

# DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Juhász Imre Zoltán

Anyagcsere markerek jelentősége alacsony fokú, krónikus - és akut  
gyulladásos kórképekben

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023.

# DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Anyagcsere markerek jelentősége alacsony fokú, krónikus - és akut  
gyulladásos kórképekben

Dr. Juhász Imre Zoltán

Témavezető: Prof. Dr. Paragh György



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023.

# Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	5. oldal
2. Irodalmi áttekintés.....	10. oldal
2.1. Epidemiológia.....	10. oldal
2.2. Anyagcsere változások obezitásban, inzulin-rezisztencia és következményei.....	12. oldal
2.2.1. Adipokinek és hepatokinek.....	12. oldal
2.2.2. Diszlipidéma.....	16. oldal
2.2.2.1. Lipid anyagcsere egészséges, nem obez egyénekben.....	16. oldal
2.2.2.2. Lipid anyagcsere változásai obezitásban.....	18. oldal
2.2.3. Mitokondriális diszfunkció, oxidatív stressz és az ER (endoplazmatikus retikulum) működészavara.....	19. oldal
2.2.4. Alacsony fokú, krónikus gyulladás.....	20. oldal
2.2.5. Inzulin-rezisztencia.....	22. oldal
2.2.5.1. Inzulin jelentősége és hatása a szervezetben.....	22. oldal
2.2.5.2. Inzulin-rezisztencia és következményei.....	26. oldal
2.2.6. Szénhidrátháztartás, diabétesz és szepszis kapcsolata.....	27. oldal
2.3. Célkitűzések.....	29. oldal
2.3.1. A szérum afamin szint vizsgálata és kapcsolata szénhidrát- és lipid paraméterekkel nem diabéteszes, morbid elhízott betegekben (n=50) és normál testtömegű, egészséges kontroll személyekben (n=32).....	29. oldal
2.3.2. A HbA1c potenciális diagnosztikus és prediktív szerepének vizsgálata diabéteszes, szepikus betegekben.....	29. oldal
3. Betegek és módszerek.....	30. oldal
3.1. Elhízott betegek kiválasztása.....	30. oldal
3.2. Szepikus betegek kiválasztása.....	30. oldal
3.3. Mintavétel és rutin laboratóriumi mérések az elhízott és kontroll csoportban.....	33. oldal
3.4. Szérum afamin szint meghatározás.....	33. oldal
3.5. Szérum oxidált LDL koncentráció meghatározása.....	34. oldal
3.6. Szérum $\alpha$ - és $\gamma$ -tokoferol szint meghatározás gáz kromatográfia és tömeg spektrometria segítségével.....	34. oldal
3.7. HDL szubfrakciók vizsgálata.....	35. oldal
3.8. LDL szubfrakciók vizsgálata.....	36. oldal
3.9. Statisztikai elemzések.....	36. oldal

<b>4. Eredmények.....</b>	<b>38. oldal</b>
4.1. Nem diabéteszes, obez és normál testtömegű kontroll személyek laboratóriumi értékei.....	38. oldal
4.2. A szérum afamin korrelációi az antropometriai és laboratóriumi paraméterekkel.....	41. oldal
4.3. Diabéteszes, szeptikus betegek, akiknek a sürgősségi felvételkor/sürgősségi felvétel utáni 24 órában volt HbA1c mérve	43. oldal
4.3.1. SIRS 24h csoport.....	43. oldal
4.3.2. SOFA 24h csoport.....	48. oldal
4.4. Diabéteszes, szeptikus betegek, akiknek a sürgősségi felvétel előtti 30 napon belül volt HbA1c mérve.....	51. oldal
4.4.1. SIRS és SOFA 30d csoportok.....	51. oldal
4.5. Backward, stepwise multivariációs analízis.....	51. oldal
<b>5. Megbeszélés.....</b>	<b>52. oldal</b>
5.1. Nem diabéteszes, obez betegek.....	52. oldal
5.2. Diabéteszes, szeptikus betegek.....	53. oldal
5.3. Új eredmények összefoglalása.....	55. oldal
5.4. Limitációk.....	56. oldal
<b>6. Összefoglalás.....</b>	<b>58. oldal</b>
<b>7. Summary.....</b>	<b>59. oldal</b>
<b>8. Irodalomjegyzék.....</b>	<b>60. oldal</b>
<b>9. Tárgyszavak.....</b>	<b>70. oldal</b>
<b>10. Rövidítésjegyzék.....</b>	<b>71. oldal</b>
<b>11. Köszönetnyilvánítás.....</b>	<b>74. oldal</b>
<b>12. Függelék.....</b>	<b>75. oldal</b>
<b>13. Publikációs lista.....</b>	<b>76. oldal</b>

## 1. Bevezetés

Az WHO (World Health Organization, Egészségügyi világszervezet) definíciója alapján túlsúlyról akkor beszélünk, ha a beteg BMI-je (body mass index, testtömeg index = a kilogrammokban kifejezett testsúly és a négyzetméterben kifejezett testfelület hányadosa) 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>. Amennyiben a beteg testtömeg indexe 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> mérsékelt vagy I. fokú, 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> esetén súlyos vagy II. fokú, 40 kg/m<sup>2</sup> felett pedig extrém, III. fokú elhízásról beszélünk. Elhízás akkor alakul ki, ha a szervezet energiafelvétele hosszabb távon meghaladja a szervezet energiaigényt [1]. Az utóbbit három tényező határozza meg: a leggyakrabban az Owen-formula segítségével kiszámolt alapanyagcsere, a fizikai aktivitás és a barna zsírszövetben zajló, az energiát hő formájában felszabadító adaptív termogenezis.

