 80, 166-70.
- Paragh, G., D. Torocsik, I. Seres, M. Harangi, L. Illyes, Z. Balogh & P. Kovacs (2004) Effect of short term treatment with simvastatin and atorvastatin on lipids and paraoxonase activity in patients with hyperlipoproteinaemia. *Curr Med Res Opin*, 20, 1321-7.
- Podrez, E. A., M. Febbraio, N. Sheibani, D. Schmitt, R. L. Silverstein, D. P. Hajjar, P. A. Cohen, W. A. Frazier, H. F. Hoff & S. L. Hazen (2000) Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest*, 105, 1095-108.
- Primo-Parmo, S. L., R. C. Sorenson, J. Teiber & B. N. La Du (1996) The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics*, 33, 498-507.
- Qi, X., L. Li, G. Yang, J. Liu, K. Li, Y. Tang, H. Liou & G. Boden (2007) Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 66, 593-7.
- Ramirez, A. & P. P. Hu (2015) Low High-Density Lipoprotein and Risk of Myocardial Infarction. *Clin Med Insights Cardiol*, 9, 113-7.
- Ridker, P. M., E. Danielson, F. A. Fonseca, J. Genest, A. M. Gotto, Jr., J. J. Kastelein, W. Koenig, P. Libby, A. J. Lorenzatti, J. G. Macfadyen, B. G. Nordestgaard, J. Shepherd, J. T. Willerson & R. J. Glynn (2009) Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*, 373, 1175-82.
- Roest, M., T. M. van Himbergen, A. B. Barendrecht, P. H. Peeters, Y. T. van der Schouw & H. A. Voorbij (2007) Genetic and environmental determinants of the PON-1 phenotype. *Eur J Clin Invest*, 37, 187-96.
- Rosenblat, M., J. Vaya, D. Shih & M. Aviram (2005) Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis*, 179, 69-77.
- Rosenblat, M., N. Volkova & M. Aviram (2014) HDL3 stimulates paraoxonase 1 antiatherogenic catalytic and biological activities in a macrophage model system: in vivo and in vitro studies. *Biofactors*, 40, 536-45.
- Rosenson, R. S., H. B. Brewer, Jr., B. J. Ansell, P. Barter, M. J. Chapman, J. W. Heinecke, A. Kontush, A. R. Tall & N. R. Webb (2016) Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 13, 48-60.
- Rosenson, R. S., H. B. Brewer, Jr., M. J. Chapman, S. Fazio, M. M. Hussain, A. Kontush, R. M. Krauss, J. D. Otvos, A. T. Remaley & E. J. Schaefer (2011) HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem*, 57, 392-410.

- Sankaranarayanan, S., J. F. Oram, B. F. Asztalos, A. M. Vaughan, S. Lund-Katz, M. P. Adorni, M. C. Phillips & G. H. Rothblat. 2009. Effects of acceptor composition and mechanism of ABCG1-mediated cellular free cholesterol efflux. In *J Lipid Res*, 275-84.
- Schonbeck, U. & P. Libby (2001) The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci*, 58, 4-43.
- Sepahvand, F., P. Rahimi-Moghaddam, M. Shafiei, S. M. Ghaffari, M. Rostam-Shirazi & M. Mahmoudian (2007) Frequency of paraoxonase 192/55 polymorphism in an Iranian population. *J Toxicol Environ Health A*, 70, 1125-9.
- Seres, I., G. Paragh, E. Deschene, T. Fulop, Jr. & A. Khalil (2004) Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol*, 39, 59-66.
- Shao, B., M. N. Oda, J. F. Oram & J. W. Heinecke (2010) Myeloperoxidase: An oxidative pathway for generating dysfunctional HDL. *Chem Res Toxicol*, 23, 447-54.
- Shin, K., H. Hayasawa & B. Lonnerdal (2000) PCR cloning and baculovirus expression of human lactoperoxidase and myeloperoxidase. *Biochem Biophys Res Commun*, 271, 831-6.
- Sjolund, K., R. Ekman & N. Wierup (2010) Covariation of plasma ghrelin and motilin in irritable bowel syndrome. *Peptides*, 31, 1109-12.
- Small DM. (1986) The Physical Chemistry of Lipids. From Alkanes to Phospholipids. New York: Plenum Press; p. 672.
- Solomon, C. G. & J. E. Manson (1997) Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am J Clin Nutr*, 66, 1044s-1050s.
- Stumpf, C., D. Raaz, L. Klinghammer, M. Schneider, R. E. Schmieder, C. D. Garlichs & S. Achenbach (2016) Platelet CD40 contributes to enhanced monocyte chemoattractant protein 1 levels in patients with resistant hypertension. *Eur J Clin Invest*, 46, 564-71.
- Sueishi, K., K. Ichikawa, K. Kato, K. Nakagawa & Y. X. Chen (1998) Atherosclerosis: coagulation and fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost*, 24, 255-60.
- Terasaka, N., M. Westerterp, J. Koetsveld, C. Fernandez-Hernando, L. Yvan-Charvet, N. Wang, W. C. Sessa & A. R. Tall (2010) ATP-binding cassette transporter G1 and high-density lipoprotein promote endothelial NO synthesis through a decrease in the interaction of caveolin-1 and endothelial NO synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30, 2219-25.
- Thienel, U., J. Loike & M. J. Yellin (1999) CD154 (CD40L) induces human endothelial cell chemokine production and migration of leukocyte subsets. *Cell Immunol*, 198, 87-95.
- Tomas, M., M. Senti, F. Garcia-Faria, J. Vila, A. Torrents, M. Covas & J. Marrugat (2000) Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20, 2113-9.
- Urbich, C., E. Dernbach, A. Aicher, A. M. Zeiher & S. Dimmeler (2002) CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation*, 106, 981-6.
- Van Lenten, B. J., M. Navab, D. Shih, A. M. Fogelman & A. J. Lusis (2001) The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardiovasc Med*, 11, 155-61.
- Velagapudi, V. R., R. Hezaveh, C. S. Reigstad, P. Gopalacharyulu, L. Yetukuri, S. Islam, J. Felin, R. Perkins, J. Boren, M. Oresic & F. Backhed (2010) The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res*, 51, 1101-12.

