

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**HUMÁN PARAOXONÁZ-1 ÉS ADIPOKINEK GYERMEKKORI
ELHÍZÁSBAN ÉS ÉLETMÓD-VÁLTOZÁS SORÁN**

Dr. Koncsos Péter

Témavezető:

Dr. Paragh György

**DEBRECENI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
DEBRECEN, 2013**

TARTALOM

I.	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
II.	BEVEZETÉS.....	4
	2.1. Gyermekkor elhízás.....	4
	2.1.1. A gyermekkor elhízás epidemiológiája, etiológiája, metabolikus eltérések.....	4
	2.1.2. A gyermekkor elhízás megelőzése és kezelése.....	9
	2.2. Adipokinek.....	13
	2.2.1. Leptin.....	15
	2.2.1.1. Életmód-változtatás, fizikai aktivitás hatása a leptinszintre.....	17
	2.2.2. Adiponektin.....	18
	2.2.2.1. Életmódváltoztatás, fizikai aktivitás hatása az adiponektinszintre.....	19
	2.3. Az atherosclerosis patogenezise, az elhízás szerepe kialakulásában.....	20
	2.3.1. A HDL szerepe az atherosclerosisban.....	21
	2.4. A humán paraoxonáz-1enzim (PON1) és antiatherogén tulajdonságai.....	23
	2.4.1. Életmódváltoztatás hatása a PON1 aktivitásra.....	26
	2.5. Az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) endoteliális diszfunkcióban betöltött szerepe, változásai elhízásban.....	27
III.	CÉLKITŰZÉSEK.....	29
IV.	MÓDSZEREK.....	31
	4.1. Betegek.....	31
	4.2. Életmód-tábor.....	31
	4.3. Vérminták vétele.....	32
	4.4. Adipokinek, E-selectin, ADMA, PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitások, inzulinszint és lipid paraméterek meghatározása.....	32
	4.5. Statisztikai módszerek.....	33

V.	EREDMÉNYEK	34
	5.1. Túlsúlyos és normál testsúlyú gyerekek vizsgálat	
	paramétereinek összehasonlítása.....	34
	5.1.1. Antropometriai és klinikai paraméterek	
	a túlsúlyos és normál testsúlyú gyerekekben.....	34
	5.1.2. A PON1 aktivitások és adipokinszintek	
	gyermekkor elhízásban.....	35
	5.1.3. Korrelációanalízis a túlsúlyos csoport paramétereinek között.....	36
	5.2. Az életmód-változás hatása gyermekkor elhízásban.....	38
	5.2.1. Az életmód-változás hatásának vizsgálata túlsúlyos gyerekek	
	antropometriai és klinikai paramétereire vonatkozólag.....	38
	5.2.2. Az életmód-változás hatásának vizsgálata	
	túlsúlyos gyerekek szérumban leptin, adiponektin,	
	E-selectin és ADMA szintjére vonatkozólag.....	40
VI.	MEGBESZÉLÉS.....	42
VII.	IRODALOMJEGYZÉK.....	47
VIII.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	65
IX.	TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA	66
X.	ABSTRACT	69
XI.	ÖSSZEFOGLALÁS.....	70

I. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

PON1	Humán paraoxonáz-1 enzim
HDL	High-density lipoprotein
LDL	Low-density lipoprotein
VLDL	Very low density lipoprotein
TG	Triglicerid
ADMA	Aszimmetrikus-dimetil-arginin
BMI	Body mass index (Testtömeg-index)
BFP	Body fat percentage (Testzsír-százalék)
PPAR-γ	Peroxiszóma proliferátor aktivált receptor-gamma
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)
IDF	Nemzetközi Diabetes Társaság (International Diabetes Federation)
NCEP ATP III	Nemzetközi Koleszterin Edukációs Program Felnőttképzési Panel III (The US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)
AHA	American Heart Association
CRP	C-reaktív protein
IL-6	interleukin-6
TNF-α	tumor nekrozis faktor alfa
AMPK	adenozin-monofoszfát aktivált protein kináz
UCP-1	uncoupling protein
apoAI	apolipoprotein AI
VCAM-1, ICAM-1	vaszkuláris és intercelluláris adhézións molekula
NO	nitrogén-monoxid
eNOS	endoteliális NO-szintáz
ROS	reaktív oxigéngyök
BIA	bioelektronikus impedancia analízis
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
HOMA	homeostasis model assessment
BMIA	Korfüggő BMI precentilis

II. BEVEZETÉS

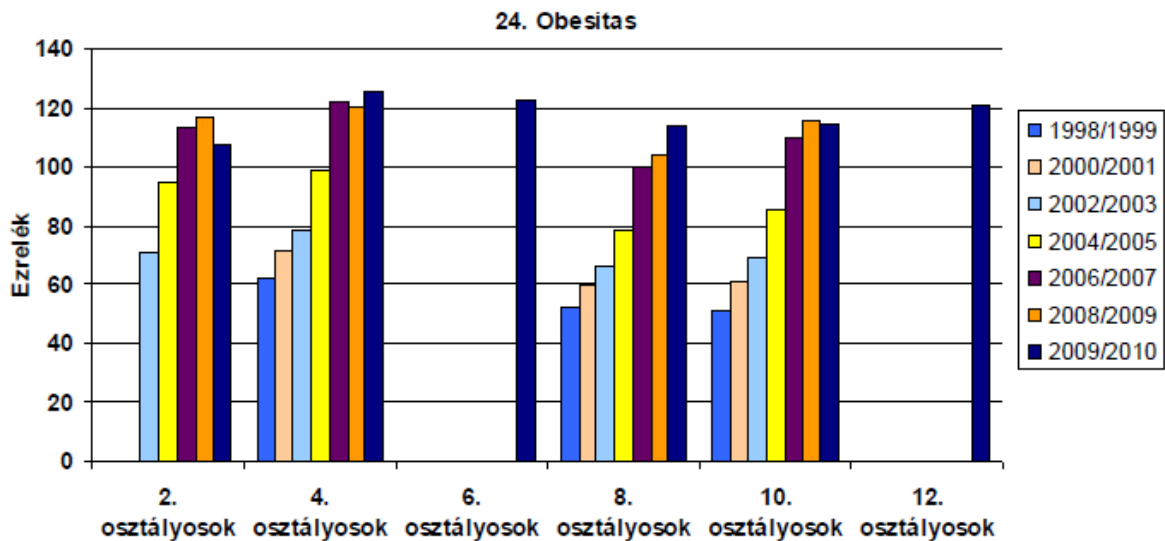
2.1. Gyermekkori elhízás

2.1.1. A gyermekkori elhízás epidemiológiája, etiológiája, metabolikus eltérések

A felnőttkori és gyermekkori elhízás egyre nagyobb méreteket ölt világszerte, kifejezetten a fejlett országokban, számítások szerint az elmúlt évtizedek trendjét követve 2030-ra 2,16 milliárd túlsúlyos és 1,12 milliárd elhízott ember fog bolygónkon élni (1,2). Az 1970-es évekhez képest megduplázódott, több országban megtriplázódott az elhízott gyerekek száma, mint például az Amerikai Egyesült Államokban, az Egyesült Királyságban, Ausztráliában, Kanadában, Brazíliában, Németországban, Japánban és Görögországban. 2010-es adatok szerint Észak-Amerikában 40%-ot, Délkelet-Ázsiában 27%-ot érte el a túlsúlyos gyerekek aránya (3,4). A HELENA program (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescents) tíz európai központ, 3500, 13-18 év közötti tanulónál, köztük Magyarországon mérte fel az elhízás gyakoriságát: nemzetközi adatok alapján a 13-18 éves korosztályban 17,8% tartozott a túlsúlyos, 5,3% elhízott csoportba, míg Magyarországon 14,7% volt túlsúlyos és 5,1% elhízott (5). Antal és mtsai 2005/2006-os tanévben zajló, budapesti reprezentatív vizsgálatában 7-19 éves gyerekek (n=1930 7-14 év és n=1238 15-19 év) körében végzett felmérést a tápláltsági fokot illetően. A 7-14 éves gyerekek körében a túlsúly illetve az elhízás gyakorisága a fiúk körében 18,1% és 7,4%, a lányok körében 19,6% és 6,3% volt (6). Magyarországon a gyermekkori elhízás incidenciájára vonatkozó adatokat elsősorban az Országos Gyermekkegészségügyi Intézet éves iskolaegészségügyi jelentései alapján ismerjük (7,8) (**1. ábra**), mely szerint 1998. és 2010. között az 5-17 éves korosztályban az elhízás előfordulása jelentősen nőtt.

Az elhízás az anyagcsere-folyamatok olyan környezeti, genetikai vagy endokrin hatásra létrejövő zavara, mely az energia-homeosztázis felborulásához vezet az energia-felvétel növekedése és/vagy az energia-leadás csökkenése által, ami a zsírszövet kóros mértékű felszaporodásához vezet. Az elhízás meghatározásánál felnőttkorban a testtömeg-index számítását alkalmazzák. A testtömeg-index (body mass index – BMI) a testtömeg (kg) és a testmagasság négyzetének (m²) hányadosa, amely magas specificitású (férfiakban 95%, nőkben 99%), de alacsony szenzitivitású (férfiakban 36%, nőkben 49%) az elhízás mértékét illetően, használata viszont egyszerű méréseken alapszik (9,10).

1. Ábra: Az elhízás gyakorisága Magyarországon iskolás gyerekek körében



A BMI arról informál, hogy a testmagasságához képest mennyi az egyén testtömege, arról azonban nem, hogy ez milyen típusú szövet felhalmozásának eredménye. A testtömeg-index így populációs szinten megbízhatóan jelzi az elhízást, de az egyén szintjén vannak korlátai. Felnőtteknél a 25 kg/m^2 feletti BMI érték esetén túlsúlyról, 30 kg/m^2 feletti értéknél elhízásról beszélünk, további beosztás alapján 35 kg/m^2 feletti BMI esetén súlyos elhízásról, 40 kg/m^2 feletti BMI esetén morbid elhízásról beszélünk. Korábban a BMI határértékeinek meghatározásakor fontos szempont volt a különböző értékek kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitásra gyakorolt hatása: alultápláltság, azaz $18,5 \text{ kg/m}^2$ alatti, valamint túlsúly és elhízás esetében, azaz 25 kg/m^2 feletti BMI értéknél ezen mutatók növekedését figyelték meg (11). 11000 egyén nyolc éves utánkövetése alapján készült vizsgálat a testtömeg-indexet nem találta jó előrejelzőnek a szívizominfarktus, stroke előfordulása vagy a kardiovaszkuláris halálozás szempontjából, míg a derék-magasság hányados jobb előrejelzőnek bizonyult (12). Gyermekkorban ezzel szemben nem lehet megbízhatóan a testtömeg-index határértékeket mindenkiire ugyanúgy alkalmazni, így nem abszolút értékeket, hanem nemre és életkorra vonatkoztatott úgynevezett percentilis értékeket használnak. A nemzetközi ajánlások általában a 85. és 95. közötti percentilis értéket tartják a túlsúlynak, illetve a 95. percentilis feletti értéket elhízásnak (13). A magyarországi ajánlások szerint a 90. testsúly-percentilis feletti gyerekek túlsúlyosak, a 97. percentilis feletti elhízottak: a Központi Statisztikai Hivatal (KSH)

Népeştudományi Kutató Intézet és az ELTE Embertani Tanszéke által 1984. és 2002. közötti felmérés alapján 0-18 éves kor között minden korosztályban meghatározták a Magyarországra vonatkozó percentilis referenciaértékeket (14).

Felnőtteknél a derék-körfogat mértéke szoros korrelációt mutatott a kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással, a metabolikus szindróma megállapításakor is ezt vesszük figyelembe, mint antropometriai paramétert. A centrális elhízás, mint az intraperitoneális zsírszövet felszaporodása, fokozott rizikót jelent az inzulin rezisztencia, kettes típusú diabetes mellitus, hypertonia, koszorúér-betegség szempontjából (15), melyet főképp a viscerális zsírszövet atherogén adipokin termelődésének tulajdonítanak (16). Gyermekekben a haskörfogat nagysága szintén összefüggést mutat a metabolikus kockázattal (17). A haskörfogat értékelésekor is percentilis táblázatot használunk, hasonlóan a testsúly-percentilisekhez a határértékeket 90. és 97. percentilisenél határozták meg (14).

A testtömeg-index és a testsúly-percentilis indirekt módon határozza meg az elhízást, viszont ennek megállapításához az elhízás definíciójából adódóan a test zsírszövet-mennyiségének pontosabb meghatározására van szükség (18). A testzsír-százalék (body fat percentage, BFP%) szorosabb korrelációt mutat a metabolikus eltérésekkel, a kardiovaszkuláris rizikótényezők fennállásával, serdülőkorú fiúknál a 25%, lányoknál a 30% feletti testzsír-százalék értéknél beszélünk elhízásról (19). Bár a testzsír-százalék meghatározásakor sem direkt mérést alkalmazunk, számos módszer van használatban, melyek segítségével jó megközelítő értékeket kapunk: ilyen az infravörös-sugár általi mérés a bicepsz izomnál, a kettős energiaszintű röntgensugár abszorpciometria (DXA), a test különböző helyein való bőrredő-mérés, melyekből megfelelő konverzió után következtethetünk a test zsírtartalmára, a bioelektromos impedancia-analízis, mely a szövetek eltérő elektromos vezetőképességét kihasználva állapítja meg a test teljes zsírtartalmát, izotóp dilúciós technikák, valamint képalkotó vizsgálatok, mint az MR (mágneses rezonancia vizsgálat) és a CT (computer tomográfia) vizsgálat (20,21). A bioelektromos impedancia-analízis a szövetek eltérő áramvezető-képességén alapszik, mellyel meg lehet határozni a teljes test víztartalmát, a zsírmentes testtömeget, valamint a testzsír-százalékot. Előnye, hogy nem jár ionizáló sugárzással, egyszerű a használata, viszonylag olcsó műszer más testösszetétel-analizátorral szemben (22).

Az elhízás kialakulásában genetikai és környezeti faktorok játszanak szerepet. Genetikai szempontból három főbb csoportot különíthetünk el: monogénes (extrém obezitás már

gyermekkorban, általában fejlődési visszamaradás nélkül), klinikai szindrómához kötődő (fejlődési visszamaradás, mentális retardáció, egyéb szerveket érintő disz morf elváltozások; Prader-Willi, Alström-, Bardet-Biedl-, WAGR-, Cohen-, Ayazi-szindróma), valamint a poligénes elhízás, ami a lakosság nagyobb részét érinti (23). Ikerpárok és testvérek körében végzett felmérések alapján nagyobb eséllyel lesz túlsúlyos az, akinek legalább egyik rokona elhízott (24). Közel hétezer, 7 és 10 éves ikerpár vizsgálatai, családfa-analízise alapján azt találták, hogy a túlsúly kialakulása 60-74%-ban genetikailag determinált és csak 12-22%-ban környezeti tényezők által meghatározott (25). Az elhízott gyerekek nagyobb valószínűséggel lesznek elhízott felnőttek, ha mindkét szülőjük elhízott (26), viszont a szülők tápláltsági állapotának hatása a gyermek életkorának előrehaladtával csökkenő tendenciát mutat (27). Monogénes állapotokban gyakran a központi idegrendszerben lévő leptin/melanokortin útvonal, a szervezet energia-homeosztázisát irányító hormonális-neurális rendszer érintett, több elhízással kapcsolatos egy pontos nukleotid polimorfizmus került eddig leírásra. Megfigyelték, hogy elhízással társulnak a PPAR- γ (peroxiszóma proliferátor aktivált receptor-gamma), a béta-2 receptor bizonyos mutációi is, valamint kutatások folynak epigenetikai tényezők, mint a genomikus imprinting irányában is (23,28). Az ún. FTO (fat mass and obesity associated) gént homozigóta formában hordozó egyének testsúlya 3-4 kg-val több, az elhízás kockázata pedig 1,67-szer nagyobb, mint azoknál, akik nem hordozzák a gént (29). Emellett oki tényezőként szerepelhetnek még különböző endokrinológiai okok, mint a hipotireózis, növekedési hormon deficiencia vagy rezisztencia, hiperkortizolémia, valamint a policisztás ovárium szindróma. Veleszületett és szerzett (trauma, irradiáció) hipotalamikus zavarok, különböző gyógyszerek (antipszichotikumok, orális antikoncepciensek) szedése szintén elhízást eredményezhet (30). A gyermekkori elhízás szempontjából rizikótényezőnek számít az intrauterin anyai gestációs diabetes mellitus, anyai elhízás terhesség alatt (31) és a születéskori magasabb testsúly (32).

Környezeti faktorok közé tartozik a fokozott, nem megfelelő összetételű táplálékbevitel (33), a csökkent fizikai aktivitás (34), valamint a pszichoszociális tényezők mind a gyerek és a szülő tekintetében. Az elhízás prevalenciájának növekedése az alacsony GDP-vel rendelkező országokban is megfigyelhető, főképp a városi régiókban, ahol könnyebben lehet olcsó, energiadús táplálékhoz hozzájutni és a mindennapi élethez kevesebb fizikai energiára van szükség (3). A „takarékos gén” teória (thrifty gene theory) szerint a jelenkor elhízás epidémiája az elmúlt évezredek természetes szelekciójának köszönhető, mivel a természet a nem állandó

energiaellátás miatt a „takarékos” metabolizmussal rendelkezőket részesítette előnyben: ez mára hátránnyá vált, mivel ötven-hatvan évvel ezelőtt radikális változás következett be a táplálékellátottságban és a mindennapos fizikai munkavégzésben a gyors technikai fejlődés miatt.

A gyermekkori elhízás hosszabb fennállás során számos komorbodítás, mint az inzulinrezisztencia, a kettes típusú diabetes mellitus, diszlipidémia, hipertónia, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pszeudotumor cerebri, krónikus szívelégtelenség, zsírmáj, reprodukzív zavarok, pszichoszociális eltérések kialakulását eredményezheti. Az elhízás növeli bizonyos malignus daganatok előfordulását, férfiakban a vastagbél-, nyelőcső adenocarcinoma, pajzsmirigy- és vesedaganatok előfordulását, nőkben a nyelőcső adenocarcioma, epehólyag carcinoma, malignus vese-, emlődaganat és az endometrium carcinoma előfordulását (35). A magasabb gyermekkori és serdülőkori BMI nagyobb felnőttkori kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással jár (36). Egy svéd tanulmányban 230.000, 14 és 19 év közötti elhízott, túlsúlyos serdülőt vizsgálva arra az eredményre jutottak, hogy ez az előzetes predispozíció a harmincadik életévtől növelte a különböző szisztémás betegségek, mint a kardiovaszkuláris betegségek, a vastagbél-daganat, a légzőszervi megbetegedések, valamint a hirtelen szívhalál kockázatát (37). Emellett már gyermekkorban is észlelhetők az elhízással nagyobb számban szövődő szervi elváltozások, mint az obstruktív alvási apnoe szindróma, hipertónia, asztma, mindkét nemből a csont- és a nemi érés zavara és különböző ortopédiai eltérések (30,38).

Az elhízással gyakran szövődő metabolikus szindrómát több anyagcsere-eltérés egyidejű fennállásaként határozzák meg, amelynek előfordulása fokozott kardiovaszkuláris rizikóval és diabetes kialakulásával jár. Korábban számos definíció született a felnőttkori metabolikus szindróma meghatározása miatt, mint az Egészségügyi Világszervezet (WHO) (39), a Nemzetközi Diabetes Társaság (IDF) (40) változata, a Nemzetközi Koleszterin Edukációs Program Felnőttképzési Panel III (NCEP ATP III) (41). A legutóbbi 2009-es definíció szerint az öt kritériumból három megléte igazolja a szindróma fennállását felnőttkorban, a konszenzus emellett különbséget tesz a különböző rasszok haskörfogat-értékei között is (42). Ezen kritériumok a derékkörfogat nagysága (férfiaknál ≥ 94 cm, nőknél ≥ 80 cm), emelkedett szérumszint trigliceridszint ($\geq 1,7$ mmol/l), csökkent HDL-C szint (férfiaknál $\leq 1,0$ mmol/l, nőknél $\leq 1,3$ mmol/l), emelkedett vérnyomásérték (≥ 130 Hgmm szisztolés és/vagy ≥ 85 Hgmm diasztolés érték), emelkedett éhomi vércukorszint ($\geq 5,6$ mmol/l).

Gyermekkorban többféle definíció is használatban van a metabolikus szindróma meghatározására, ezek is egyértelműen igazolják, hogy a metabolikus szindróma az elhízott gyerekek körében 3-6-szor gyakoribb, mint a normál testsúlyúak körében (43). A gyermekkori metabolikus szindróma fennállásának diagnózisát az AHA (American Heart Association) egy kritériumrendszerrel, míg az IDF (International Diabetes Federation) korosztályokra bontva határozza meg (44). A gyermekkori vizsgálatok a kettes típusú diabetes mellitus előfordulását 1-5% közé teszik az elhízottak körében (45,46). Gyermekkorban a hipertóniát az életkorra, nemre és testmagasságra vonatkoztatott percentilis értékek alapján definiáljuk szemben a felnőttkori határértékekkel szemben. Ha a szisztolés és/vagy a diasztolés vérnyomásérték ismételtén a 90. és a 94. percentilis értékek közé esik, akkor magas normális, ha meghaladja a 95. percentilis értéket, akkor magas vérnyomásról beszélünk (47). Erős pozitív korrelációt találtak a vérnyomásértékek és a testtömeg-index között (48). A gyermekkori kóros lipidértékeket illetően szintén nincs konszenzus a különböző vizsgálatok között (43), de a nemzetközi és hazai definíciók nagyobb részt az 1,0 mmol/l alatti HDL-koleszterol szintet és az 1,7 mmol/l feletti trigliceridszintet tekintik többnyire kórosnak a gyermekkori metabolikus szindróma meghatározásakor (43,49).

2.1.2. A gyermekkori elhízás megelőzése és kezelése

A gyermekkori elhízás növekvő tendenciája miatt fontos ennek a kóros állapotnak a mielőbbi megelőzése, mivel a már kialakult későbbi szövődmények sokszor irreverzibilisek, az egyént életkilátásaiban és életminőségében is rontja, valamint pénzügyi terhet jelent mind az egyén, mind a társadalom számára. Fontos a szülővel való együttműködés, mivel a szülők életmódbeli változása a gyerekek életmódjára is kihat, valamint a kezelésként alkalmazott intervenciók hosszú távú sikeréhez elengedhetetlen a megfelelő, aktív szülői hozzáállás (50). A prevenció másik fontos helye az iskolák és óvodák, ahol napi szinten figyelmet kell fordítani a megfelelő étkezésre, a rendszeres testmozgásra, valamint az egészségnevelésre, hogy ezek az elemek hosszú távon is beépüljenek a gyerekek életvitelébe. Ennek kivitelezésében fontos az állami elkötelezettség és támogatás, nemzeti programmá való kiterjesztése. Emellett fontos a gyermekkori rizikófelmérés, a családi anamnézis, így a kórosan elhízott vagy kettes típusú diabetes mellitusban szenvedő szülők gyermekeire való fokozottabb odafigyelés a kóros

állapotok mielőbbi észrevétele miatt. Elhízott anya esetében a teherbeesés előtti fogyás csökkenti a születendő gyermek rizikóját a gyermekkori elhízás kialakulására (51).

Nemzetközileg elfogadott, hogy a gyermekkori elhízás kontrollálásában legnagyobb szerepe a prevenciónak van (52). A prevenció fajtáit tekintve megkülönböztetünk primer prevenciót, ami során az elhízás kialakulását előzzük meg, valamint szekunder prevenciót, amikor a lefogyni képtelen egyén további testsúly-növekedését és a testsúly-csökkenést követő visszahízást előzzük meg. A prevenciók módszerei főképp az életmód-változtatáson, diétán, testedzésen alapulnak. A primer prevenciót mihamarabb meg kell kezdeni gyermekkorban, mivel a későbbi felnőttkori, szekunder prevenció sokszor nem eredményes. A gyermekkori prevenció három alappillére a környezet, a testedzés, valamint a diéta. Környezeti lehetőségek lehetnek a kiépített gyalogutak, bicikliutak, parkok, nyilvános rekreációs lehetőségek. A testedzést illetően fontosak gyermekkorban az iskola szervezésében történő programok, valamint az iskolaidőn kívüli rendszeresen testmozgás is. Az utóbbi évtizedekben minden korcsoportban növekvő tendenciát mutató fizikai inaktivitás is hozzájárult az elhízás emelkedő prevalenciájához. Korábbi vizsgálatok igazolták egyetemesen a fizikai inaktivitás elhízást növelő szerepét (53). Más tanulmányokban a televíziózás vagy a számítógéppel eltöltött idő szorosan korrelált a gyermekkori elhízás előfordulásának gyakoriságával (54). A fokozott fizikai aktivitás prevencióban és kezelésben betöltött szerepét többnyire, mint az életmód-változtatás egyik elemeként vizsgálták diéta alkalmazásával együtt, ritkán önmagában. Tizenhét, csak a fokozott fizikai aktivitás hatását vizsgáló tanulmány azt találta, hogy önmagában kevés vagy nem szignifikáns hatása van a testsúly-csökkentésre (55). 23 diétát és fokozott fizikai aktivitás hatását vizsgáló tanulmány meta-analízise közepes hatékonyságot talált az elhízott gyerekek testsúly-csökkenését illetően, általában azok a terápiák voltak sikeresek, amelyekben a szülők aktív részvételét is megkívták. Emellett trendszerűen megfigyelhető volt, hogy kisebb, 8 évnél fiatalabb gyerekek esetében a hosszútávú eredmények sikeresebbek voltak, mint idősebb gyerekek esetében (55).

A már kialakult gyermekkori elhízás kezelése ma is elsősorban az életmód-változtatáson alapul a hosszútávú eredményességet illetően, melynek alappillérei a megfelelő táplálkozás, a fokozott fizikai aktivitás, valamint a pszichológiai vezetés. A legtöbb megfogalmazott irányelv szerint 95 testsúly-percentilis felett, valamint 85-94 testsúly-percentilis közötti gyerekeknek elhízással kapcsolatos szövődmény, pozitív családi anamnézis esetén tanácsos az elhízást

kezelését javasolni. Kisebb, 7 évnél fiatalabb gyerekek esetében még számolni kell a növekedésből adódó testsúly-kompenzációval, emiatt ebben a korcsoportban hasznosabb és eredményesebb módszer a testsúly megőrzése, mint a testsúly-csökkentése, viszont idősebb gyerekek esetében a felnőttekhez hasonlóan a testsúly-csökkentésre kell törekedni (56).

Fizikai aktivitásnak nevezünk minden olyan harántcsíkolt izmok általi mozgásformát, amely emeli a szervezet nyugalmi energia leadását. A fizikai aktivitást időtartammal, intenzitással, valamint frekvenciával jellemezhetjük, ezeket többnyire kérdőívek alapján lehet felmérni. A Harris-Benedict formula segítségével megbecsülhető különböző intenzitású fizikális aktivitásformák energiaigénye is (57). A különböző mozgásformák metabolikus ekvivalenssel (MET) is jellemezhetők, mely a nyugalmi alapanyag-csere mennyiségéhez viszonyítja a fizikai aktivitás során elhasznált energiamennyiséget. A fokozott fizikai aktivitás, főképp a rendszeres, hosszútávú aktivitás az elhízásban észlelt kóros metabolikus eltérések javulását eredményezheti, mint a trigliceridszint, inzulinrezisztencia csökkenését, a legtöbb vizsgálatban a HDL-C szint növekedését, valamint az összkoleszterol és LDL-C csökkenését (58). Bár ez utóbbit illetően eltérőek a hosszú távú eredmények, de nem szignifikáns csökkenés esetén is megfigyelhető az LDL nagyságának növekedése, így a kicsi, oxidációra hajlamos LDL partikulák arányának csökkenése, ami nagyban hozzájárul az atherosclerosis kialakulásához. Emellett megfigyelték a carotis intima media vastagság progressziójának csökkenését mind elhízott felnőttekben és gyerekekben, valamint a krónikus gyulladás markereinek, mint az IL-6, CRP szintjének csökkenését (58). A fokozott fizikai aktivitás javítja az elhízásban észlelt endoteliális diszfunkciót, melyet már gyermekkorban észlelni lehet (59).

Az amerikai gyermekgyógyászati ajánlások szerint a testsúly-csökkentés érdekében a diéta kevesebb energiát kell, hogy tartalmazzon, mint amennyi szükséges a testsúly fenntartásához, viszont nem lehet kevesebb, mint 1200 kcal naponta (60). Az Egyesült Királyságban az ajánlások a hangsúlyt főképp az energiabevitel-felhasználás közötti egyensúlyra helyezik. Habár nem definiálják a bevitel pontos mennyiségét, több ajánlás is egyetért abban, hogy a testsúly-csökkentéshez naponta 300-400 kcal-val kell csökkenteni azt bevitt energiamennyiséget, amelyet bizonyos formulák segítségével, pl. a Harris-Benedict, Owen-, Robertson-Reid formula (57) segítségével számítunk ki, mint naponta szükséges energiamennyiség (4). Az alapanyagcsere gyermekkorban a növekedés során folyamatos emelkedést mutat, fiúkban a nagyobb zsírmentes-

testtömeg aránya miatt ez nagyobb, mint a lányokban, majd a kor előrehaladtával folyamatos csökkenést mutat (61).

A diéta többnyire az alacsony zsír-, szénhidrát-, kalóriatartalmú, valamint a mediterrán diétát foglalja magába. Az életmódbeli változtatás, az étkezési szokások megváltoztatása a szülők aktív részvételét is megkívánja. Tanulmányok szerint pozitív hatással van a testsúly-csökkentésre a cukrozott italok fogyasztásának kerülése, több víz vagy zsírszegény tej fogyasztása, egészséges, rendszeres reggeli fogyasztása, legalább öt egész gyümölcs vagy zöldség elfogyasztása naponta, együttes családi étkezések és a gyorséttermek kerülése. Különböző technikák is hasznosak lehetnek, mint a víz ivása étkezés előtt, kisebb tányér használata, legalább húsz pernyi várakozás a második fogás feltalálása előtt, a tányéron lévő étel fele gyümölcs vagy zöldség legyen, desszertnek gyümölcs feltalálása (62). A legelterjedtebben használt és vizsgált diéták közé tartozik az alacsony szénhidrát-, valamint az alacsony zsírtartalmú diéta. Az alacsony szénhidráttartalmú diéta során számos pozitív metabolikus hatást figyeltek meg, mint az LDL-C, magas vérnyomás, triglicerid szintjének csökkenését, a HDL-C növekedését (63). Az alacsony zsírtartalmú diéták telített zsírokban és koleszterinben szegények, a bevitt energiamennyiség kevesebb, mint 30%-át javasolja telített zsírokban és 200 mg/nap alatti koleszterinmennyiséget (64). Fontos az alacsony glikémiás indexű szénhidrátok fogyasztását, ami a szervezetben elhúzódóbb, alacsonyabb csúcsú inzulinválaszt produkál. Több tanulmány is vizsgálta, hogy hatékonyság szempontjából melyik diétafajta az eredményesebb: az adatok sokszor ellentmondásosak, bizonyos vizsgálatok hatékonyabbnak találták az alacsony szénhidráttartalmú diétákat (65-67), míg más vizsgálatok nem találtak különbséget (68,69). A korábban hatékonyabbnak tartott alacsony zsírtartalmú diétát sem találták jobbnak hosszú távon (70).

Az elhízás gyógyszeres kezelésében többféle támadásponton ható gyógyszer is kifejlesztésre került, ezek egyrészt az étvágy csökkentésén, a szervezet metabolizmusának növelésén keresztül, valamint a bevitt táplálék felszívódásának gátlásán keresztül hatnak. A jelenleg egyetlen használatban lévő orlistat a felszívódás gátlásán keresztül hat, a hasnyálmirigy által termelt lipáz enzim gátlásán keresztül megakadályozza a zsírok emésztését, felszívódását. Mellékhatásként steatorrhéával, zsírban oldódó vitaminok (A, D, E, K) esetlegesen kialakuló hiányállapotaival kell számolni. Az elhízás elleni gyógyszerek másik támadáspontja az étvágy és a teltségérzet modulálása (71). A kannabinoid-receptor antagonisták csoportjába tartozó rimonabant csökkenti az étvágyat, perifériás hatásain keresztül pedig csökkenti az inzulinrezisztenciát (72), azonban

2009-ben a gyógyszer visszavonásra került, mivel növelte major depresszió és suicidum előfordulását (73). A gyógyszeres terápia másik csoportja a központi idegrendszeri neurotranszmitterek receptorait célozzák meg, melyek főképpen a dopaminerg, noradrenalinerg, valamint a szerotoninerg neurotranszmissziót modulálják és befolyásolják ezáltal az étvágyat, valamint a szervezet metabolikus aktivitását. A korábban használt sibutramin 2010-ben visszavonásra került, mivel a SCOUT tanulmányban (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) növelte a kardiovaszkuláris mortalitást (74).

Az elhízás sebészi kezelése, a bariátriai sebészeti beavatkozás, mint végső megoldás jöhet szóba a kezelési algoritmusban. Az amerikai ajánlások szerint fiatalok esetében 12 év alatti gyerek nem lehet műtéti alany, valamint azon 35-40 kg/m² közötti testtömeg-indexű serdülők ajánlhatók műtetre, akik súlyos komorbiditással bírnak és azon 40 kg/m² feletti testtömeg-indexű gyerekek, akiknek emellett akár enyhébb komorbiditásuk is van és ezt megelőzően az életmód-terápia, gyógyszeres terápia nem volt hatékony, nemi érettséget tekintve elérték a Tanner 4. vagy 5. stádiumot (75). A sebészeti eljárásokat nagyrészt három főbb csoportba lehet osztani, mint malabszorptív, restriktív, valamint ezen kettő kombinációját létrehozó eljárások. Magyarországon 18 év alatt nem javasolt sem a gyógyszeres, sem a sebészeti beavatkozás.

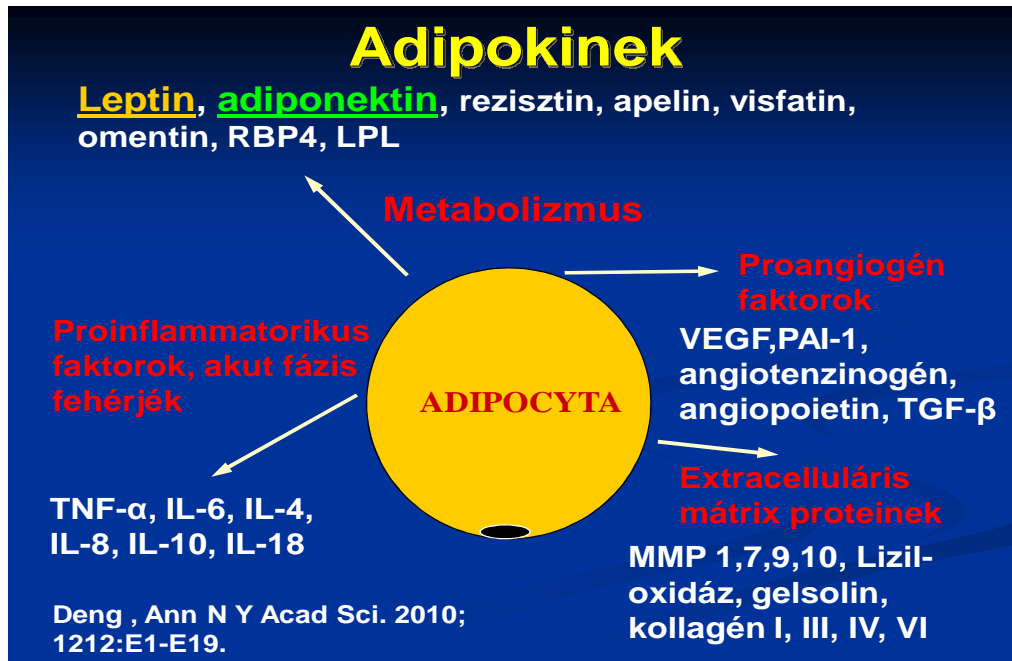
Az elhízás kezelésében elsődlegesen az életmód-változást kell felajánlani, ami a részletes felvilágosítást igényel a kezelőorvostól a diétát és fizikai aktivitást illetően, valamint a beteg részéről megfelelő együttműködést. A meghatározott célokat egyénileg kell kialakítani, valamint, hogy ezek a célok ne csak a testsúly-csökkenés mértékét foglalják magukba, hanem más metabolikus paramétert is, mint a hipertóniát, lipidértékeket vagy vércukor-értékeket.

2.2. Adipokinek

A zsírszövet passzív energiaraktározó szerepén kívül aktív hormontermelést is folytat, ezeket az autokrin, endokrin és parakrin funkcióval bíró molekulákat összefoglalóan adipokineknek nevezzük. Az adipokinek a szervezet számos folyamatában játszanak moduláló szerepet, így az immunrendszerben, a trombotikus folyamatokban, valamint az energia-homeosztázisban (**2. Ábra**). Adipokin „profilban” jelentős különbséget mutat a szubkután és a viscerális zsírszövet. A nagy tömegű viscerális zsírszövet egy állandó gyulladáshoz tartozó állapotot tart fenn a szervezetben, melyet jól tükröz az emelkedett CRP (C-reaktív protein) és IL-6 (interleukin-6) szint. Az elhízással szövődő gyakori metabolikus eltérések, mint a diabetes mellitus, diszlipidémia,

kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásában központi szerepet játszik az alacsony fokú, krónikus gyulladás kialakulása.