- von Leitner, E. C., A. Klinke, D. Atzler, J. L. Slocum, N. Lund, J. T. Kielstein, R. Maas, R. Schmidt-Haupt, M. Pekarova, O. Hellwinkel, D. Tsikas, L. G. D'Alecy, D. Lau, S. Willems, L. Kubala, H. Ehmke, T. Meinertz, S. Blankenberg, E. Schwedhelm, C. A. Gadegbeku, R. H. Boger, S. Baldus & K. Sydow (2011) Pathogenic cycle between the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetrical dimethylarginine and the leukocyte-derived hemoprotein myeloperoxidase. *Circulation*, 124, 2735-45.
- Wallace, T. M., J. C. Levy & D. R. Matthews (2004) Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27, 1487-95.
- Wang, H. & D. Q. Peng (2011) New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis*, 10, 176.
- Wojciechowicz, T., M. Skrzypski, P. A. Kolodziejski, D. Szczepankiewicz, E. Pruszyńska-Oszmalek, P. Kaczmarek, M. Z. Strowski & K. W. Nowak (2015) Obestatin stimulates differentiation and regulates lipolysis and leptin secretion in rat preadipocytes. *Mol Med Rep*, 12, 8169-75.
- Yusuf, S., S. Hawken, S. Ounpuu, T. Dans, A. Avezum, F. Lanas, M. McQueen, A. Budaj, P. Pais, J. Varigos & L. Lisheng (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364, 937-52.
- Zhang, J. V., P. G. Ren, O. Avsian-Kretchmer, C. W. Luo, R. Rauch, C. Klein & A. J. Hsueh (2005) Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*, 310, 996-9.
- Zhang, N., C. Yuan, Z. Li, J. Li, X. Li, C. Li, R. Li & S. R. Wang (2011) Meta-analysis of the relationship between obestatin and ghrelin levels and the ghrelin/obestatin ratio with respect to obesity. *Am J Med Sci*, 341, 48-55.
- Zhang, R., M. L. Brennan, X. Fu, R. J. Aviles, G. L. Pearce, M. S. Penn, E. J. Topol, D. L. Sprecher & S. L. Hazen (2001) Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *Jama*, 286, 2136-42.
- Zhang, R., Z. Shen, W. M. Nauseef & S. L. Hazen (2002) Defects in leukocyte-mediated initiation of lipid peroxidation in plasma as studied in myeloperoxidase-deficient subjects: systematic identification of multiple endogenous diffusible substrates for myeloperoxidase in plasma. *Blood*, 99, 1802-10.
- Zheng, L., B. Nukuna, M. L. Brennan, M. Sun, M. Goormastic, M. Settle, D. Schmitt, X. Fu, L. Thomson, P. L. Fox, H. Ischiropoulos, J. D. Smith, M. Kinter & S. L. Hazen (2004) Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest*, 114, 529-41.
- Zizzari, P., R. Longchamps, J. Epelbaum & M. T. Bluet-Pajot (2007) Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology*, 148, 1648-53.
- Zsiros, N., P. Koncsos, H. Lorincz, I. Seres, M. Katko, A. Szentpeteri, V. E. Varga, P. Fulop, G. Paragh & M. Harangi (2016) Paraoxonase-1 arylesterase activity is an independent predictor of myeloperoxidase levels in overweight patients with or without cardiovascular complications. *Clin Biochem*, 49, 862-7.
- Zur, B., M. Look, S. Holdenrieder & B. Stoffel-Wagner. 2011. Elevated plasma myeloperoxidase concentration in adults with obesity. In *Clin Chim Acta*, 1891-2. Netherlands.