2. Ábra: Adipokinek termelődése és hatásaik



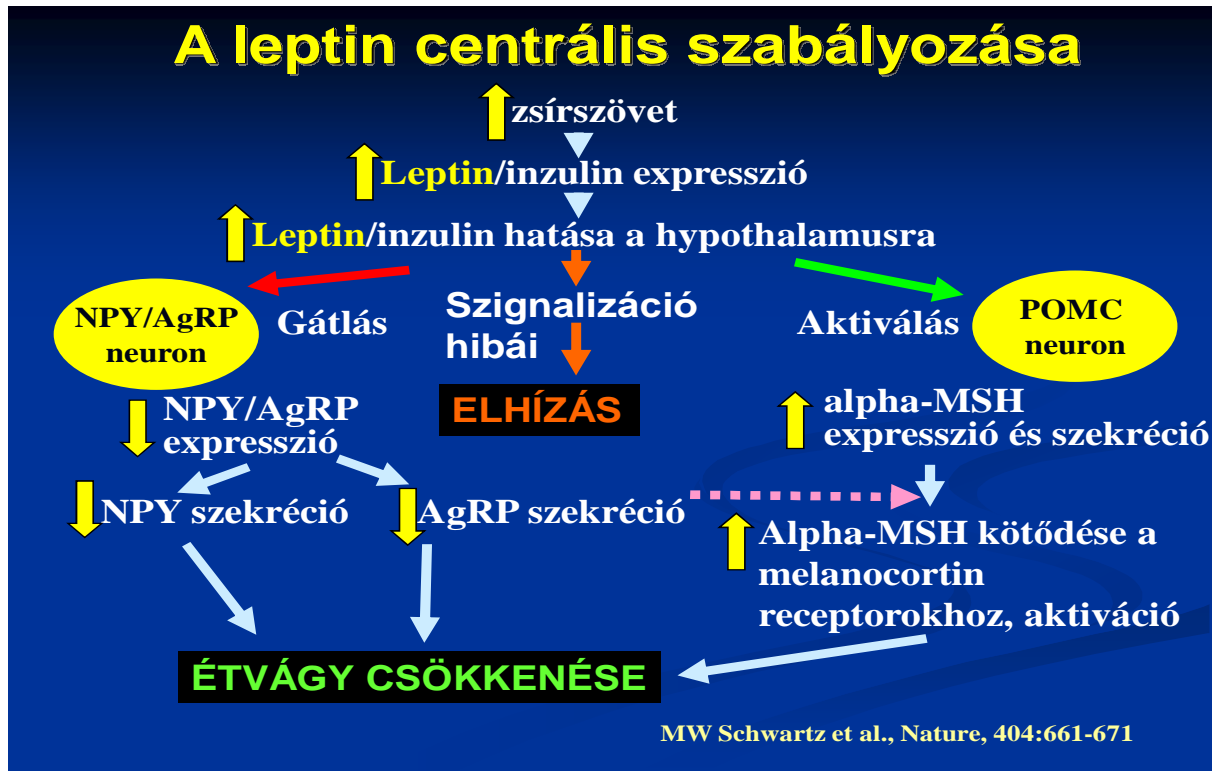
A viscerális zsírszövet gyulladást fenntartó állapotához többféle sejttípus is hozzájárul, nem csak a zsírsejtek, a patológias folyamat képe még nem teljes egészében tisztázott: a viscerális zsírszövetben károsodott funkciójú makrofágok felhalmozódását figyelték meg, valamint a fibroblasztok fokozott extracelluláris mátrixtermelését. A zsírsejtek és a makrofágok hozzájárulnak a proinflammatorikus citokinek kifejezett szekréciójához, a felhalmozódott extracelluláris mátrix pedig károsítja a zsírsejtek közötti interakciót, ezáltal is rontva a fiziológias működésüket. Elhízásban emelkedik a proinflammatorikus citokinek, mint a tumor nekrosis faktor alfa (TNF-alfa), IL-6, -18, leptin, rezisztin, angiopoietin-like protein 2, CC-chemokin ligand 2, retinol binding protein 4 szintje, valamint csökken az anti-inflammatorikus hatással bíró adiponektin szintje (16). A felszaporodott zsírszövet a citokinek metabolikus hatásain keresztül, a diszlipidémia, inzulin rezisztencia, hiperglikémia miatt atherogén potenciállal bír. A centrális elhízás, mint a viscerális zsírszövet kóros mértékű felszaporodása, szoros korrelációt mutat az inzulin rezisztencia, kettes típusú diabetes mellitus előfordulásával, valamint a kardiovaszkuláris morbiditási és mortalitási mutatókkal (42).

2.2.1. Leptin

A leptin egy 16 kDa molekulásúlyú proteinhormon („ob” gén, 7. kromoszóma), fő funkcióját a szervezet energia-homeosztázisában tölti be. A leptin elsősorban a zsírszövetben termelődik, de megfigyelhető expressziója a méhlepényben, a petefészekben, a gyomorban, a csontvelőben, a májban és a vázizomban (76). A zsírral telítődő adipociták fokozott mértékben expresszálják és szekretálják a véráramba a leptint, a zsírszövet expanziójával mennyisége nő, fő hatása az étvágy csökkentése, valamint az energia-leadás növelése a szervezetben, de emellett szerepet játszik az immunológiai szabályozásban és a nemi érésben is. A leptin expresszióját számos faktor befolyásolja, mint a szervezet energia-ellátottsága, a táplálékfelvétel és az abban szerepet játszó számos hormon, a nemi hormonok, valamint több gyulladáscitokin (16, 77). A leptin receptora (ob-R, „db”) az I. osztályú citokin-receptor családba tartozik, szignáltranszdukciója a STAT3/JAK2 útvonal aktiválásán és az AMPK útvonal gátlásán (adenozin-monofoszfát aktivált protein kináz) keresztül valósul meg, összesen ötféle alfajtája létezik (78), főképp a hipotalamusz táplálkozásért felelős részében, a nucleus arcuatusban, a dorsomedialis és a ventromedialis magvakban fejeződik ki nagyobb sűrűségben, de kisebb intenzitásban fellelhető más perifériás szövetben is, mint a zsírszövetben, a szív- és harántcsíkolt izomsejteken, a petefészekben, herékben, a méhlepényben, hasnyálmirigy béta-sejtjein, májsejtjeiben, tüdőben és a jejunumban. A központi idegrendszerben, a nucleus arcuatusban csökkenti a neuropeptid Y és az agouti related peptid szintjét, valamint növeli a pro-opiomelanokortin és így az alfa-melanokortin szintjét – ezek az elváltozások központilag mind az étvágy csökkentésének és az energiafelhasználás növelésének irányába hatnak a szimpatikus idegrendszer aktivitásának növelésén keresztül (79) (**3. Ábra**). A periférián az emelkedett leptinszint a barna zsírszövet termogenezisét képes növelni az UCP-1 (uncoupling protein) expressziójának fokozásán keresztül, a fehér zsírszövetben fokozza a lipolízist és a béta-oxidációt, de egyéb szövetekben is fokozza a zsírsavak oxidációját (79). A ritkán előforduló leptin-deficiencia kóros mértékű elhízással jár, a leptin pótlása viszont normalizálja a testsúlyt mind leptin-deficiens állatban és emberben (80). Ezzel szemben kórosan sovány egyéneknél, mint például anorexia nervosában szenvedőknél a leptin szintje szignifikánsan alacsonyabb a normál testsúlyúakhoz képest, de a testsúly növekedésével szignifikáns emelkedést mutat (81). A leptin szintje emelkedett elhízott felnőtteknél (82) és gyerekeknél (83), pozitív korrelációt mutat a zsírtömeggel, a testtömeg-

indexszel, valamint a metabolikus szindróma több faktorával, az LDL-C, trigliceridszinttel, a szisztolés vérnyomásértékkel, a CRP szinttel, negatív korrelációt mutat a HDL-C szinttel (82).

3. Ábra: A leptin centrális, központi idegrendszerben kifejtett hatásai



Az emelkedett leptinszint nem csak a megnövekedett zsírszövet mennyiségének köszönhető, hanem az elhízásban észlelt leptinrezisztenciának is. Habár a leptin-deficiens egyéneknél a leptin pótlása normalizálja a testtömeget, elhízott egyéneknél és állatokban magas koncentrációjú leptin adása sem csökkenti a táplálékbevitelt és a testsúlyt (84). A leptinrezisztencia kialakulásában egyrészt szerepet játszik a sejten belüli jelátviteli útvonallal blokkolása, mivel a folyamatosan magas leptinszint negatív feedback által gátolja önmaga hatását, ezenkívül az elhízásban észlelt állandó, alacsony fokú gyulladással is hozzájárul a jelátviteli út gátlásához mind centrálisan, mind perifériásan. Másfelől feltételezik, hogy centrálisan egy új egyensúlyi állapot alakul ki az étvágy és táplálékfelvétel vonatkozásában, aminek fenntartásához szintén egy magasabb leptinszint szükséges (84). Emellett a leptin szintje

a nap során diurnális változást is mutat: napközben alacsonyabb a szintje, míg este emelkedik a szintje, elhízott egyéneknél emellett ez a pulzatilitás kifejezetten csökken (85).

Az emelkedett leptinszint potenciálisan atherogén hatással rendelkezik: stimulálja az endotélsejtek endothelin-1 termelését (86), a vaszkuláris simaizomsejtek migrációját és proliferációját indukálja (87), stimulálja az inflammatorikus sejtek működését, növeli a proinflammatorikus citokinek expresszióját (88), növeli a reaktív oxigén-eredetű szabadgyök termelését humán endotélsejteken (89), fokozza a trombocita aggregációt, endoteliális diszfunkciót okoz (90,91). Elhízásban a leptinszint negatív korrelációt mutat az apolipoprotein AI és HDL-koleszterol szintekkel (92). Humán vizsgálatokban kimutatták, hogy a magas leptinszint összefüggésben van a koronáriaesemények, a stroke bekövetkezésének rizikójával és a carotis intima media vastagságával (93).

A leptin energia-háztartásban betöltött szerepén kívül nembeli eltérést is mutat, nőkben magasabb a szintje, amit az ösztrogén stimuláló, az androgének gátló hatásának tulajdonítanak, valamint a nők nagyobb zsírtömegének (94). Gyermekkorban ez a különbség a nemi érés során válik kifejezetté (95). A lányok másodlagos nemi érésekor a leptin szintje emelkedést mutat, ami feltételezi a leptin szerepét a nemi érés elindításában (96).

2.2.1.1. Életmód-változtatás, fizikai aktivitás hatása a leptinszintre

Több tanulmány is vizsgálta a fokozott fizikai aktivitás hatását a leptin szintjére vonatkozólag. Az egyszeri fokozott fizikai aktivitás hatását tanulmányozva egymásnak gyakran ellentmondásos eredményeket publikáltak, többnyire változatlan vagy kissé csökkenő leptinszinteket találtak (97-100). 14-16 éves fiatalokban szignifikáns emelkedést találtak egyszeri fokozott fizikai aktivitást követően, ezt a hemokoncentrációval hozták összefüggésbe (101), így az egyszeri fokozott fizikai aktivitásnak nincs szignifikáns szerepe a leptin szintjére, ezek a változások inkább a leptin cirkadián ritmusának és a hemokoncentrációnak tulajdoníthatók (102). Hatvan perces testedzést követően 24 órán belül nem találtak csökkenést a leptin szintjében, viszont 48 óra után szignifikáns csökkenés volt észlelhető (103,104). Nagyobb mértékű fizikai aktivitás esetén, mint maratoni futóknál, alacsonyabb leptin koncentrációt mértek (105).

Rövid távú, néhány hétig tartó testedzést követően a leptinszint általában csak a testszír-tömeg egyidejű csökkenése esetén mutatott szignifikánsan alacsonyabb értéket a testedzéseket követően (102). Kettes típusú diabeteses felnőtt férfiakat vizsgálva azt találták, hogy egy hónapos biciklis

testedzés diétával kombinálva szignifikáns testsúly-csökkenést és leptinszint-csökkenést eredményezett (106). Egy másik tanulmány ötven, kettős típusú diabetes mellitusban szenvedő, ülő életmódot folytató felnőttet vizsgált hat hetes diétával kombinált testedzés alatt, mely során a leptinszint szignifikáns csökkenését észlelték, viszont ennek mértéke független volt a testösszetétel és a testzsír-tömeg változásától, míg a csak diétát használó kontroll csoportnál nem mértek szignifikáns változást (107).

Elhízott gyerekek vizsgálata során négy hónapos fokozott fizikai aktivitást követően szignifikáns leptinszint csökkenést észleltek, ám a testedzés abbahagyása után a leptin szintje visszatért a kiindulási szintre, amiből Gutin és mtsai arra következtettek, hogy a leptin szintjét leginkább a szervezet energia-egyensúlya határozza meg (108). Középkorú elhízott férfiak egy évig tartó fokozott fizikai aktivitását és diétáját követően szintén szignifikáns leptinszint csökkenést mértek (109), más tanulmányok a csökkenést egyrészt a testzsír tömegétől függőnek, míg mások ettől függetlennek találták. Ezen eredmények alapján a legkifejezettebb csökkenést inzulinrezisztens állapotokban, kettős típusú diabetes mellitus vizsgálatokor, valamint kifejezett testsúly-csökkenés, testzsír-tömeg csökkenés mellett észlelték (102).

2.2.2. Adiponektin

Az adiponektin (AdipoQ, Acrp30, GBP28) egy 244 aminosavból álló, a komplement 1q családba tartozó adipokin, kizárólag a zsírszövetben termelődik. Knock-out egérmodellben az adiponektin gén ablációja nem okoz drámai eltérést normál diéta mellett, viszont magas kalóriájú étrend mellett súlyos inzulinrezisztencia alakul ki, valamint lipid-felhalmozódás figyelhető meg az izomsejtekben (111). Az adiponektin multimereket, többnyire trimer-dodekamereket alkotva kering a véráramban, kétféle receptora ismert: az AdipoR1 főképp a harántcsíkolt izomszövetben, az AdipoR2 mind a májban és a harántcsíkolt izomszövetben megtalálható. A periférián az adiponektin stimulálja a zsírsav oxidációját és a glükóz felvételét a harántcsíkolt izomszövetbe és a zsírszövetbe AMPK mediált útvonalon (111,112), csökkenti a májban a glükóz szintézisét (110), növeli a vázizomzatban az acil-CoA oxidáz és a mitokondriális szétkapcsoló fehérjék (UCP-2,-3) expresszióját (111). Az adiponektin emellett gátolja a makrofágok TNF- α szekrécióját az NF-kappaB aktivitásának csökkentésén keresztül, centrálisan a hipotalamuszban hatva növeli az étvágyat és csökkenti az energia-leadást (112). Az adiponektin elhízott egyedekben, valamint in vitro sejtenyészetben javította az

inzulinérzékenységet; modulálja a PPAR- α (peroxiszóma proliferátor aktivált receptor) expresszióját intracellulárisan, valamint aktiválja az AMPK útvonalat (111). Az adiponektin diurnális ingadozást mutat, elhízott egyének esetében ennek csökkenése vagy eltűnése figyelhető meg, de ez a testsúly csökkentésével reverzibilisnek bizonyult (113).

Az adiponektin szintje negatívan korrelál a test zsírtömegével, alacsonyabb értékek mérhetők elhízásban mind felnőtt (114), mind gyermekkorban (83), koronária betegségekben (115), hipertóniás betegekben (116), csökkent a szintje kettes típusú diabetes mellitusban (114,117). A csökkent szint háttérében az elhízásban észlelt krónikus gyulladást, a vizcerális zsírszövet felszaporodását teszik felelőssé, adipocita-tenyészetben a gyulladós citokinek gátolták az adiponektin expresszióját (77). Az adiponektin szintje nőkben magasabb, mint férfiakban, ez a különbség a nemi érés során válik kifejezetté a leptinhez hasonlóan. A nemi érés során észlelt csökkent adiponektin szintet a tesztoszteron és a dehidroepiandroszteron gátló hatásának tulajdonítják (118).

Az adiponektin az adipokinek többségével szemben antiatherogén hatással bír: pozitív korrelációt mutat az apolipoprotein AI (Apo AI) koncentrációval, így a májban termelődött HDL koncentrációjával is (119), növeli a koleszterol kiáramlását a makrofágokból (120), csökkenti a monociták endoteliális kitapadását (115), növeli az endotélium függő vazodilatációt (121), csökkenti a proinflammatorikus citokinek expresszióját (122).

2.2.2.1. Életmód-változtatás, fizikai aktivitás hatása az adiponektinszintre

A fokozott fizikai aktivitás és az adiponektin kapcsolatát több tanulmány is vizsgálta. Egyszeri fokozott fizikai aktivitás után nem találtak szignifikáns eltérést az adiponektin szintjében (123). Elhízott felnőttek 12 hetes fokozott fizikai aktivitása esetén nem észleltek változást szignifikáns testsúly-, leptin- és inzulinrezisztencia-csökkenés mellett (124). Elhízott serdülő gyerekek adiponektin szintjében sem találtak szignifikáns változást 12 hetes fokozott fizikai aktivitást követően az inzulinrezisztencia szignifikáns csökkenése mellett, bár ebben az esetben a testsúlyváltozás sem volt szignifikáns (125). 15 hétig tartó fokozott fizikai aktivitás diétával kombinált hatását vizsgálva súlyosan elhízott egyének esetében az adiponektin szintje szignifikánsan növekedett, míg a testsúly, leptin szintje szignifikánsan csökkent (126). Hasonló változást észleltek elhízott fiatal nők 7 hónapos testedzését követően (127). Középkorú, elhízott nők esetében két évig tartó, testedzés és mediterrán diéta együttes hatását vizsgáló tanulmány

során szignifikánsan csökkent a BMI, CRP és IL-6 szintje, valamint szignifikáns növekedést mutatott az adiponektin szintje (128). Idős, túlsúlyos férfiak esetében az adiponektin szintjének emelkedése csak az intenzív testedzés mellett volt megfigyelhető a BMI értékének a csökkenése is kifejezettebb volt a többi csoport értékéhez képest (129).

Ezen tanulmányok alapján úgy tűnik, hogy az adiponektin szintjének emelkedése folyamatos, két hónapot meghaladó, testsúly vagy testzsír-tömegcsökkenéssel járó edzést követően figyelhető meg (123).

2.3. Az atherosclerosis patogenezeise, az elhízás szerepe kialakulásában

Az atherosclerosis a szervezet nagy-közepes artériáit érinti, egy krónikus gyulladással állapotnak tekintett folyamat, mely során az artériák falában lipidek halmozódnak fel és ezáltal beszűkülnek, elzáródhatnak. Az atherosclerosis az egyik fő oka a kardiovaszkuláris megbetegedéseknek, mint a koronáriabetegség, a stroke, valamint a perifériás artériás betegség. Az érlumen-beszűkülés a makrofágokban felgyülemelő lipideknek, koleszterolnak, valamint az érfalban lévő simaizomsejtek proliferációjának köszönhető, míg az akut érrendszeri történések az ennek talaján képződő trombotikus folyamatoknak köszönhető. Az atherosclerosis kezdeti lépése, az úgynevezett zsíros csíkok („fatty streaks”) kialakulása már gyermekkorban észlelhető. A folyamat előrehaladtával a zsíros csíkok növekednek, plakkokká alakulnak, mely során a fokozatos lipid-felhalmozódás figyelhető meg az extracelluláris mátrix, habos sejtek („foam cells”), kollagén egyidejű felszaporodásával. Az akut vaszkuláris történéseket olyan sérülékeny plakkok megrepedése okozza, amelyek centrális, lipidből álló, gyulladással- nekrotikus magból és vékony fibrózus sapkából állnak (130).

Az atherosclerosis kialakulását tekintve több teória is létezik. Russel Ross teóriája szerint az atherosclerosis egy sérülésre adott válasz az érfalban: az endoteliális sérülésre adott válasz indítja el a folyamatot, ez a teória az endoteliális diszfunkciót tekinti a gyulladással a kiindulópontjának.(131). Az oxidációs hipotézis szerint az atherosclerosis kialakulásának központi lépése az LDL oxidatív módosulása, ami immunogén stimulusként hat a szervezetben (132,133). Az oxidált LDL-partikulák indítják el a makrofágok felhalmozódását az érfalban, amelyek az oxidált LDL-partikulákat fagocitózissal veszik fel. Ez a teória az oxidatív stresszt tartja első lépésnek az atherosclerosis kialakulásának folyamatában. Ha az oxidált LDL felhalmozódása folyamatos, a gyulladással folyamat krónikussá válik, folyamatos citokin-

termelődés figyelhető meg, a tunica médiából a simaizomsejtek az intimába vándorolnak, megindul proliferációjuk, így ezek mind a plakk kialakulásához vezetnek.

Az atherosclerosis kialakulásában számos rizikófaktort sikerült az elmúlt évtizedekben azonosítani. Főbb rizikófaktornak számít a diabetes mellitus, a dohányzás, a hipertonia, az életkor (nőkben ≥ 55 év, férfiakban ≥ 45 év), iszkémiás szívbetegség, érrendszeri megbetegedés az elsőfokú rokonokban 55 éves férfi vagy 65 éves női kor előtt, az elhízás, főképpen a viscerális típusú elhízás, a férfi nem, a diszlipidémia, mint az emelkedett LDL-koleszterol szint, az alacsony HDL-koleszterol szint (nőkben $\leq 1,3$ mmol/l, férfiakban $\leq 1,0$ mmol/l), az emelkedett trigliceridszint ($\geq 1,7$ mmol/l). Ezen rizikófaktorok atherosclerosisban betöltött szerepére elsődlegesen a Framingham-tanulmány során derült fény (134). Egyéb rizikófaktornak számít a fizikai inaktivitás, az atherogén étrend (a mediterrán étrend védő hatásának bizonyult az atherosclerosis szemben), a károsodott glükóz-tolerancia, a krónikus veseelégtelenség, a trombózishajlam, valamint a gyulladásos állapot, melynek egyik fő indikátora az emelkedett CRP érték.

Az elhízás és az atherosclerosis között szoros kapcsolat áll fenn (135). Az elhízás számos olyan patológiás elváltozással jár, mint a diszlipidémia, hipertonia, inzulinrezisztencia, melyek gyorsítják az atherosclerosis folyamatát. Bizonyított számos boncolási jegyzőkönyvből, hogy az atherosclerosis már születéskor kezdetét veszi. Hiperkoleszterinémias anyák magzataiban ki lehet mutatni a kórállapot kezdő lépéseit, az úgynevezett zsíros csíkok kialakulását az aortán (136), valamint szintén boncolási anyagból derült fény arra, hogy egészségesnek látszó, elhízott gyerekeknél is már kimutathatóak ezen kezdeti elváltozások (137). A Bogalusa Heart Study során szintén a kezdeti atherosclerosisra utaló jeleket észleltek fiatalokban, mint a carotis intima media vastagság növekedését, CT vizsgálattal igazolt kalcifikációt az aortában és a koronária erekben, melyek kialakulásában a fenti rizikófaktorok játszottak főszerepet (139).

2.3.1. A HDL szerepe az atherosclerosisban

Először a Framingham-tanulmány igazolta a csökkent HDL-szint és a kardiovaszkuláris események előfordulásának összefüggését. Szoros inverz kapcsolat áll fenn a HDL-szint és a koronária betegség előfordulása között, mivel 1 mg/dl HDL koleszterin szint emelkedése 2.5%-os csökkenést eredményez a koronária betegség rizikójában (134). Kardiovaszkuláris

rizikófaktornak számít nőkben az 1,3 mmol/l, férfiakban az 1,0 mmol/l alatti HDL-koleszterol érték. A HDL atherosclerosis szembeni védő hatása három főbb komponensnek tulajdonítható: a reverz koleszterol-transzportnak, antioxidáns hatásának és direkt endotél-hatásnak.

A HDL (high density lipoprotein) a szervezet lipoproteinjei közül a legdenzebb és méretre a legkisebb, apoAI és apoAII tartalmú lipoprotein, fő feladata a szervezetben a reverz koleszterol-transzport, azaz a koleszterol májba történő elszállítása az ezt lebontani nem képes perifériás sejtekből. (139). A HDL a májban és a vékonybélben termelődik korong alakú, lipideket alig tartalmazó, pre- β (elektroforetikus kép alapján), nascens HDL-ként, mely még főleg csak kétrétegű foszfolipidekből és AI apolipoproteinből áll (140). A perifériás sejtek a felesleges koleszteroltól a sejtmembránjukban található aktív ABC-transzporter segítségével válnak meg, amit a HDL vesz fel. A HDL alakját és összetételét több enzim is befolyásolja, mint a lecitin-koleszterol acil-transzferáz, a foszfolipid-transzfer protein és a koleszterol-észter transzfer protein, kapcsolatba lépve más apolipoprotein B tartalmú lipoproteinekkal. A HDL-ben felhalmozódó triglicerideket a hepatikus és endoteliális lipáz bontja le, az eliminációban a máj apoE-receptor általi vagy a szteroidhormonokat termelő szervek scavenger receptor-B1 általi szelektív HDL-felvétel játszik szerepet, míg a lipidmentes apoAI vesén keresztül ürülhet (141).

A HDL másik fontos antiatherogén hatása antioxidáns hatásában nyilvánul meg. Ebben a hatásban több HDL-hez kapcsolt faktor is szerepet játszik. Az egyik faktor a HDL-hez kapcsolt vérlemezke-aktiváló faktor-acetilhidroláz, melynek legfőbb funkciója a vérlemezke-aktiváló faktor hidrolízise, inaktiválása. Az atherogenezis szempontjából fontos funkciója, hogy hidrolizálja az oxidált lipideket (142), az enzim emelkedett szintje és aktivitása csökkenti az atheroscleroticus léziók kialakulásának esélyét. A HDL másik kapcsolt antioxidáns, antiatherogén enzime a humán paraoxonáz 1 enzim (PON1), melynek fő feladata a lipidperoxidok hidrolízise.

A diszlipidémia kezelésében másodlagos célként szerepel a csökkent HDL szint növelése az elsődleges LDL-koleszterol csökkentése mellett. A HDL-koleszterol szint növelése szempontjából elsődleges az életmód-változtatás, fokozott fizikai aktivitás, testsúly-csökkentés, a dohányzás elhagyása, a transz-zsírsavak csökkentése a táplálékban, omega-3 zsírsavak fokozott bevitele. Ezek sikertelensége esetén gyógyszeres terápiaként niacin vagy fibrát adható, melyek egyben trigliceridszint-csökkentő hatással is bírnak (143). Az életmód-változtatás, azaz a

fokozott fizikai aktivitás és diéta hatását vizsgálva a lipidprofil antiatherogén irányú elváltozása figyelhető meg: az LDL-koleszterol, összkoleszterol, trigliceridszintek szignifikáns csökkenése, valamint a HDL-koleszterol szintjének növekedése, bár az utóbbi tekintetében a fizikai aktivitás intenzitásától, idejétől, valamint az alkalmazott diétától függően eltérő eredményeket találtak elhízott gyerekek esetében (144-147). A fokozott fizikai aktivitás elhízottak esetében szignifikáns csökkenést eredményezett az oxidatív markerekben (148,149), valamint oxidált LDL-koleszterol szintjében (150).

2.4. Humán paraoxonáz-1 enzim (PON1) és antiatherogén tulajdonságai

A humán paraoxonáz-1 enzim (PON1) része a három tagból álló paraoxonáz gén-családnak (PON2 és PON3), mely a 7. kromoszómán helyezkedik el. A PON1 enzim elsődlegesen a májban szintetizálódik, majd a HDL-hez kötődik a véráramban. A PON1 aktivitásához és stabilitásához szintén szükséges a HDL-ben található apolipoprotein AI (151). Az enzim a paraoxon, az inszekticid parathion aktív metabolitjáról kapta a nevét, melyet képes hidrolizálni, az egyik legelső és legtöbbet tanulmányozott szubsztrátja az enzimnek. Bár az enzim fiziológiai szubsztrátja a mai napig ismeretlen, számos organofoszfátot képes hidrolizálni, mint a diazoxont, rovarirtó-szereket, ideggázokat, mint a szarint és a szománt. Észteráz-aktivitása mellett az enzim rendelkezik laktonáz-aktivitással, így különböző gyógyszereket (pl. plurifloxacin), endogén molekulákat (arachidonsav lakton metabolitjai, homocisztein-tiolakton) és az N-acetil-homoszerin laktonokat képes hidrolizálni, melyek jelző molekulaként szolgálnak patogén baktériumok, mint pl. a *Pseudomonas Aeruginosa* számára (152). Emellett hidrolizálja az aromás acetyl-észtereket, mint a fenilacetátot, amit szintén gyakran használnak a PON1 enzimaktivitásának mérésére (152,153). A PON2 enzim csaknem minden emberi szövetben expresszálódik, leginkább a májban, a tüdőben, a placentában, a szívben és a belekben. Ez egy sejthez kötött, sejtmembránban elhelyezkedő enzim, funkcióját, szerepét tekintve jelenleg még kevesebb biztos ismert erről az enzimről, valószínűleg intracelluláris antioxidáns szerepet tölt be, különböző izoformái összefüggést mutatnak a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel (154). A PON3 enzim elsődlegesen a májban expresszálódik és a HDL apoAI lipoproteinjéhez kapcsolódik. A PON1-től eltérően nem bontja a paraoxont és alacsony arilészteráz aktivitással bír, viszont nagyobb hatékonysággal bontja a laktonokat. A PON3 elhelyezkedését, termelési helyét, funkcióját tekintve hasonló a PON1 enzimhez, hasonlóan képes megakadályozni az LDL-

partikula in vitro oxidációját, így valószínűleg hasonló szerepet tölt be az atherosclerosis elleni védelemben, mint a PON1. Magasabb laktonáz aktivitása emellett részt vesz bizonyos gyógyszerek metabolizmusában, mint például különböző statinokéban, spironolaktonokéban (154).

Az enzimen két kalciumkötő hely található, az egyik az enzim stabilitásához, a másik a hidrolitikus aktivitáshoz szükséges, az EDTA gátolja az enzim aktivitását a paraoxon és a fenilacetáttal szemben, viszont nem befolyásolja az enzim LDL lipidperoxidok hidrolízisének észlelt aktivitást (155). Ezáltal feltételezhető, hogy az enzim eltérő aktív helyekkel rendelkezik különböző szubsztrátok irányában (156). Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a PON1 képes gátolni a lipidperoxidok képződését a szervezetben (157). Az enzim fiziológias szubsztrátjáról a mai napig feltételezések vannak, különböző kutatócsoportok gyanítják, hogy ez a szubsztrát lehet az oxidált 1-palmitoil-2-arachidonil-sn-glicero-3-foszfotilkolin, a koleszterol-lineolát-hidroperoxid, valamint az oxidált linolénsav (158). Mivel a fiziológias szubsztrát ismeretlen, emiatt az enzim aktivitását legtöbbször paraoxon és fenilacetát szubsztráttal mérik. A fenilacetát hidrolízisekor észlelt aktivitás emellett jól korrelál az enzim termelt mennyiségével, a szérumban mérhető koncentrációjával is (159).

A PON1 szerepet játszik az LDL és a HDL oxidációjának megelőzésében a lipidperoxidok hidrolízisének keresztül, ezáltal az atherosclerosis kialakulásának megakadályozásában (160). Állatkísérletben, PON1-knock out egerekben fokozott atherosclerost (161), míg a PON1 enzimet fokozott mértékben termelő egerekben csökkent mértékű atherosclerost észleltek (162). Humán vizsgálatok közül a legmeggyőzőbb eredményt a Caerphylli Prospective Study szolgáltatta, amiben 1353 egyént követtek 15 éven keresztül és azt találták, hogy a PON1 csökkent paraoxonáz aktivitása független rizikófaktort jelent a koronária betegség kialakulásában (163). Hasonló eredményre jutottak 1399 beteg négy éves utánkövetésekor (164), csökkent PON1 aktivitást találtak más atherosclerosisra hajlamos betegcsoportokban is, így a diabetes mellitusban (142) és krónikus vesebetegségben szenvedőkben (165). Felnőttkori elhízásban nem csak a PON1 enzim szérumszintje, hanem aktivitása is csökkenést mutat alacsonyabb HDL-C szintek mellett (167). A csökkent PON1 aktivitás szerepe számos betegséggel kapcsolatban is felmerült, mint a Parkinson-kórral, Alzheimer-demenciával, szisztémás lupus erythematosusszal, Crohn-betegséggel, sarcoidosiszal, különböző daganatos megbetegedésekkel (167).

A PON1 antioxidáns hatása révén megakadályozza az oxidált LDL-partikulák kialakulását és felhalmozódását a makrofágokban, így az atheroscleroticus léziók kialakulását in vitro és in vivo is (168). Emellett a PON1 képes a sejtmembránokban található foszfolipidekben az oxidált zsírsavláncokat is hidrolizálni. Antioxidáns szerepe a HDL antioxidáns védelmében is megnyilvánul. A HDL-hez kötött PON1 képes lizofoszfatidilkolin termelésére, ami gátló hatást fejt ki a koleszterol-bioszintézisre, fokozza a HDL makrofágokhoz való kötődését, valamint a sejtekből történő koleszterol-effluxot (158).

A PON1 enzim nagy egyénekenkénti aktivitásbeli különbséget mutat, ezért egyrészt a PON1 génjének polimorfizmusai, másrészt különböző környezeti faktorok a felelősek. A PON1 enzimnek számos polimorfizmusa ismert az enzimfehérjét kódoló részen, valamint a promoter-régióban, viszont nagymértékben befolyásoló hatással két polimorfizmusa bír, a kódoló régióban a 192. és az 55. pozíció mutációja. A 192-es pozícióban glutamin (Q) vagy arginin (R), míg az 55-ösben leucin (L) vagy methionin (M) található. A PON1 192 arginin(R) és 55 leucin(L) esetében a PON1 enzim aktivitása magasabb (167,169). A paraoxonáz LDL oxidáció ellen védő kapacitása ellentéte a paraoxonáz hidrolitikus aktivitásának, mivel a 192-es glutamin(Q) és az 55-ös methionin (M) rendelkezik a nagyobb védő hatással (156). Számos tanulmány vizsgálta a PON1 polimorfizmusok és koronáriabetegség rizikója közötti összefüggést. Mackness és mtsai azt találták, hogy a 192-es R allél és a koronária betegség jelenléte között szignifikáns korreláció áll fenn, valamint hogy a Q allél nagyobb védőhatást fejt ki a koronária betegséggel szemben, mint az R allél (170,171). Ezzel szemben negyvenhárom, a PON1 genotípus és kardiovaszkuláris rizikó összefüggését vizsgáló tanulmány meta-analízise során nem találtak szoros összefüggést (172). Más vizsgálatok szerint a PON1 koncentráció és aktivitás jobb előrejelzője a kardiovaszkuláris rizikónak, mint a PON1 genotípus-meghatározása (173,174). A kódoló régió két fontos polimorfizmusa mellett szignifikáns hatással van a promoter régió C-108T/C polimorfizmusa a PON1 termelt mennyiségére, a C-108C allél magasabb szérumszintet eredményez, mint a C-108T allél jelenléte (175).

A genetikai tényezőkön kívül számos környezeti faktor is befolyásolja a PON1 enzim mennyiségét és aktivitását. Az életkor függvényében is észleltek változást: születés előtt alacsony aktivitás észlelhető, ami fokozatosan növekszik az első két életévben, majd az életkor előrehaladtával folyamatos csökkenés figyelhető meg (176). A gyógyszerek közül számos képes befolyásolni az enzimet, így emelik az enzim aktivitását a sztatinok (177,178), a fibrátok (153), a

PPAR- γ agonista roziglitazon, a glibenclamid, a glimepirid, valamint a szalicilátok, melyeket egyébként a PON1 képes hidrolizálni (153). A táplálékkal bevitt polifenolok, mint a vörösbortban található quercetin és a katechin, a gránátalmában található polifenolok (176), valamint az olívaolaj és az omega-3 zsírsavak fokozott fogyasztása szintén emeli a humán PON1 aktivitását (176). A mértékletes alkoholfogyasztás növeli az aktivitást a májban a PON1 mRNS átíródásának fokozása által, míg alkoholistáknál az aktivitás szignifikáns csökkenést észlelték (179). A dohányzás csökkenti a PON1 aktivitását, melynek háttérében a fokozott oxidatív stressz áll, a dohányzók LDL-partikulái érzékenyebbek az oxidatív behatásokra (180).

2.4.1. Életmód-változtatás hatása a PON1 aktivitásra

A rendszeres fokozott fizikai aktivitás csökkenti a testsúlyt, az inzulinrezisztenciát, valamint növeli a HDL-C szintjét és csökkenti a VLDL-C és triglicerid szintjét. Egyszeri fokozott fizikai aktivitás esetén az oxidatív stressz átmeneti fokozódását lehet megfigyelni, az LDL-partikulák fokozott oxidációját, állatkísérletben pedig a PON1 aktivitásának csökkenését észlelték (181). Félmártoni és maraton futást követően nem észleltek szignifikáns változást egészséges egyének PON1 aktivitásában (182), míg egyszeri edzés után szignifikáns csökkenést találtak (183). Az LDL-partikulák a fokozott fizikai aktivitást végzőkben szignifikánsan nagyobb ellenállást mutattak az oxidatív stresszel szemben, mint az ülő életmódot folytató egyéneknél (184). A regulárisan végzett fokozott fizikai aktivitás PON1 aktivitására és szintjére vonatkozó tanulmányok gyakran ellentmondásosak a nemzetközi irodalomban: a fizikailag aktív PON1 paraoxonáz aktivitása szignifikánsan nagyobb, lipidperoxid koncentrációjuk pedig alacsonyabb volt az ülő életmódot folytató egyének értékeihez képest, míg dohányzó egyéneknél a fokozott fizikai aktivitás hatására eltűnt a dohányzás PON1 aktivitást csökkentő negatív hatása (180,185). Szignifikánsan nagyobb arilészteráz aktivitást mértek fizikailag aktív egyének esetében (186). Ischaemiás szívbetegek tizenkét hetes aerob tréning programját követően szignifikáns PON1 paraoxonáz aktivitásemelkedést észleltek (187). Habár egyik tanulmány sem vizsgálta a PON1 aktivitásemelkedés háttérében álló közvetlen okokat, valószínűsíthető, hogy az állandó fokozott fizikai aktivitás stimulálja a szervezet endogén antioxidáns rendszerét (186), így csökken az oxidatív stressz általi enzimaktiváció. Ezzel szemben más vizsgálatok nem igazolták ezt a hipotézist: nem észleltek szignifikáns változást a PON1 arilészteráz aktivitásában ischaemiás szívbetegek hasonlóan tizenkét hetes rehabilitációs tréningje után (188), valamint három hetes

fokozott fizikai aktivitás és diéta hatását vizsgálva sem észleltek emelkedést a PON1 aktivitásában vagy szintjében elhízott felnőttek esetében, bár szignifikáns csökkenést észleltek mind az LDL-koleszterol és a lipidperoxidok szintjében. Egy másik vizsgálat során tíz hetes tréning nem befolyásolta a PON1 szérumszintjét, viszont szignifikánsan emelkedett a PON1 arilészteráz aktivitása (189,190).

2.5. Az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) endoteliális diszfunkcióban betöltött szerepe, változásai elhízásban

Az atherosclerosis egyik fontos kezdeti lépése az endoteliális diszfunkció kialakulása, amely leginkább az eret befolyásoló vagy abban termelődő vazokonstriktor és vazodilatáló anyagok megbomlott egyensúlyára vezethető vissza. Az acetilkolin mediálta vazodilatációhoz ép endotélium megléte szükséges (191), ami nitrogén-monoxid (NO) termelése által érfali simaizom-relaxációt, vazodilatációt okoz. A NO az endotéliumban termelődik az endoteliális NO-szintáz (eNOS) hatására, miközben L-argininből L-citrullin képződik. A termelődést az érfali nyíróerők növekedése vagy különböző szignálmolekulák váltják ki, mint a bradikinin, vaszkuláris endoteliális faktor vagy az adenozin. Az endotéliumban termelődő NO átdiffundálva a szomszédos érfali simaizomsejtekbe aktiválja a szolubilis guanilat-cikláz, ami ciklikus guanil-monofoszfát mediálta érfali relaxációhoz vezet. Endoteliális diszfunkció során a NO hatásának elmaradása figyelhető meg más vazokonstriktor anyagok fokozott termelődése mellett. A NO hatásának csökkenése egyrészt a csökkent termelődésnek, másrészt a képződött aktív NO fokozott befogásának és az eNOS működésének módosulásának tulajdonítható, amiben a felszaporodott reaktív oxigéngyökök (ROS), főképpen a szuperoxid-anionok ($\bullet\text{O}_2$) játszanak főszerepet (192).