- NCEP (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106, 3143-421.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>
- WHO (2018) Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Health OECD (2017) OECD Statistics 2017 (Forthcoming in June 2017).
www.oecd.org/health/health-data.htm
- WHO (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser.894:i-xii, 1-253.
http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/

11. Saját közlemények listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/83/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szentpéteri Anita

Neptun kód: YO8U0U

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szentpéteri, A.**, Lőrincz, H., Somodi, S., Varga, V. E., Paragh, G. J., Seres, I., Paragh, G., Harangi, M.: Serum obestatin level strongly correlates with lipoprotein subfractions in non-diabetic obese patients.
Lipids Health Dis. 17 (1), 1-27, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-018-0691-y>
IF: 2.073 (2016)
2. **Szentpéteri, A.**, Zsíros, N., Varga, V. E., Lőrincz, H., Katkó, M., Seres, I., Fülöp, P., Paragh, G., Harangi, M.: Paraonase-1 and myeloperoxidase correlate with vascular biomarkers in overweight patients with newly diagnosed untreated hyperlipidaemia.
VASA-J. Vasc. Dis. 46 (5), 370-376, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000643>
IF: 1.242 (2016)





További közlemények

3. Nádró, B., Juhász, L., **Szentpéteri, A.**, Páll, D., Paragh, G., Harangi, M.: Az apolipoprotein M és a szfingozin-1-foszfát tengely jelentősége az érelmeszesedés kialakulásának gátlásában.
Orvosi Hetilap. 159 (5), 168-175, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.30980>
IF: 0.349 (2016)
4. Papp, C., Pák, K., Erdei, T., Juhász, B., Seres, I., **Szentpéteri, A.**, Kardos, L., Szilasi, M., Gesztelyi, R., Zsuga, J.: Alteration of the irisin-brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD patients.
Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 12, 2023-2033, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S135701>
IF: 3.157 (2016)
5. Harangi, M., **Szentpéteri, A.**, Nádró, B., Lőrincz, H., Seres, I., Páll, D., Paragh, G.: HDL subfraction distribution and HDL function in untreated dyslipidemic patients.
VP. 1, 166-173, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2017.27>
6. Zsíros, N., Koncsos, P., Lőrincz, H., Seres, I., Katkó, M., **Szentpéteri, A.**, Varga, V. E., Fülöp, P., Paragh, G., Harangi, M.: Paraoxonase-1 arylesterase activity is an independent predictor of myeloperoxidase levels in overweight patients with or without cardiovascular complications.
Clin. Biochem. 49 (12), 862-867, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.03.011>
IF: 2.434

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,255

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
3,315**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományos metrikai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.



Debrecen, 2018.03.28.

12. Tárgyszavak

Tárgyszavak: nagy sűrűségű lipoprotein, érlelmeszesedés, paraoxonáz-1, mieloperoxidáz, vaszkuláris biomarkerek, túlsúlyos betegek, elhízás, obestatin

Keywords: high-density lipoprotein, atherosclerosis, paraoxonase-1, mieloperoxidase, vascular biomarkers, overweight patients, obesity, obestatin

13. Köszönetnyilvánítás:

Köszönöm Prof. Dr. Paragh Györgynek, a DE KK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék vezetőjének, hogy lehetővé tette a Tanszéken folyó tudományos munkában való részvételemet.

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Harangi Mariann egyetemi docensnek, aki TDK hallgató korom óta támogatott laboratóriumi és tudományos munkám során, valamint a kísérletek megtervezésében és a felmerülő kérdések megvitatásában mindig segítségemre volt. Témavezetőm bátorítása és támogatása nélkül nem valósulhatott volna meg számomra egy hosszabb külföldi szakmai gyakorlat teljesítése sem.

Köszönet illeti Dr. Seres Ildikó tudományos főmunkatársat, hogy lehetőséget biztosított a doktori értekezésemhez szükséges laboratóriumi munkához, a laboratóriumi munka és a doktori értekezés megírása során értékes tanácsokkal segítette munkámat.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Lőrincz Hajnalkának a laboratóriumi munkámban nyújtott segítségéért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a DE KK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék Kutatólaboratórium dolgozóinak és a tudományos közleményeim társszerzőinek, akik mindenben segítettek és támogatták tudományos munkámat.

Köszönettel tartozom Mozga Mária Gyöngyikének, Lénárt Ferencnének és Pap Magdolnának a vérvételek kivitelezéséért és az alapvető laboratóriumi módszerekben nyújtott segítségükért.

Vizsgálatainkat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap (OTKA 115723) támogatta.

Készült a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 „A magyar gazdaság versenyképességének növelése a lakosság egészségi állapotát javító népegészségügyi intervenciók célcsoportjainak és tartalmának azonosítása révén” című projekt támogatásával.

14. Függetlenség