Az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) a szervezetben normálisan is jelen lévő aminosav származék, ami metabolikus mellékterméke a módosított proteinek lebomlásának, mint metilált L-arginin származék. Az L-argininnel való szerkezeti hasonlóság miatt az ADMA endogén kompetitív inhibitora az eNOS enzimnek, így nagyobb mennyiségben képes gátolni az enzim NO-termelését. Az ADMA eliminációja egyrészt a vizelettel történő ürülésen, másrészt a dimetilarginin-dimetilaminohidroláz általi bontáson keresztül történik. Számos humán vizsgálatban az ADMA emelkedett szintje szoros összefüggést mutatott a kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással, emelkedett szintet mértek hemodializált és többszervi elégtelen

betegekben, valamint szívinfarktuson átesett betegekben; az emelkedett ADMA-szint rizikótényezőnek bizonyult több kardiovaszkuláris szempontból veszélyeztetett betegcsoportban, mint a diabeteses, perifériás érbeteg, krónikus szívelégtelen betegekben (192). Elhízott felnőttekben és gyerekekben szignifikánsan nagyobb ADMA szinteket észleltek (193,194), míg fokozott fizikai aktivitás mellett metabolikus szindrómában az emelkedett ADMA-szintek szignifikáns csökkenését észlelték felnőttekben (193).

Mint a vaszkuláris inflammáció egyik markere, az E-selectin szintek szintén emelkedettek elhízott gyerekekben. Az életmódbeli változtatás szignifikánsan csökkentette az E-selectin szintjét elhízott felnőttekben és gyerekekben az oxidatív markerek párhuzamos csökkenése mellett (148,149).

III. CÉLKITÚZÉSEK

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

Korábbi tanulmányok csökkent adiponektin- és emelkedett leptinszintet találtak mind gyermekkori és felnőttkori elhízásban (83,114-116). Emellett a szérumban antioxidáns kapacitásának csökkenését észlelték (195) gyermekkori elhízásban, valamint a PON1 aktivitás csökkenését elhízott felnőttekben (166), míg gyermekkori elhízásban nem vizsgálták a PON1 enzim aktivitásának a változását.

Felnőttkori elhízásban a PON1 aktivitás a szérumban leptin- és adiponektinszinttel pozitív korrelációt mutatott (196,197). Ennek a háttérben számos mechanizmust feltételeznek, ami magyarázhatja az adipokinek szintjének az összefüggését a PON1 aktivitásával. Állatkísérletben leptinkezelés hatására a PON1 aktivitásának a csökkenését figyelték meg (91), ami több tényezőnek is köszönhető: egyrészt a leptin, mint hidrofób fehérje, kötődhet a HDL-partikulához, így direkt gátolhatja a szintén HDL-hez kapcsolódó PON1 enzimet, habár ezt *in vitro* tanulmányok nem erősítették meg. Másrészt ismert, hogy az emelkedett leptinszint fokozza az oxidatív stresszt (198,199) a reaktív oxigénradikálok (91), valamint a gyulladáscsökkentő citokinek és más akut fázis fehérjék termelésének fokozásán keresztül, amelyek gátolják a PON1 májbeli szintézisét (200). Emellett a leptin fokozza a szérumban amyloid A protein szintézisét, amely a HDL partikulába épülve helyettesítheti az apolipoprotein A1-et, ami a PON1 szerkezetének stabilizálásában játszik szerepet (201), valamint módosíthatja a HDL lipid-összetételét (179). *In vivo* is megfigyelték a leptin, HDL és apo-A1 inverz kapcsolatát humán mintákban (92). Az adiponektin antiatherogén hatással bír, mivel fokozza a reverz koleszterol-transzportot, valamint az apo-A1 mediált koleszterol-kiáramlást a sejtekből a HDL partikulák termelésének fokozásán keresztül (119,120).

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

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

Tanulmányunk másik részében arra kerestük a választ, hogy gyermekkorban a feltételezhetően alacsonyabb PON1 aktivitás mutat-e emelkedést kétételes életmód-váltást követően, ezt gyermekkori elhízásban korábban még nem vizsgálták. Korábbi vizsgálatok szignifikáns leptinszint-csökkenést és adiponektinszint-növekedést találtak hosszabb távú, a testzsír-tömeg szignifikáns csökkenésével is járó életmód-változás mellett (102,123,202). Az E-selectin és ADMA-szintek meghatározásával indirekt módon az endoteliális diszfunkció változását mértük, ami szorosan korrelál az oxidatív stressz mértékével. Robert és mtsai (149) szintén kétételes életmód-változást követően szignifikáns csökkenést találtak elhízott gyerekek E-selectin szintjeiben, míg korábban nem vizsgálták gyermekkori elhízásban az életmód-változás hatását az ADMA-szintekre vonatkozólag.

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

IV. MÓDSZEREK

4.1. Betegek

A gyermekkori elhízás PON1 aktivitására, leptin-, adiponektinszintekre gyakorolt hatásának vizsgálatát 59 kaukázusi, túlsúlyos (obez csoport: OB; átlagéletkor: $11,95 \pm 1,61$ év; 25 lány, 34 fiú) és 51 normál testsúlyú gyerek (kontroll csoport, C; átlagéletkor: $12,00 \pm 3,91$ év; 22 lány, 29 fiú) bevonásával végeztük. Vizsgálatunk másik részében az életmódváltás hatását vizsgáltuk a PON1 aktivitásra, adipokin, E-selectin és ADMA-szintekre vonatkozólag, ebben a vizsgálatban 23 túlsúlyos gyerek (átlagéletkor: $11,57 \pm 1,78$ év; 8 lány, 15 fiú) vett részt.

Az elhízás meghatározásához a magyar gyerekekre vonatkoztatott testsúly-percentilis táblázatot használtuk, a 90. percentilis felettieket soroltuk a túlsúlyos-elhízott, csoportba (OB: $95,08 \pm 3,53\%$ vs. C: $64,10 \pm 8,36\%$). A vizsgálatban részt vett túlsúlyos és normál testsúlyú gyerekek egyike sem részesült gyógyszeres terápiában, valamint egyikük sem szenvedett krónikus megbetegedésben, diabetes mellitusban, endokrinológiai megbetegedésben, örökletes megbetegedésben, autoimmun vagy más szisztémás gyulladással járó megbetegedésben, tumoros megbetegedésben. A normál testsúlyú gyerekek a hajdúböszörményi 3. számú gyermekorvosi praxis normál testsúlyú, egészséges gyermekeiből kerültek ki a szülők és a gyermekek önkéntes beleegyezése mellett illesztve a túlsúlyos csoport nemi eloszlásához és életkorához. Részletes anamnézis felvétel történt a családi anamnézist, korábbi megbetegedéseket illetően, komplett fizikális vizsgálat történt a bevonáskor az antropometriai paraméterek mérésével együtt. A vizsgálatban résztvevők nemi érettségének a meghatározását a Tanner szerinti beosztás alapján végeztük, ami szerint I-IV stádiumba tartoztak.

4.2. Életmód-tábor

A túlsúlyos gyerekek egy csoportja kéthetes életmód-táborban vett részt, mely során fokozott fizikai aktivitást és diétát alkalmaztunk a testsúly-csökkentés érdekében. A fokozott fizikai aktivitás másnaponta 500 méter futásból (13 MET óra), 1000 méter úszásból (8 MET óra), napi 2,5 km gyaloglásból (3 MET óra), valamint napi kétszer fél órányi labdajátékból (7 MET óra) állt, naponta összesen kb. 3,5-4,5 órát töltöttek az előbb említett gyakorlatokkal, melyet egy testneveléstanár utasításai és tervei alapján állítottunk össze. A gyerekek

étkeztetésének megtervezésében egy dietetikus nyújtott segítséget: napi ötszöri étkezés során a gyerekek 1200-1500 kcal-nyi táplálékot fogyasztottak el kortól függően, az ételek minőségileg 25-30% zsírt, 20-25% fehérjét és 50-55% szénhidrátot tartalmaztak magas rosttartalom mellett. A vizsgálat alatt nem használtunk egyéb testsúlycsökkentő gyógyszert vagy terápiát.

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

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

4.3. Vérminták vétele

Éjszakai éhezést követően reggel 08:00 és 10:00 között történtek a mintavételek 10 ml vénás vér levételével. Vérkép, vörösvérsejt-süllyedés, májenzim, urea, kreatinin, kreatin-kináz, bilirubin, szérum glükóz, összkoleszterol, HDL-C, LDL-C, triglicerid-, inzulinszint meghatározása történt. A szérummintákat a leptin-, adiponektin- és PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitás meghatározásukig -70°C-on tároltuk.

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

A szérum leptin (BioVendor Laboratory Medicine, Inc.; Csehország), adiponektin (R&D Systems, Inc., USA) és E-selectin (R&D Systems, Inc., USA) szintek mérése szendvics-ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) módszerrel történt. Az ADMA-szintek mérése kompetitív enzim immunoassay módszerrel történt (DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Germany).

PON1 paraoxonáz aktivitásának mérése spektrofotometriás módszerrel történt paraoxon szubsztrát felhasználásával (O,O-dietil-O-p-nitrofenilfoszfát, Sigma), a keletkező 4-nitrofenol képződésével járó abszorbancia növekedést 412 nm-en mértük (203): 50 µl szérumot adtunk 1 ml 2 mmol/l CaCl₂-ot és 5,5 mmol/l paraoxont tartalmazó Tris/HCl puffer-oldathoz (100 mmol/l, pH 8,0), majd az aktivitást 25 °C-on mértük a 4-nitrofenol termelődésén keresztül 412 nm-es

hullámhosszon Hewlett–Packard 8453 UV–Visible spektrofotométer segítségével. Az enzimaktivitást $17.100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ moláris extinkciós koefficiens segítségével számoltuk. A fenti módszerrel egy unit paraoxonáz aktivitás 1 nmol 4-nitrofenol képződését jelenti percenként.

A PON1 arilészteráz aktivitást szintén spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg: 1 mM fenilacetátot tartalmazó 20 mM Tris/HCl (pH 8,0) oldathoz adva a szérummintát 270 nm-en mértük spektrofotometriásan az abszorbancia-növekedést a fenti módszerhez hasonlóan (204), vak mintával korrigáltuk a fenilacetát spontán hidrolízisét. Az enzimaktivitást $1310 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ moláris extinkciós koefficienssel határoztuk meg. Egy unit PON1 arilészteráz aktivitás 1 mmol fenilacetát hidrolízisét jelenti percenként.

A szérum koleszterol- és trigliceridszintek mérése enzimatikus, kolorimetriás módszerrel (GPO-PAP, Modular P-800 Analyzer, Roche/Hitachi), a HDL-C szintek meghatározása homogén, enzimatikus kolorimetriás módszerrel történt (Roche HDL-C plus 3rd generation). Az LDL-C szintek meghatározása indirekt módon, a Friedewald-egyenlet segítségével történt (205) (trigliceridszint < 4,5 mmol/l).

A szérum inzulinszintek mérése radioimmunoassay módszerrel történt (MP Biomedicas, Orangeburg, NY), a HOMA (homeostasis model assessment) értékeket alábbi egyenlet szerint számítottuk: éhomi inzulinszint x éhomi glükózsztint / 22,5 (206).

4.5. Statisztikai módszerek

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

V. EREDMÉNYEK

5.1. Túlsúlyos és normál testsúlyú gyerekek vizsgált paramétereinek összehasonlítása

5.1.1. Antropometriai és klinikai paraméterek a túlsúlyos és normál testsúlyú gyerekekben

A vizsgálatban részt vett túlsúlyos és normál testsúlyú gyerekek antropometriai paramétereit az I. Táblázat foglalja össze.

I. Táblázat. Klinikai és antropometriai paraméterek a túlsúlyos és normál testsúlyú gyerekekben. Normál eloszlás esetén a paraméterek átlag \pm SD, nem normál eloszlás esetén (*) középértékkel (alsó/felső kvartilis) megjelenítve.

	Kontroll (n=51)	Túlsúlyos csoport (n=59)	p
Fiú/lány arány	29/22	34/25	
Kor (év)	12,00 \pm 3,91	11,95 \pm 1,61	nem szignifikáns (n.s.)
Testmagasság (cm)	151,98 \pm 11,90	155,09 \pm 11,63	n.s.
Testsúly (kg)	43,24 \pm 6,53	68,75 \pm 17,23	p<0,0001
Testzsír-százalék (%)	18,02 \pm 1,98	34,78 \pm 9,05	p<0,0001
Testtömeg-index (kg/m ²)	20,65 \pm 1,97	28,23 \pm 4,33	p<0,0001
BMIA (percentilis)	64,10 \pm 8,36	95,08 \pm 3,53	p<0,0001
Haskörfogat (cm)	64,57 \pm 6,48	90,83 \pm 10,94	p<0,0001
Leptin (ng/ml) *	4,62(2,52/17,6)	37,05(24,33/53,87)	p<0,0001
Adiponektin (μg/ml) *	11,51(8,84/14,49)	7,56(5,69/12,06)	p<0,001
PON1 paraoxonáz akt. (U/l) *	99,42(83,33/152,05)	84,80(64,33/144,74)	p<0,05
PON1 arilészteráz akt. (U/l) *	115,20(93,70/126,00)	94,40(82,20/108,70)	p<0,01
Éhomi glükóz (mmol/l)	4,78 \pm 0,65	4,89 \pm 0,40	n.s.
Éhomi inzulinszint (mU/l)	5,98 \pm 2,36	38,09 \pm 16,67	p<0,0001
HOMA-IR	1,17 \pm 0,44	8,40 \pm 3,64	p<0,0001
Triglicerid (mmol/l)	1,06 \pm 0,61	1,30 \pm 0,56	n.s.
Összkoleszterol (mmol/l)	4,07 \pm 0,52	4,30 \pm 0,88	n.s.
LDL-koleszterol (mmol/l)	2,50 \pm 0,68	2,61 \pm 0,78	n.s.
HDL-koleszterol (mmol/l)	1,27 \pm 0,28	1,12 \pm 0,26	p<0,05
Szisztolés vérnyomás(Hgmm)	110,84 \pm 8,96	114,63 \pm 16,88	n.s.
Diasztolés vérnyomás(Hgmm)	76,02 \pm 8,62	80,57 \pm 15,75	n.s.

A túlsúlyos és normál testsúlyú csoport átlagéletkorában, nemi eloszlásában, nemi fejlettségében nem volt szignifikáns eltérés. A túlsúlyos gyerekek HDL-C szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest (OB: $1,12 \pm 0,26$ mmol/l vs. C: $1,27 \pm 0,28$ mmol/l, $p < 0,05$), míg az összkoleszterol-, triglicerid- és éhomi glükózsintjük nem volt szignifikánsan magasabb. A túlsúlyos gyerekekben emellett szignifikánsan magasabb éhomi inzulinszintet (OB: $38,09 \pm 16,67$ mU/l vs. C: $5,98 \pm 2,36$ mU/l, $p < 0,0001$), inzulinrezisztenciát, azaz HOMA-IR értéket észleltünk (OB: $8,40 \pm 3,64$ vs. C: $1,17 \pm 0,44$, $p < 0,0001$). A túlsúlyos gyerekek körében az IDF ajánlás értékei szerint 5 gyereknek volt magasabb LDL-C szintje ($\geq 3,4$ mmol/l), 17 gyereknek alacsonyabb HDL-C szintje ($\leq 1,0$ mmol/l), valamint 10 gyereknek magasabb trigliceridszintje ($\geq 1,7$ mmol/l). A vizsgálatban részt vevő gyerekek éhomi glükózsintje egyik esetben sem haladta meg az 5,6 mmol/l értéket.

5.1.2. A PON1 aktivitások és adipokinszintek gyermekkori elhízásban

A PON1 enzim aktivitását kétféle szubsztrát felhasználásával mértük: paraoxonnal határoztuk meg az enzim paraoxonáz aktivitását, valamint fenilacetáttal az arilészteráz aktivitását, mely szoros korrelációt mutat a PON1 enzim termelt mennyiségével. A túlsúlyos gyerekek csoportjában szignifikánsan alacsonyabb volt mind a PON1 paraoxonáz, mind a PON1 arilészteráz aktivitás (PON1 arilészteráz aktivitás OB: $94,40(82,20/108,70)$ U/l vs. C: $115,20(93,70/126,00)$ U/l, $p < 0,01$; PON1 paraoxonáz aktivitás OB: $84,80(64,33/144,74)$ U/l vs. C: $99,42(83,33/152,05)$ U/l, $p < 0,05$).

Az adipokinszinteket illetően korábbi tanulmányokhoz hasonlóan a túlsúlyos csoportban szignifikánsan alacsonyabb adiponektinszintet (OB: $7,56(5,69/12,06)$ $\mu\text{g/ml}$ vs. C: $11,51(8,84/14,49)$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$) és szignifikánsan magasabb leptinszintet (OB: $37,05(24,33/53,87)$ ng/ml vs. C: $4,62(2,52/17,6)$ ng/ml, $p < 0,0001$) mértünk a kontroll csoport értékeihez képest (**I. Táblázat**).

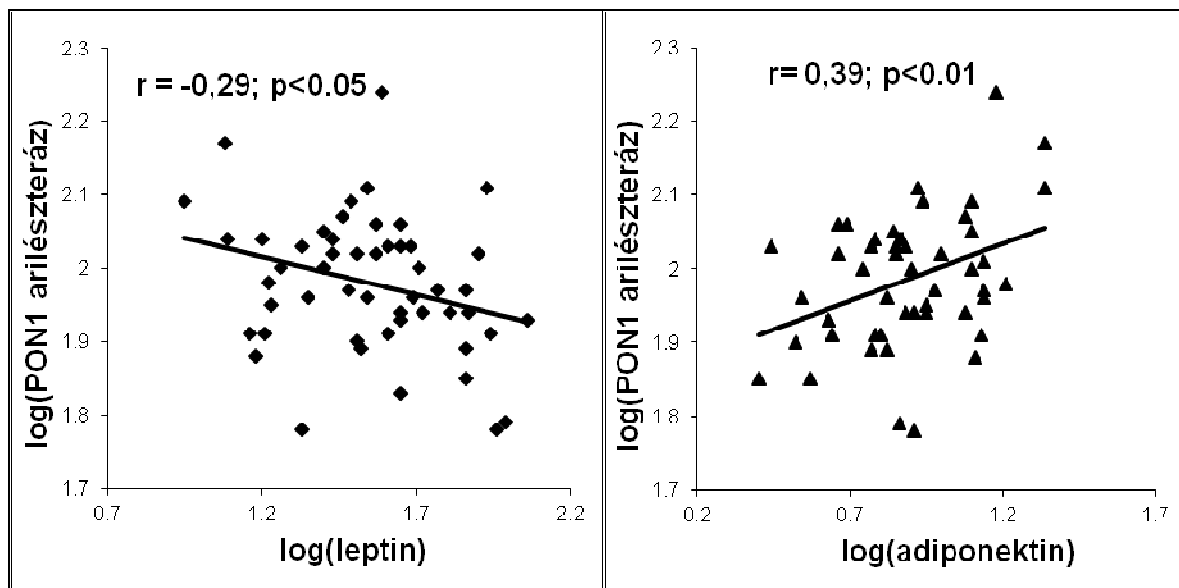
A túlsúlyos gyerekek csoportjában a nemeket összehasonlítva nem észleltünk szignifikáns különbséget egyik vizsgált paramétert illetően sem, a túlsúlyos lányok leptin és adiponektin szintje magasabb tendenciát mutatott a fiúk értékeihez képest, de ezek a különbségek nem bizonyultak szignifikánsnak (leptin OB lány: $40,80 \pm 20,76$ ng/ml vs. OB fiú: $34,29 \pm 22,01$ ng/ml, $p = 0,13$; adiponektin OB lány: $8,20 \pm 4,84$ $\mu\text{g/ml}$ vs. OB fiú: $7,08 \pm 3,56$ $\mu\text{g/ml}$, $p = 0,17$). A PON1 enzim aktivitásaiban sem találtunk nembeli különbséget (PON1 paraoxonáz aktivitás OB lány:

86,16±44,29 U/l vs. OB fiú: 83,42±37,85 U/l, $p=0,40$; PON1 arilészteráz aktivitás OB lány: 94,42±17,97 U/l vs. OB fiú: 94,39±17,40 U/l, $p=0,50$).

5.1.3. Korrelációanalízis a túlsúlyos csoport paramétereinek között

Pearson-féle korrelációs analízist alkalmaztunk a vizsgált paraméterek közötti kapcsolat felderítésére. Bár a PON1 mindkét mért aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt a túlsúlyos csoportban a kontroll csoport értékeihez képest, egyedül a PON1 arilészteráz aktivitás esetében találtunk szignifikáns pozitív korrelációt az adiponektin szintjével ($r=0,39$, $p<0,01$), valamint szignifikáns negatív korrelációt a leptin szintjével ($r=-0,29$, $p<0,05$) **4. Ábra**. A PON1 enzim paraoxonáz aktivitása nem mutatott szignifikáns korrelációt a két adipokinnel kapcsolatban.

4. Ábra. A PON1 arilészteráz aktivitás Pearson-féle korrelációja a leptin és adiponektin szintekkel a túlsúlyos gyerekek csoportjában



A vizsgált adipokinek Pearson-féle korrelációi a többi vizsgált klinikai és antropometriai paraméterrel a **II. Táblázat**ban láthatók. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a szérumban a leptin szint és az antropometriai paraméterek, mint testtömeg-index, testzsír-százalék, haskörfogat között, valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek között hasonlóan korábbi tanulmányok eredményeihez. A túlsúlyos gyerekek inzulinrezisztenciájának mértékével,

azaz a HOMA-IR értékkel a leptin szignifikáns pozitív, míg az adiponektin szignifikáns negatív korrelációt mutatott (**II. Táblázat**).

II. Táblázat. A szérumban lévő adiponektin- és leptinszintek Pearson-féle korrelációi más klinikai és antropometriai paraméterekkel

	Leptin [§]	Adiponektin [§]
	r	r
Adiponektin [§]	-0,32*	
PON1 arilészteráz [§]	-0,29*	0,39**
PON1 paraoxonáz [§]	0,05	-0,04
HOMA-IR	0,42**	-0,47**
LDL-koleszterol	0,19	0,18
HDL-koleszterol	-0,24	0,33*
Triglicerid	-0,47**	-0,23
Testtömeg-index (BMI)	0,53 [†]	-0,10
Testzsír-százalék	0,52 [†]	-0,08
Haskörfogat	0,42**	-0,14
Szisztolés vérnyomás	0,34*	-0,26
Diasztolés vérnyomás	0,34*	-0,29

PON1: human paraoxonáz-1 enzim; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein, [§] Logaritmizált statisztika. * p<0,05; ** p<0,01; [†] p<0,001;

Annak eldöntésére, hogy az előzőleg univariáns korrelációban észlelt szignifikáns kapcsolat a PON1 arilészteráz aktivitás és az adipokinek, azaz a leptin és az adiponektin között függetlenek-e más faktoroktól, lineáris regressziós analízist végeztünk. Az első modellben a két adipokin mellett a nem és az életkor befolyásoló hatását vizsgáltuk, mivel egy korábbi vizsgálat az életkor növekedésével csökkenő PON1 aktivitást igazolt (207). Ebben a modellben az adiponektinszint mutatott szignifikáns kapcsolatot a PON1 arilészteráz aktivitással (1. modell: $\beta=0,45$, $p<0,004$; **III. Táblázat**). Bár Pearson-féle korrelációval nem volt szignifikáns összefüggés a PON1 arilészteráz aktivitás, a HDL-C és BFP értéke között, a második modellhez ezeket a paramétereket is hozzáadtuk, mint feltételezhetően befolyással bíró paramétereket, mivel a PON1 HDL-hez

kapcsolatban termelő enzim, valamint a BFP érték jól tükrözi az elhízás súlyosságát gyermekkorban (18). Az adiponektin szintje ebben a modellben is szignifikáns prediktornak mutatkozott a PON1 arilészteráz aktivitásáról (2. modell: $\beta=0,45$, $p<0,02$; **III. Táblázat**).

III. Táblázat. A PON1 arilészteráz aktivitás, mint függő változó lineáris regressziós analízise

Változók	Model 1 ($R^2=0.289$)			Model 2 ($R^2=0.442$)		
	β	t	p	β	t	p
Kor	0,11	0,76	0,45	0,07	0,41	0,68
Nem	0,10	0,73	0,47	0,33	1,86	0,08
Leptin	-0,20	-1,43	0,16	-0,35	-1,73	0,10
Adiponektin	0,45	3,17	<0,004	0,45	2,56	<0,02
HDL-koleszterol	-	-	-	-0,24	-1,29	0,21
Testzsír-százalék	-	-	-	-0,07	-0,37	0,72

HDL: high-density lipoprotein, β : standardizált regressziós koefficiens.

5.2. Az életmód-változás hatása gyermekkori elhízásban

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

A két hetes életmódtábor alatt a szignifikáns testsúly-csökkenés mellett szintén szignifikáns csökkenést figyeltünk meg az egyéb antropometriai értékekben is, mint a testtömeg-indexben, testzsír-százalékban, háskörfogat értékekben (**IV. Táblázat**). A lipidek vonatkozásában az összkoleszterol, LDL-koleszterol, valamint a triglicerid értékek mind szignifikáns csökkenést mutattak a kéthetes fokozott fizikai aktivitás és diéta hatására, míg a HDL-C változása nem volt szignifikáns (**IV. táblázat**). Emellett mind a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek is szignifikáns csökkenést mutattak az intervenció hatására. Az éhomi inzulinszintek a számított inzulinrezisztencia-indexszel (HOMA-IR) kifejezett, szignifikáns csökkenést mutattak jelezve a kezdeti magasabb inzulinrezisztencia javulását. A fizikális terhelhetőséget illetően az életmódtábor előtt és után felmérés történt különböző mozgásfajták kivitelezhetőségével kapcsolatban,

melyek mind szignifikáns javulást mutattak a túlsúlyos gyerekek körében: zsámolyra lépés 30 másodperc alatt ($22,09 \pm 3,05$ vs. $26,95 \pm 5,38$; $p < 0,0001$), négyütemű fekvőtámasz 30 másodperc alatt ($10,68 \pm 2,71$ vs. $12,23 \pm 2,56$; $p < 0,01$), 200 méteres futás ideje ($62,30 \pm 13,29$ s vs. $57,48 \pm 8,16$ s; $p < 0,01$), felülések száma 30 másodperc alatt ($14,81 \pm 4,65$ vs. $17,52 \pm 4,76$; $p < 0,001$).

IV. Táblázat. Kéthetes életmód-változtatás hatása a túlsúlyos gyerekek antropometriai és klinikai paramétereire (átlag \pm SD).

Alanyszám	23	
Fiú/lány	15/8	
Átlagéletkor (év)	$11,57 \pm 1,78$	
Magasság (cm)	$155,16 \pm 12,01$	
	Előtte	Utána
Testsúly (kg)	$70,32 \pm 19,51$	$67,01 \pm 18,75 \ddagger$
Testzsír-százalék (%)	$41,02 \pm 6,34$	$39,95 \pm 6,69 \dagger$
Testtömeg-index (kg/m^2)	$28,95 \pm 5,05$	$27,43 \pm 4,82 \ddagger$
BMIA (percentilis)	$96,86 \pm 3,45$	$95,14 \pm 5,11^{**}$
Haskörfogat (cm)	$96,41 \pm 13,23$	$92,25 \pm 13,15 \ddagger$
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	$123,18 \pm 12,21$	$113,68 \pm 12,62 \ddagger$
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	$86,55 \pm 15,19$	$76,36 \pm 8,81^{**}$
Összkoleszterol (mmol/l)	$4,35 \pm 0,91$	$3,48 \pm 0,83 \ddagger$
LDL-koleszterol (mmol/l)	$2,62 \pm 0,79$	$2,15 \pm 0,81^{**}$
HDL-koleszterol (mmol/l)	$1,15 \pm 0,26$	$1,07 \pm 0,23$
Triglicerid (mmol/l)	$1,62 \pm 1,50$	$0,63 \pm 0,30^{**}$
Éhomi glükóz (mmol/l)	$5,05 \pm 0,34$	$4,21 \pm 0,31 \ddagger$
Éhomi inzulinszint (mU/l)	$39,45 \pm 17,85$	$17,47 \pm 7,45 \ddagger$
HOMA-IR	$8,80 \pm 3,94$	$3,16 \pm 1,33 \ddagger$
CRP (mg/l)	$4,04 \pm 2,21$	$3,13 \pm 2,17$

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; †: $p < 0,001$; ‡: $p < 0,0001$

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

Két hetes fokozott fizikai aktivitás és diéta hatására a túlsúlyos gyerekek leptinszintje szignifikáns csökkenést mutatott, hasonlóan korábbi vizsgálatok eredményeihez, míg az adiponektin szintjében észlelt növekedés statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Emellett szignifikáns csökkenést mutattunk ki a leukocyták endotéliumhoz kötődéséért, vagyis az érlemezésedés egyik legkorábbi lépéséért felelős E-selectin koncentrációjában. Az NO-szintáz aktivitását gátló, elhízásban emelkedett ADMA szintek szignifikáns csökkenését mutattuk ki, bár a krónikus gyulladás markereként szolgáló CRP érték csökkenése szintén nem bizonyult szignifikánsnak. A PON1 enzim aktivitásait vizsgálva egyedül a paraoxonáz aktivitásban észleltünk szignifikáns növekedést, mely jól tükrözi az enzim külső faktorok, mint az oxidatív stressz általi befolyásoltságát. A PON1 arilészteráz aktivitásának változása, amely aktivitás jól tükrözi az enzim máj által termelt mennyiségét, nem bizonyult szignifikánsnak az intervenció során hasonlóan az adiponektin szintjéhez, mellyel előző vizsgálatunkban szoros korrelációt sikerült kimutatni (V. Táblázat).

V.Táblázat. Leptin, adiponektin, E-selectin, ADMA és PON1 aktivitások változásai túlsúlyos gyerekekben kéthetes életmódtábor után (n= 23) (átlag ± SD).

	Előtte	Utána
Leptin (ng/ml)	55,02±33,42	25,37±19,07‡
Adiponektin (µg/ml)	7,83±3,46	9,17±3,89
E-selectin (ng/ml)	67,19±30,35	46,51±18,40‡
ADMA (µmol/l)	0,68±0,15	0,55±0,16**
PON1 paraoxonáz aktivitás (U/l)	110,48±72,92	121,75±93,48*
PON1 arilészteráz aktivitás (U/l)	98,89±13,82	102,18±16,16

*: p<0,05; **: p<0,01; †: p<0,001; ‡: p<0,0001

A tábor előtti értékekben hasonlóan az előző nagyobb mintaszámú vizsgálatunkhoz Pearson-féle korrelációs analízissel szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a leptin és antropometriai paraméterek, mint a testtömeg-index ($r=0,472$; $p<0,05$), a testzsír-százalék ($r=0,75$; $p<0,001$) között, valamint az elhízásban észlelt kóros metabolikus eltérések, mint az inzulinrezisztenciát jellemző a HOMA-index érték ($r=0,524$; $p<0,05$) és az inzulinrezisztencia mértékével szorosan összefüggő trigliceridszint ($r=0,515$; $p<0,05$) között. Az adiponektinszint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a HDL-C lipidszintekkel ($r=0,635$; $p<0,01$) és szignifikáns negatív korrelációt a HOMA-index értékekkel ($r=-0,46$; $p<0,05$) hasonlóan az előző vizsgálat eredményeihez.

A vizsgált paraméterek változásainak mértéke között nem találtunk szignifikáns korrelációt, melyben szerepet játszhatott a második vizsgálat alacsonyabb mintaszáma.

VI. MEGBESZÉLÉS

Korábbi tanulmányok felnőttkori elhízásban a PON1 enzim alacsonyabb aktivitását igazolták (166,197). A nemzetközi irodalom szerint tanulmányunk vizsgálta először gyermekkori elhízásban a PON1 aktivitását és összefüggését két adipokinnel, a leptinnel és az adiponektinnel. Eredményeink igazolták feltevésünket, miszerint már gyermekkori elhízásban is észlelhető az antioxidáns hatású PON1 enzim aktivitásának csökkenése a normál testsúlyú gyerekekhez képest, valamint szignifikáns korrelációt találtunk a PON1 arilészteráz aktivitás és a két adipokinszint között.

Számos korábbi tanulmány emelkedett leptin- és csökkent adiponektinszintet talált felnőttkori és gyermekkori elhízásban (82,83,114). Ezt igazolta vizsgálatunk eredménye is, mivel a túlsúlyos gyerekeknek szignifikánsan emelkedett leptin- és szignifikánsan alacsonyabb adiponektinszintje volt a normál testsúlyú gyerekek értékeihez képest. A PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitásának összefüggését a két adipokinnel korábban szintén felnőttkori elhízásban vizsgálták (196,197). Vizsgálatunk során gyermekkori elhízásban a PON1 arilészteráz aktivitás mutatott szignifikáns összefüggést a leptin és az adiponektinszintekkel, míg a PON1 paraoxonáz aktivitás nem korrelált ezen adipokinekkal, bár figyelembe kell venni, hogy a PON1 enzim paraoxonáz aktivitása jelentős egyéni szórással bír (208). Korábbi tanulmányok nembeli eltérést találtak mind a leptin, mind az adiponektin szintjében (95,118). Vizsgálatunkban ezen eredményekhez hasonlóan magasabb tendenciát figyelhattunk meg lányokban mindkét adipokinszintet illetően, viszont ez statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Ez a nembeli különbség a nemi érés során válik kifejezettebbé a fiúkban termelődő nemi hormonok gátló hatása miatt (96,118). A vizsgálati csoport átlagos életkora 12 év körüli volt, Tanner-szerinti nemi érési stádiumuk is széles skálán mozgott, valószínűleg ezért nem bizonyult szignifikánsnak a nembeli különbség, amit főképpen nemi érés során és után észleltek más tanulmányokban.

Vizsgálatunkban a túlsúlyos gyerekeknek szignifikánsan alacsonyabb PON1 arilészteráz és paraoxonáz aktivitása volt normál testsúlyú kortársaik értékeihez képest, emellett a PON1 arilészteráz aktivitása szignifikáns összefüggést mutatott a két adipokinnel. Mivel a PON1 arilészteráz aktivitás szorosan korrelál a PON1 enzim termelt mennyiségével (155), ezért feltételezhető, hogy a leptin és az adiponektin a PON1 enzim termelődésére lehet számottevő

befolyással. Annak eldöntésére, hogy melyik faktor a meghatározóbb a PON1 arilészteráz aktivitására nézve, lineáris regressziós analízist végeztünk, mely során az adiponektinszint bizonyult a PON1 arilészteráz aktivitás független prediktorának. Hasonló összefüggést találtak korábban felnőtt populációban (197), ami az adiponektin PON1 termelődésére gyakorolt hatását feltételezi. Ezt a hipotézist az alábbi kísérleti eredmények támaszthatják alá: az adiponektin fokozza a reverz koleszterol transzportot, valamint az apo-AI által mediált koleszterol effluxot a HDL termelés növelésén keresztül, valamint in vivo az adiponektin szoros összefüggést mutatott a HDL-C szinttel – vizsgálatunkban is az adiponektin szignifikáns korrelációt mutatott a túlsúlyos gyerekek HDL-C szintjével (119).

A leptinszint inverz kapcsolata a PON1 arilészteráz aktivitással valószínűleg egyrészt a magasabb leptinszint által generált oxidatív stresszel (198) és ezáltal a PON1 enzim inaktivációjával, valamint PON1 enzim hepaticus termelődésének gátlásával magyarázható, ami akut fázis reakció fokozódásának köszönhető (200,201). Emellett a leptinszint szignifikáns korrelációt mutatott a testtömeg-indexszel, a testzsír-százalékkal, az inzulinrezisztencia nagyságával, azaz a HOMA-indexszel, valamint az inzulinrezisztenciával összefüggő metabolikus elváltozással, mint az emelkedett trigliceridszinttel, a diasztolés, szisztolés vérnyomásértékekkel korábbi tanulmányok eredményeihez hasonlóan (83). Habár ezek a vizsgálatok szignifikáns összefüggést találtak az antropometriai paraméterek és az adiponektinszint között is (83,114,209), jelen vizsgálatunkban ezt nem tudtuk igazolni, de emellett az adiponektinszint szignifikáns összefüggést mutatott a leptinszinttel, a HOMA-indexszel és HDL-C értékekkel.

Egy korábbi vizsgálat az életkor előrehaladtával fokozatosan csökkenő PON1 aktivitást észlelt (207), ami feltételezi, hogy a már gyermekkori elhízásban észlelt alacsonyabb PON1 aktivitás, mint a szervezet saját antioxidáns védelmi mechanizmusa, fokozottan hozzájárulhat hosszabb távon a későbbi felnőttkori kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás növekedéséhez.

Mivel első vizsgálatainkkal arra derült fény, hogy már gyermekkori elhízásban atherogén elmozdulás figyelhető meg az antioxidáns PON1 enzim aktivitásaiban, az adiponektin és leptin szintjében, arra kerestük a választ, hogy ez az állapot befolyásolható-e életmód-változtatással, mivel a PON1 enzim aktivitására vonatkozólag korábban hasonló mérések nem történtek gyermekkori elhízásban. Feltételeztük, hogy a fokozott fizikai aktivitás és diéta emeli a PON1

enzim aktivitását, valamint javulást eredményez a megváltozott adipokinszintekben, a klinikai és antropometriai paraméterekben.

Számos korábbi tanulmány foglalkozott az életmód-változás leptin- és adiponektinszintre gyakorolt hatásaival (102,123), amelyek során szignifikáns leptinszint csökkenést többnyire csak szignifikáns testsúly-csökkenés mellett tapasztaltak. Vizsgálatunk során a túlsúlyos gyerekek kezdeti emelkedett leptinszintje szignifikánsan csökkent az életmód-tábor során a HOMA-index, testtömeg-index, testzsír-százalék és haskörfogat értékek szintén szignifikáns csökkenése mellett, amelyek szoros korrelációt mutattak a leptinszinttel. A fizikális terhelhetőség különböző mozgásfajták kivitelezhetőségével mérve szintén szignifikáns javulást mutatott. Az adiponektinszintben más tanulmányok főképp két hónapnál hosszabb és kifejezett testsúly-, testzsír-csökkenéssel járó életmód-változtatás után észleltek szignifikáns emelkedést (123,202,210), ezzel egybehangzóan az adiponektinszint emelkedése vizsgálatunkban szintén nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

A normál testsúlyú és túlsúlyos gyerekek PON1 aktivitásainak összehasonlításakor szignifikánsan alacsonyabb paraoxonáz és arilészteráz aktivitásértékeket mértünk túlsúlyos gyerekekben, kéthetes fokozott fizikai aktivitás és diéta hatására viszont csak a PON1 paraoxonáz aktivitásában találtunk szignifikáns emelkedést, míg ez a változás a PON1 arilészteráz esetében nem bizonyult szignifikánsnak. Az aktivitásbeli változás direkt okai egyelőre még nem teljes egészében felderítettek, ehhez több tényező is együttesen hozzájárulhat. Ismert, hogy a fokozott fizikai aktivitás növeli különböző antioxidáns gének expresszióját, fokozza a szervezet antioxidáns rendszerét és csökkenti a lipid-peroxidáció mértékét (211). Emellett szignifikáns csökkenést észleltünk a túlsúlyos gyerekek leptinszintjében az életmód-tábor után. Az emelkedett leptinszint fokozza a reaktív oxigéngyökök termelődését az endoteliális sejtekben (91), ami hozzájárulhat a PON1 enzim inaktiválódásához és magyarázhatja az alacsonyabb PON1 paraoxonáz aktivitást, valamint az akut fázis reakció fokozása révén az enzim expressziójának csökkenését (200,201). Ezen gátló negatív hatások visszaszorulása vezethet a PON1 paraoxonáz aktivitásának emelkedéséhez, mivel ez az aktivitás tükrözi legjobban az enzimet befolyásoló külső hatásokat, mint az elhízásban észlelt fokozott oxidatív környezetet (153).

A PON1 arilészteráz aktivitás szoros összefüggést mutat az enzim termelt mennyiségével (155). Mivel mind a PON1 arilészteráz aktivitás, mind az adiponektinszint emelkedése a kéthetes

életmód-tábor után nem bizonyult szignifikánsnak, arra következtethetünk, hogy az enzim termelt mennyiségében sem volt valószínűleg szignifikáns a növekedés. Vizsgálatunk első részében, valamint más felnőtt vizsgálatban (197) az adiponektinszint a PON1 arilészteráz aktivitás független prediktorának bizonyult. Az adiponektin a fentebb említett apo-AI-re és HDL-termelődésre gyakorolt hatásain keresztül befolyásolhatja a PON1 enzim hepatikus expresszióját. A CRP-szintnek a csökkenése a kéthetes életmód-tábor után szintén nem bizonyult szignifikánsnak, mint akut fázis fehérjének és a krónikus gyulladásos állapot egyik markerének. A CRP szintje jól tükrözi az elhízásban gyakran észlelt krónikus gyulladást, mely befolyással van a PON1 hepatikus termelődésére (200,201). Ezek alapján valószínűsíthetjük, hogy a rövidtávú életmód-változtatás nem befolyásolja szignifikánsan a PON1 enzim termelt mennyiségét, de az oxidatív környezet gyorsabb csökkenése révén szignifikáns aktivitásbeli emelkedés következik be az antioxidáns PON1 enzimben, amelyet legjobban a PON1 paraoxonáz aktivitása tükröz. Ezt a feltételezést támogatja egy korábbi vizsgálat, melyben hasonlóan kéthetes fokozott fizikai aktivitás és diéta hatását vizsgálták túlsúlyos gyerekek és serdülők esetében, ami során szignifikáns csökkenést észleltek mind az oxidatív markerként szolgáló 8-izoprosztaglandin-F 2α , mind az endoteliális markerként szolgáló E-selectin szintjében (149).

A kéthetes életmód-tábor hatásainak vizsgálata során az E-selectin és ADMA-szintek szolgáltak markerként az endoteliális diszfunkciót illetően. A nemzetközi irodalom alapján először vizsgáltuk a rövidtávú életmód-változás hatását az ADMA-szintekre vonatkozólag gyermekkori elhízásban. Mind az ADMA, mind az E-selectin szintek szignifikáns csökkenést mutattak kéthetes fokozott fizikai aktivitás és diéta hatására, amelyek közvetetten az endoteliális diszfunkció javulását feltételezik. Ennek hátterében egyrészt a PON1 aktivitás növekedése, másrészt részben az emelkedett leptinszint által generált oxidatív stressz csökkenése állhat, melyhez az ADMA szintjének csökkenése is hozzájárulhat. Az ADMA szintjének csökkenése mellett szignifikáns szisztolés és diasztolés vérnyomásérték csökkenést is észleltünk, bár a változások mértékei nem mutattak szignifikáns korrelációt az ADMA-szintekkel. Ennek a hátterében az életmód-tábor alacsonyabb mintaszáma állhatott.

A HDL-C szint változása a tábor végére nem bizonyult szignifikánsnak. Más korábbi vizsgálatok eltérő eredményeket találtak a HDL-C változást illetően életmód-változás során (144-147). Vizsgálatunk esetében a nem szignifikáns, mennyiségi HDL-C csökkenés nagyobbrészt

valószínűleg a tábor alatt adott alacsony zsír- és koleszteroltartalmú diétának köszönhető. Emellett szignifikáns csökkenést észleltünk mind az összkoleszterol és LDL-koleszterol szintjében, valamint kifejezett csökkenést a trigliceridszintben, melyek szintén részben a diétának, másrészt a fokozott fizikai aktivitás során észlelt megnövekedett lipolízisnek, az inzulinrezisztencia javulása által csökkenő VLDL szintézisnek, valamint az izmok általi fokozott VLDL-clearance-nek köszönhető (212).

Az életmód-tábor során mért PON1 paraoxonáz aktivitás értékek sem mutattak szignifikáns korrelációt az egyéb mért paraméterekkel, bár ehhez hozzájárulhatott mind az alacsonyabb mintaszám, valamint az, hogy a PON1 paraoxonáz aktivitás nagy egyéni szórással rendelkezik a populációban (208). Más kutatócsoportok eltérő eredményeket publikáltak eddig az életmód-változás PON1 enzim aktivitására gyakorolt hatásáról: Roberts és mtsai három hetes fokozott fizikai aktivitás és diéta hatását vizsgálták metabolikus szindrómás felnőttekben, de nem észleltek szignifikáns aktivitásváltozást (189). Goldhammer és mtsai ezzel szemben szignifikáns PON1 paraoxonáz aktivitásnövekedést találtak 12-hetes aerob tréning program alatt (187).

Összefoglalás

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

VII. IRODALOMJEGYZÉK

- (1) Wang Y, Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry*. 2012; 24(3):176-88.
- (2) Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(9):1431-7.
- (3) Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006; 1(1): 11-25.
- (4) Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010; 375(9727):1737-48.
- (5) Martinez-Gomez D, Ruiz JR, Ortega FB, Veiga OL, Moliner-Urdiales D, Mauro B, Galfo M, Manios Y, Widhalm K, Béghin L, Moreno LA, Molnar D, Marcos A, Sjöström M. HELENA Study Group. Recommended levels of physical activity to avoid an excess of body fat in European adolescents: the HELENA Study. *Am J Prev Med*. 2010; 39(3):203-11.
- (6) Antal M, Biró L, Regöly-Mérei A, Nagy K, Arató G, Szabó C, Martos E, Péter S. Methods for the assessment of adolescent obesity in epidemiological studies. *Orv Hetil*. 2008; 149: 51-7.
- (7) Pintér A, Czinner A. Kardiovaszkuláris rizikófaktorok (obesitas, hipertónia, diabetes mellitus) alakulása 1996 és 2004 között, a teljes hazai 5-17 év közötti gyermekpopulációban. *Metabolizmus*. 2005; 3: 150-4.
- (8) Országos Gyermkegészségügyi Intézet (OGYEI). Összefoglaló jelentés a 2009/2010. tanévben végzett iskola-egészségügyi munkáról. OGYEI, Budapest, 2010.
- (9) Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, Allison TG, Batsis JA, Sert-Kuniyoshi FH, Lopez-Jimenez F. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(6):959-66.
- (10) Lazarus R, Baur L, Webb K, Blyth F. Body mass index in screening for adiposity in children and adolescents: systematic evaluation using receiver operating characteristic curves. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 500-6.
- (11) Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005; 293(15):1861-7.
- (12) Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J, Pieper L, Nauck M, John U, Dörr M, Felix S, Lehnert H, Pittrow D, Silber S, Völzke H, Stalla GK, Wallaschofski H, Wittchen HU. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4):1777-85.

- (13) Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*. 2007; 120: S193-228.
- (14) Joubert K, Darvay S, Gyenis Gy, Éltető Ö, Mag K, v Hof M, Ágfalvi R. Az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat eredményei születéstől 18 éves korig I. KSH Népeśségutudományi Kutató Intézetének Kutatási jelentések 83, Budapest, 2006.
- (15) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA*. 2001; 285(19):2486-97.
- (16) Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11(2):85-97.
- (17) Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, Georgiou C, Kafatos A. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24: 1453-8.
- (18) Pecoraro P, Guida B, Caroli M, Trio R, Falconi C, Principato S, Pietrobelli A. Body mass index and skinfold thickness versus bioimpedance analysis: fat mass prediction in children. *Acta Diabetol*. 2003; 40 Suppl 1:S278-81.
- (19) Freedman DS, Ogden CL, Berenson GS, Horlick M. Body mass index and body fatness in childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005; 8(6):618-23.
- (20) Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11(5):566-72.
- (21) McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30(4):598-602.
- (22) Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child*. 2006; 91(7):612-7.
- (23) Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. 2011; 69(1):41-9.
- (24) Lobstein T, Baur L, Uauy R and IOTF Childhood Obesity Working group. Obesity in children and young people: A crisis in public health. *Obes Rev*. 2004; 5: 1-104.
- (25) Haworth CM, Plomin R, Carnell S, Wardle J. Childhood Obesity: Genetic and Environmental Overlap With Normal-range BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 1585-90.

- (26) Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ, Cockington RA. Predicting obesity in early adulthood from childhood and parental obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: 505–13.
- (27) Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997; 337: 869-73.
- (28) Milagro FI, Campión J, García-Díaz DF, Goyenechea E, Paternain L, Martínez JA. High fat diet-induced obesity modifies the methylation pattern of leptin promoter in rats. *J Physiol Biochem*. 2009; 65(1):1-9.
- (29) Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*. 2008; 9: 246-50.
- (30) Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010; 375(9727):1737-48.
- (31) Lawlor DA, Fraser A, Lindsay RS, Ness A, Dabelea D, Catalano P, Davey Smith G, Sattar N, Nelson SM. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. *Diabetologia*. 2010; 53(1):89-97.
- (32) Rogers IS, Ness AR, Steer CD, Wells JC, Emmett PM, Reilly JR, Tobias J, Smith GD. Associations of size at birth and dual-energy X-ray absorptiometry measures of lean and fat mass at 9 to 10 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(4):739-47.
- (33) Moreno LA, Rodríguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10(3):336-41.
- (34) Jiménez-Pavón D, Kelly J, Reilly JJ. Associations between objectively measured habitual physical activity and adiposity in children and adolescents: Systematic review. *Int J Pediatr Obes*. 2010; 5(1):3-18.
- (35) Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371:569–78.
- (36) Owen CG, Whincup PH, Orfei L, Chou QA, Rudnicka AR, Wathern AK, Kaye SJ, Eriksson JG, Osmond C, Cook DG. Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life? Evidence from observational studies. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33(8):866-77.
- (37) Bjørge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol*. 2008; 168(1):30-7.

- (38) Denzer C, Weibel A, Muche R, Karges B, Sorgo W, Wabitsch M. Pubertal development in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31(10):1509-19.
- (39) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539–53.
- (40) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366(9491):1059-62.
- (41) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA*. 2001; 285(19):2486-97.
- (42) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640-5.
- (43) De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4(4):285-96.
- (44) Pacifico L, Anania C, Martino F, Poggiogalle E, Chiarelli F, Arca M, Chiesa C. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21(6):455-66.
- (45) Lobstein T, Jackson-Leach R. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2. Numbers of children with indicators of obesity-related disease. *Int J Pediatr Obes*. 2006; 1: 33-41.
- (46) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl. 1):S66–8.
- (47) Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension*. 2004; 44: 387-8.
- (48) Katona E, Zrínyi M, Komonyi E, Lengyel S, Paragh G, Zatik J, Fülesdi B, Páll D. Factors influencing adolescent blood pressure: the Debrecen Hypertension Study. *Kidney Blood Press Res*. 2011; 34(3):188-95.

- (49) Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8(5):299-306.
- (50) Johnson G, Kent G, Leather J. Strengthening the parent-child relationship: a review of family interventions and their use in medical settings. *Child Care Health Dev*. 2005; 31: 25–32.
- (51) Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Marceau P. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*. 2006; 118: e1644–9.
- (52) Muller MJ, Mast M, Asbeck I, Langnase K, Grund A: Prevention of obesity--is it possible? *Obes Rev*. 2001; 2:15-28.
- (53) Heitmann BL, Kaprio J, Harris JR, Rissanen A, Korkeila M, Koskenvuo M. Are genetic determinants of weight gain modified by leisure-time physical activity? A prospective study of Finnish twins. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 66:672-8.
- (54) Tremblay MS, Willms JD. Is the Canadian childhood obesity epidemic related to physical inactivity? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27:1100-5.
- (55) McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C, Erwin PJ, Montori VM. Treatment of pediatric obesity. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(12):4600-5.
- (56) Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(5):1217-40.
- (57) Henry CJ. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr*. 2005; 8(7A):1133-52.
- (58) Kessler HS, Sisson SB, Short KR. The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk. *Sports Med*. 2012; 42(6):489-509.
- (59) Park JH, Miyashita M, Kwon YC, Park HT, Kim EH, Park JK, Park KB, Yoon SR, Chung JW, Nakamura Y, Park SK. A 12-week after-school physical activity programme improves endothelial cell function in overweight and obese children: a randomised controlled study. *BMC Pediatr*. 2012; 12:111.
- (60) Spear BA, Barlow SE, Ervin C, Ludwig DS, Saelens BE, Schetzina KE, Taveras EM. Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*. 2007; 120 (Suppl 4):S254–88.

- (61) Lazzar S, Bedogni G, Lafortuna CL, Marazzi N, Busti C, Galli R, De Col A, Agosti F, Sartorio A. Relationship between basal metabolic rate, gender, age, and body composition in 8,780 white obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(1):71-8.
- (62) Fitch A, Bock J. Effective dietary therapies for pediatric obesity treatment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009; 10(3):231-6.
- (63) Hite AH, Berkowitz VG, Berkowitz K. Low-carbohydrate diet review: shifting the paradigm. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26(3):300-8.
- (64) 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*. 2002; 106: 3143–421.
- (65) Skov AR, Toubro S, Rønn B, Holm L, Astrup A. Randomized trial of protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23:528–36.
- (66) Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:1617–23.
- (67) Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003; 348:2082–90.
- (68) Noakes M, Keough JB, Foster PR, Clifton PM. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional low-fat, high-carbohydrate diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81:1298–306.
- (69) McLaughlin T, Carter S, Lamendola C, Abbasi F, Yee G, Schaaf P, Basina M, Reaven G. Effects of moderate variations in macronutrient composition on weight loss and reduction in cardiovascular disease risk in obese, insulin-resistant adults. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84:813–21.
- (70) Summerbell CD, Cameron C, Glasziou PP. WITHDRAWN: Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (3):CD003640.
- (71) Witkamp RF. Current and future drug targets in weight management. *Pharm Res*. 2011; 28(8):1792-818.
- (72) Piazza PV, Lafontan M, Girard J. Integrated physiology and pathophysiology of CB1-mediated effects of the endocannabinoid system. *Diabetes Metabol*. 2007; 33:97–107.

- (73) Leite CE, Mocelin CA, Petersen GO, Leal MB, Thiesen FV. Rimonabant: an antagonist drug of the endocannabinoid system for the treatment of obesity. *Pharmacol Rep.* 2009; 61(2):217-24.
- (74) Scheen AJ. Sibutramine on cardiovascular outcome. *Diabetes Care.* 2011; 34 Suppl 2:S114-9.
- (75) Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (2):CD003641.
- (76) Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26(11):1407-33.
- (77) Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007; 18(3-4):313-25.
- (78) Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316(2):129-39.
- (79) Zhang Y, Scarpace PJ. Circumventing central leptin resistance: lessons from central leptin and POMC gene delivery. *Peptides.* 2006; 27(2):350-64.
- (80) Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 1995; 83(7):1263-71.
- (81) Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Aggarwal A, Herzog DB, Neubauer G, Breu J, Klibanski A. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(7):3486-95.
- (82) Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001; 104(25):3052-6.
- (83) Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr.* 2006; 1(4):248-52.
- (84) Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(3):991S-7S.

- (85) Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, Boyadjian R, Steil GM. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(2):453-9.
- (86) Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res.* 2002; **90**:711–8.
- (87) Oda T, Taniguchi and Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci.* 2001; **47**:141–50.
- (88) Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.* 1998; **12**: 57–65.
- (89) Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J.* 1999; **13**, pp. 1231–8.
- (90) Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006; 189(1):47-60.
- (91) Beltowski J, Wójcicka G, Jamroz A. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis.* 2003; 170(1):21-9.
- (92) Rainwater DL, Comuzzie AG, VandeBerg JL, Mahaney MC, Blangero J. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL. *Atherosclerosis.* 1997; 132(2):237-43.
- (93) Kang SM, Kwon HM, Hong BK, Kim D, Kim IJ, Choi EY, Jang Y, Kim HS, Kim MS, Kwon HC. Expression of leptin receptor (Ob-R) in human atherosclerotic lesions: potential role in intimal neovascularization. *Yonsei Med J.* 2000; 41(1):68-75.
- (94) Rosenbaum M, Leibel RL. Clinical review 107: role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1784–9.
- (95) Pilcová R, Sulcová J, Hill M, Bláha P, Lisá L. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens. *Physiol Res.* 2003; 52(1):53-60.
- (96) Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:2849–55.
- (97) Elias AN, Pandian MR, Wang L, Suarez E, James N, Wilson AF. Leptin and IGF-I levels in unconditioned male volunteers after short-term exercise. *Psychoneuroendocrinology.* 2000; 25:453–61.

- (98) Fisher JS, Van Pelt RE, Zinder O, Landt M, Kohrt WM. Acute exercise effect on postabsorptive serum leptin. *J Appl Physiol*. 2001; 91:680–6.
- (99) Kraemer RR, Johnson LG, Haltom RW, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD. Serum leptin concentrations in response to acute exercise in postmenopausal females with and without hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999; 221:171–7.
- (100) Weltman A, Pritzlaff J, Wideman L, Considine V, Fryburg A, Gutgesell ME, Hartman ML, Veldhuis JD. Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young males. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32:1556–61.
- (101) Kraemer RR, Acevedo AO, Synovitz LB, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD. Leptin and steroid hormone responses to exercise in adolescent females runners over a 7-week season. *Eur J Appl Physiol*. 2001; 86:85–91.
- (102) Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002; 227(9):701-8.
- (103) Olive JL, Miller GD. Differential effects of maximal- and moderate intensity runs on plasma leptin in healthy trained subjects. *Nutrition*. 2001; 17:365–9.
- (104) Essig DA, Alderson NL, Ferguson MA, Bartoli WP, Durstine JL. Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. *Metabolism*. 2000; 49:395–9.
- (105) Karamouzis I, Karamouzis M, Vrabas IS, Christoulas K, Kyriazis N, Giannoulis E, Mandroukas K. The effects of marathon swimming on serum leptin and plasma neuropeptide Y levels. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40:132–6.
- (106) Halle M, Berg A, Garwers U, Grathwohl D, Knisel W, Kuel J. Concurrent reductions of serum leptin and lipids during weight loss in obese males with type II diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1999; 277:E277–82.
- (107) Ishii T, Yamakita T, Yamagami K, Yamamoto T, Miyamoto M, Kawasaki K, Hosoi M, Yoshioka K, Sata T, Tanaka S, Fujii S. Effect of exercise training on serum leptin levels in type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2001; 50:1136–40.
- (108) Gutin B, Ramsey L, Barbeau P, Cannady W, Ferguson M, Litaker M, Owens S. Plasma leptin concentrations in obese children: changes during 4-mo periods with and without physical training. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69:388–94.
- (109) Pasma WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol Endocrinol*. 1998; Metab 274:E280–6.
- (110) Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005; 26(3):439-51.

- (111) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002; 8(11):1288-95.
- (112) Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueta Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, Kadowaki T. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.* 2007; 6(1):55-68.
- (113) Calvani M, Scarfone A, Granato L, Mora EV, Nanni G, Castagneto M, Greco AV, Manco M, Mingrone G. Restoration of adiponectin pulsatility in severely obese subjects after weight loss. *Diabetes.* 2004; 53(4):939-47.
- (114) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(5):1930-5.
- (115) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999; 100(25):2473-6.
- (116) Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 2004; 43(6):1318-23.
- (117) Schraw T, Wang ZV, Halberg N, Hawkins M, Scherer PE. Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics. *Endocrinology.* 2008; 149(5):2270-82.
- (118) Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E, Blüher M, Kiess W. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(8):4053-61.
- (119) Verges B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F, Gambert P. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1364-9.
- (120) Tsubakio-Yamamoto K, Matsuura F, Koseki M, Oku H, Sandoval JC, Inagaki M, Nakatani K, Nakaoka H, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Masuda D, Ohama T, Maeda N, Nakagawa-Toyama Y, Ishigami M, Nishida M, Kihara S, Shimomura I, Yamashita S. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 375(3):390-4.

- (121) Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M, Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003; 42(3):231-4.
- (122) Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2007; 1;74(1):11-8.
- (123) Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: ghrelin and adiponectin. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007; 232(2):184-94.
- (124) O'Leary VB, Marchetti CM, Krishnan RK, Stetzer BP, Gonzalez F, Kirwan JP. Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J Appl Physiol*. 2006; 100(5):1584-9.
- (125) Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, Chrousos GP, Sidossis LS. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism*. 2005; 54(11):1472-9.
- (126) Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 290:E961-7.
- (127) Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J*. 2006; 53:189-95.
- (128) Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289(14):1799-804.
- (129) Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P, Manousaki M, Douroudos I, Taxildaris K, Mitrakou A. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:5970-7.
- (130) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420:868-74.
- (131) Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340, 115- 26.
- (132) Goldstein JL, Brown MS. Lipoprotein receptors and the control of plasma LDL cholesterol levels. *Eur Heart J*. 1992; 13 Suppl B, 34-6.
- (133) Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 1994; 344:793-5.

- (134) Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol.* 1976; 37(2):269-82.
- (135) Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1990; 322(13):882-9.
- (136) Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet.* 1999; 354(9186), 1234-41.
- (137) Imakita M, Yutani C, Strong JP, Sakurai I, Sumiyoshi A, Watanabe T, Mitsumata M, Kusumi Y, Katayama S, Mano M, Baba S, Mannami T, Masuda J, Sueishi K, Tanaka K. Second nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis.* 2001; 155(2), 487-97.
- (138) Newman WP 3rd, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, Williamson GD, Webber LS, Berenson GS. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1986; 314:138-44.
- (139) Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J.* 1998; 19 Suppl A, A31-5.
- (140) O'Connor, PM, Zysow BR, Schoenhaus SA, Ishida BY, Kunitake ST, Naya-Vigne JM, Duchateau PN, Redberg RF, Spencer SJ, Mark S, Mazur M, Heilbron DC, Jaffe RB, Malloy MJ, Kane JP. Prebeta-1 HDL in plasma of normolipidemic individuals: influences of plasma lipoproteins, age, and gender. *J Lipid Res.* 1998; 39(3), 670-8.
- (141) von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(1), 13-27.
- (142) Watson AD, Navab M, Hama SY, Sevanian A, Prescott SM, Stafforini DM, McIntyre TM, Du BN, Fogelman AM, Berliner JA. Effect of platelet activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1995; 95(2), 774-82.
- (143) Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Heart.* 2008; 94 (6): 706-14.
- (144) Stodefalke K. Effects of exercise training on blood lipids and lipoproteins in children and adolescents. *Journal of Sports Science and Medicine.* 2007; 6, 313-8.

- (145) Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(25):2396-406.
- (146) Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2007; 191(2):447-53.
- (147) Sung RY, Yu CW, Chang SK, Mo SW, Woo KS, Lam CW. Effects of dietary intervention and strength training on blood lipid level in obese children. *Arch Dis Child*. 2002; 86(6):407-10.
- (148) Ito H, Ohshima A, Inoue M, Ohto N, Nakasuga K, Kaji Y, Maruyama T, Nishioka K. Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002; 29(5-6):399-404.
- (149) Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis*. 2007; 191(1):98-106.
- (150) Kelishadi R, Hashemi M, Mohammadifard N, Asgary S, Khavarian N. Association of changes in oxidative and proinflammatory states with changes in vascular function after a lifestyle modification trial among obese children. *Clin Chem*. 2008; 54(1):147-53.
- (151) Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci*. 2004; 107: 435-47.
- (152) Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res*. 2005; 46(6):1239-47.
- (153) Costa LG, Giordano G, Furlong CE. Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: the hunt goes on. *Biochem Pharmacol*. 2011; 81(3):337-44.
- (154) Précourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, Levy E. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*. 2011; 214(1):20-36.
- (155) Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004; 369:78-88.
- (156) Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat M, Eroglu J, Hsu C, Dunlop C, La Du B. 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*. 1998; 18:1617-24.

- (157) Puhl H, Waeg G, Esterbauer H. Methods to determine oxidation of low-density lipoproteins. *Methods Enzymol.* 1994; 233:425-41.
- (158) Otocka-Kmiecik A, Orłowska-Majdak M. The role of genetic (PON1 polymorphism) and environmental factors, especially physical activity, in antioxidant function of paraoxonase. *Postepy Hig Med Dosw.* 2009; 63:668-77.
- (159) Roest M, van Himbergen TM, Barendrecht AB, Peeters PH, van der Schouw YT, Voorbij HA. Genetic and environmental determinants of the PON-1 phenotype. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37(3):187-96.
- (160) Costa LG, Cole TB, Jarvik GP, Furlong CE. Functional genomic of the paraoxonase (PON1) polymorphisms: effects on pesticide sensitivity, cardiovascular disease, and drug metabolism. *Annu Rev Med.* 2003; 54:371-92.
- (161) Shih DM, Gu L, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S, Castellani LW, Furlong CE, Costa LG, Fogelman AM, Lusis AJ. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature.* 1998; 394: 284–7.
- (162) Tward A, Xia YR, Wang XP, Shi YS, Park C, Castellani LW, Lusis AJ, Shih DM. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. *Circulation.* 2002; 106(4):484-90.
- (163) Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yarnell J, Azam N, Watt M, Mackness M. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly prospective study. *Circulation.* 2003; 107:2775–9.
- (164) Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, Zhang R, Yang X, Schmitt D, Fu X, Shao M, Brennan DM, Ellis SG, Brennan ML, Allayee H, Lusis AJ, Hazen SL. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *JAMA.* 2008; 299: 1265–76.
- (165) Paragh G, Seres I, Balogh Z, Varga Z, Karpati I, Matyus J, Ujhelyi L, Kakuk G. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron.* 1998; 80:166-70.
- (166) Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, Bicchiega V. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1728-33.
- (167) Furlong CE, Suzuki SM, Stevens RC, Marsillach J, Richter RJ, Jarvik GP, Checkoway H, Samii A, Costa LG, Griffith A, Roberts JW, Yearout D, Zabetian CP. Human PON1, a biomarker of risk of disease and exposure. *Chem Biol Interact.* 2010; 187(1-3):355-61.

- (168) Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991; 286(1-2):152-4.
- (169) Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon. *Br J Pharmacol.* 1997; 122, 265-8.
- (170) Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21, 473-80.
- (171) Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17, 1067-73.
- (172) Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11 212 cases of coronary heart disease and 12 786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet.* 2004; 363, 689-95.
- (173) Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, Roberts C, Durrington PN, Mackness MI. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21, 1451-7.
- (174) Jarvik GP, Hatsukami TS, Carlson C, Richter RJ, Jampsa R, Brophy VH, Margolin S, Rieder M, Nickerson D, Schellenberg GD, Heagerty PJ, Furlong CE. Paraoxonase activity, but not haplotype utilizing the linkage disequilibrium structure, predicts vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23, 1465-71.
- (175) Brophy VH, Jampsa RL, Clendenning JB, McKinstry LA, Jarvik GP, Furlong CE. Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase-gene (PON1) expression. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 1428-36.
- (176) Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol.* 2005; 69:541-50.
- (177) Mirdamadi HZ, Sztanek F, Derdak Z, Seres I, Harangi M, Paragh G. The human paraoxonase-1 phenotype modifies the effect of statins on paraoxonase activity and lipid parameters. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66:366-73.
- (178) Harangi M, Mirdamadi HZ, Seres I, Sztanek F, Molnár M, Kassai A, Derdák Z, Illyés L, Paragh G. Atorvastatin effect on the distribution of high-density lipoprotein subfractions and human paraoxonase activity. *Transl Res.* 2009; 153:190-8.
- (179) Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2214-25.

- (180) Senti M, Tomás M, Anglada R, Elosua R, Marrugat J, Covas MI, Fitó M. Interrelationship of smoking, paraoxonase activity, and leisure time physical activity: a population-based study. *Eur J Intern Med.* 2003; 14: 178–84.
- (181) Pawłowska D, Moniuszko-Jakoniuk J, Sołtys M. Parathion-methyl effect on the activity of hydrolytic enzymes after single physical exercise in rats. *Pol J Pharmacol Pharm.* 1985; 37(5):629-38.
- (182) Briviba K, Watzl B, Nickel K, Kulling S, Bös K, Haertel S, Rechkemmer G, Bub A. A half-marathon and a marathon run induce oxidative DNA damage, reduce antioxidant capacity to protect DNA against damage and modify immune function in hobby runners. *Redox Rep.* 2005; 10: 325–1.
- (183) Tsakiris S, Karikas GA, Parthimos T, Tsakiris T, Bakogiannis C, Schulpis KH. Alpha-tocopherol supplementation prevents the exercise-induced reduction of serum paraoxonase 1/arylesterase activities in healthy individuals. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63: 215–1.
- (184) Sánchez-Quesada JL, Ortega H, Payés-Romero A, Serrat-Serrat J, González-Sastre F, Lasunción MA, Ordóñez-Llanos J. LDL from aerobically-trained subjects shows higher resistance to oxidative modification than LDL from sedentary subjects. *Atherosclerosis.* 1997; 132: 207–3.
- (185) Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez M. del C, Rodríguez-Benjumeda LM, Ania-Lafuente B, Brito-Díaz B, Muros de Fuentes M, Almeida-González D, Batista-Medina M, Aguirre-Jaime A. Sedentary lifestyle: physical activity duration versus percentage of energy expenditure. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 244–50.
- (186) Evelson P, Gambino G, Travacio M, Jaita G, Verona J, Maroncelli C, Wikinski R, Llesuy S, Brites F. Higher antioxidant defences in plasma and low density lipoproteins from rugby players. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32: 818–25.
- (187) Goldhammer E, Ben-Sira D, Zaid G, Biniamini Y, Maor I, Lanir A, Sagiv M. Paraoxonase activity following exercise-based cardiac rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2007; 27: 151–4.
- (188) Richter B, Niessner A, Penka M, Grdić M, Steiner S, Strasser B, Ziegler S, Zorn G, Maurer G, Simeon-Rudolf V, Wojta J, Huber K. Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. *Thromb Haemost.* 2005; 94: 1306–11.
- (189) Roberts CK, Ng C, Hama S, Eliseo AJ, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/anti-inflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol.* 2006; 101: 1727–32.

- (190) Iborra RT, Ribeiro IC, Neves MQ, Charf AM, Lottenberg SA, Negrao CE, Nakandakare ER, Passarelli M. Aerobic exercise training improves the role of high-density lipoprotein antioxidant and reduces plasma lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Med Sci Sports*. 2008; 18: 742–50.
- (191) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288: 373–6.
- (192) Anderssohn M, Schwedhelm E, Lüneburg N, Vasan RS, Böger RH. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2010; 7(2):105-18.
- (193) McLaughlin T, Stühlinger M, Lamendola C, Abbasi F, Bialek J, Reaven GM, Tsao PS. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese insulin-resistant women and fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(5):1896-900.
- (194) Gruber HJ, Mayer C, Meinitzer A, Almer G, Horejsi R, Möller R, Pilz S, März W, Gasser R, Truschnig-Wilders M, Mangge H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is tightly correlated with growth in juveniles without correlations to obesity related disorders. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008; 116(9):520-4.
- (195) Sumegová K, Nagyová Z, Waczulíková I, Zitnanová I, Duracková Z. Activity of paraoxonase 1 and lipid profile in healthy children. *Physiol Res* 2007; 56:351-7.
- (196) Bajnok L, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, Juhasz A, Csongradi E, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. *Metabolism*. 2007; 56:1542-9.
- (197) Bajnok L, Csongradi E, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, Juhasz A, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G. Relationship of adiponectin to serum paraoxonase 1. *Atherosclerosis* 2008; 197:363-7.
- (198) Wu B, Fukuo K, Suzuki K, Yoshino G, Kazumi T. Relationships of systemic oxidative stress to body fat distribution, adipokines and inflammatory markers in healthy middle-aged women. *Endocr J*. 2009; 56(6):773-82.
- (199) Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CL, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 1999; 26:892-904.
- (200) Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998; 139:307-15.

- (201) Liang CP, Tall AR. Transcriptional profiling reveals global defects in energy metabolism, lipoprotein, and bile acid synthesis and transport with reversal by leptin treatment in ob/ob mouse liver. *J Biol Chem.* 2001; 276:49066-76.
- (202) Cambuli VM, Musiu MC, Incani M, Paderi M, Serpe R, Marras V, Cossu E, Cavallo MG, Mariotti S, Loche S, Baroni MG. Assessment of adiponectin and leptin as biomarkers of positive metabolic outcomes after lifestyle intervention in overweight and obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8):3051-7.
- (203) Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15:1812-8.
- (204) Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1983; 35:1126-38.
- (205) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18:499-502.
- (206) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28:412-9.
- (207) Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol.* 2004; 39:59-66.
- (208) La Du BN, Adkins S, Kuo CL, Lipsig D. Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. *Chem Biol Interact* 1993; 87:25-34.
- (209) Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, Cooper DM. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res.* 2003; 53:148-52.
- (210) Santosa S, Demonty I, Lichtenstein AH, Cianflone K, Jones PJ. An investigation of hormone and lipid associations after weight loss in women. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26(3):250-8.
- (211) Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J.* 1996; 10(7):709-720.
- (212) Magkos F, Tsekouras YE, Prentzas KI, Basioukas KN, Matsama SG, Yanni AE, Kavouras SA, Sidossis LS. Acute exercise-induced changes in basal VLDL-triglyceride kinetics leading to hypotriglyceridemia manifest more readily after resistance than endurance exercise. *J Appl Physiol.* 2008; 105(4):1228-36.

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki Dr. Paragh György Professzor Úrnak és Dr. Seres Ildikó Tanárnőnek, akik orvostanhallgató korom óta támogattak kutatási témámban, a vizsgálatok és a kutatómunka feltételeit biztosították, valamint köszönettel tartozok a tanácsokért, a kísérletek megtervezéséhez és kivitelezéséhez nyújtott segítségért, amelyek mind előre vitték kutatási munkámat. Emellett köszönettel tartozok Dr. Józsa Lajos és Dr. Gönczi Ferenc Főorvos Úrnak a gyermek életmód-tábor megszervezéséért és lebonyolításáért, valamint Dr. Harangi Mariann Adjunktusnőnek a kutatási eredmények megvitatásában és publikációban nyújtott segítségéért.

Köszönöm Lénárt Ferencné és Mozga Mária Gyöngyi asszisztenseknek, hogy a laboratóriumi munkámat közvetlenül segítették.

Köszönöm Karányi Zsoltnak a kísérleti eredmények statisztikai elemzésében és feldolgozásában nyújtott segítségét.

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

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



SZÉCHENYI TERV

IX. TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA



DEBRECENI EGYETEM EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁRA

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

Jelölt: Koncsos Péter

Neptun kód: FD3CZI

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

További Közlemények

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



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



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

Összesített impakt faktor: 16.198

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

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

Debrecen, 2013.03.05



X. ABSTRACT

Childhood obesity is a predisposing factor for adult cardiovascular diseases. Human serum paraoxonase (PON1) may protect against atherosclerosis by hydrolyzing lipid peroxides in oxidized LDL. Alterations and potential correlations of PON1 activities, leptin and adiponectin levels in childhood obesity were studied. We investigated the effect of short-term lifestyle changes on the alteration of PON1 activities, leptin, adiponectin, E-selectin, asymmetric dimethylarginine (ADMA) as atherogenic and antiatherogenic factors in obese children.

We measured PON1 paraoxonase and arylesterase activities, anthropometric parameters, leptin and adiponectin levels in 59 white, obese (obese group-OB: BMI corrected for age: 95,1±3,5 percentile, age: 11,9±1,6 years) and 51 normal-weight children (control group-C: BMI corrected for age: 64,1±8,4 percentile, age: 12,0±3,9 years). Twenty-three white obese and overweight children (age: 11,43±1,78 years; 8 girls, 15 boys) participated in a two-week long lifestyle camp based on diet and exercise program. Overweight and obesity were defined according to the national body mass index reference tables for age and gender.

Obese children had significantly lower PON1 paraoxonase and arylesterase activities, higher leptin and lower adiponectin levels compared to the normal-weight group. PON1 arylesterase activity showed inverse univariate correlation with leptin ($r=-0,29$; $p<0,05$) and positive correlation with adiponectin levels ($r=0,39$; $p<0,01$). In multiple regression analysis adiponectin was strongly associated with PON1 arylesterase activity in obese children ($\beta=0,45$, $p<0,02$). After two-week long supervised diet and aerobic exercise obese children had significantly decreased leptin, ADMA, E-selectin level, whereas they had significantly increased PON1 paraoxonase activity besides the antiatherogenic alteration of the lipid profile and significant weight change. Adiponectin and PON1 arylesterase activity did not change significantly.

Our results emphasize the importance of the investigated metabolic alterations which may have further effects on cardiovascular morbidity and mortality in later adulthood. Altered levels of leptin, adiponectin and PON1 activities may be useful markers beside the general risk factors. Our investigations suggest that modifications in dietary habits and physical activity induce antiatherogenic changes in childhood obesity. These findings highlight the major role of primary prevention and non-pharmaceutical treatment of childhood obesity through lifestyle changes based on diet and increased physical activity.

Keywords: childhood obesity, leptin, adiponectin, PON1, ADMA

XI. ÖSSZEFOGLALÁS

A gyermekkori elhízás rizikófaktornak számít a későbbi felnőtt kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szempontjából. A humán szérumban lévő paraoxonáz-1 (PON1) enzim antiatherogén hatású azáltal, hogy az oxidált LDL-partikulákban hidrolizálja a lipid-peroxidokat. A zsírszövet által termelt adipokinek, a leptin és az adiponektin szintjének változása atherogén hatással bír elhízásban. Vizsgálatunk első részében a PON1 aktivitás, leptin- és adiponektinszintek eltéréseit és ezen paraméterek egymással való összefüggését tanulmányoztuk túlsúlyos gyerekek körében. További vizsgálataink arra irányultak, hogy ezen paraméterek feltételezhetően patológiás irányú elmozdulása befolyásolható-e fokozott fizikai aktivitás és diéta segítségével.

Vizsgálatunk első részében 59 kaukázusi, túlsúlyos gyerek (obez csoport - OB: 95,1±3,5 testsúly-percentilis, átlagéletkor: 11,9±1,6 év) paramétereit hasonlítottuk össze 51 normál testsúlyú gyerek (kontroll csoport-C: 64,1±8,4 testsúly-percentilis, átlagéletkor: 12,0±3,9) értékeivel. Vizsgálatunk másik részében 23 túlsúlyos gyerek vett részt egy kéthetes életmód-táborban (átlagéletkor: 11,43±1,78 év; 8 lány, 15 fiú).

A túlsúlyos gyerekeknek szignifikánsan alacsonyabb PON1 paraoxonáz, PON1 arilészteráz aktivitása, adiponektinszintje, valamint szignifikánsan magasabb leptinszintje volt a normál testsúlyú gyerekekhez képest. A PON1 arilészteráz aktivitás szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az adiponektinszinttel és negatív korrelációt a leptinszinttel, lineáris regressziós analízis során az adiponektinszint bizonyult a PON1 arilészteráz aktivitás független prediktorának. Kéthetes fokozott fizikai aktivitás és diéta hatására a túlsúlyos csoportban szignifikáns csökkenést figyeltünk meg a szérumban lévő leptin, ADMA és E-selectin szintekben, valamint szignifikáns emelkedést a PON1 paraoxonáz aktivitásában a lipidprofil antiatherogén elmozdulása, a testsúly és az inzulinrezisztencia kifejezett csökkenése mellett. Az adiponektinszint és a PON1 arilészteráz aktivitása nem változott szignifikánsan.

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

Kulcsszavak: gyermekkori elhízás, leptin, adiponektin, PON1, ADMA