Az elhízás egy multifaktoriális állapot, háttérében genetikai okok (pl. Prader-Willi szindróma, melanokortin 4 receptor-, leptin- és leptin receptor-, propiomelanokortin deficiencia) demográfiai és életmódbeli tényezők (rassz, iskolázottsági fok, rendszertelen étkezés, kalóriadús, zsírban- és szénhidrátokban gazdag, magas glikémiás indexű étrend, alacsony fizikai aktivitás, ülő életmód, éjszakázás, műszakos munkarend, dohányzási szokások), endokrin zavarok (leggyakrabban hipotireózis, Cushing szindróma és centrális, hipotalamo-hipofizealis okok), gyógyszerhatás (pl. szteroidok, antipszichotikumok, antidepresszánsok), valamint az életkorral bekövetkező változások egyaránt állhatnak [2-6].

Az inkább férfiakra jellemző centrális (android/alma típusú) elhízás, a metabolikusan aktív, számos hormont termelő viscerális zsírsejtek miatt - a hölgyekre jellemző csípőre lokalizálódó perifériás (gynoid/körte típusú) elhízással szemben - fokozza a kardiovaszkuláris rizikót [7]. Elhízás során jelentős anyagcsere változások következnek be: többek között megváltozik a zsírsejtek által termelt hormonok (adipokinek) összetétele és szintje, diszlipidémia, fokozott oxidatív stressz, mitokondriális diszfunkció, az endoplazmatikus retikulum működészavara, krónikus, alacsony fokú gyulladás és inzulin-rezisztencia alakul ki. Utóbbi alatt a szövetek endogén/exogén inzulinra adott csökkent válaszát értjük [8].

Az inzulin-rezisztencia végül manifeszt 2-es típusú cukorbetegség kialakulásához vezet, melyre gyakran rutin vérvétel során derül fény vagy a klasszikus tünetek megjelenése (poliuria, polidipszia, niktúria, fogyás) hívja fel rá a figyelmet. A cukorbetegség diagnózisának felállítása a klinikai tünetek, a 3 havi átlagos vércukorszintről információt adó HbA1c (hemoglobin A1c), az

éhomi és random vércukor szint mérése, valamint OGTT (orális glükóz tolerancia teszt) révén történik. Diabétesz mellitusról akkor beszélünk, ha a HbA1c  $\geq 6,5\%$ , ha az éhomi - legalább 8 óras éhezés után mért - vércukor érték  $\geq 7$  mmol/l vagy az étkezéstől függetlenül bármikor mért vércukor szint  $\geq 11,1$  mmol/l [9].

A 2-es típusú cukorbetegség etiológiai tényezői és rizikófaktorai nagy mértékben átfednek az obezitás kialakulásában szerepet játszó tényezőkkel és rizikófaktorokkal [10-15]. Nem megfelelő glikémiás kontroll esetén kialakulnak a diabétesz mikrovaszkuláris és makrovaszkuláris szövődményei (mikrovaszkuláris szövődmények: retinopathia, nephropathia, neuropathia, makrovaszkuláris szövődmények: agyi keringészavar, átmeneti agyi ischaemiás roham, stroke, ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás betegség), zavart szenved a sejtes- és a celluláris immunitás, a szervezet akut fertőzésre adott válaszreakciója, fokozódik a szepszis kockázata és romlik a prognózisa. A szepszis hátterében cukorbetegekben is főleg bakteriális, ritkábban virális és gomba okozta fertőzések állnak, a diagnózis felállítása pedig a SIRS (systemic inflammatory response syndrome, szisztémás gyulladáshoz válaszreakció) vagy a qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment score) és SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) kritériumok segítségével történik [16, 17] (**1./a, 1./b és 1./c ábra** [16]). 2016 óta (a qSOFA és SOFA ekkor kerültek bevezetésre) több cikk is megjelent melyben a SIRS, qSOFA és SOFA hatékonyságát próbálták összehasonlítani, azonban az eredmények korántsem voltak egyértelműek [18], sőt egyes vizsgálatok a qSOFA szenzitivitását alacsonyabbnak találták a korábban preferált SIRS kritériumokhoz képest [19-22]. Részben az előbbieket miatt a 2016-os ajánlások nem teljes körűen elfogadottak és mind a mai napig számos országban a korábbi SIRS kritériumokat preferálják a szepszis diagnózisának felállításához.

A szepszis kialakulásának fő rizikófaktorai a cukorbetegségen túl az előrehaladott életkor ( $\geq 65$  év), a korábbi kórházi kezelés (főleg a megelőző 90 napon belül, intenzív osztályos kezelés, nosokomiális infekciók, közösségben szerzett tüdőgyulladás), az immunszuppresszióval járó állapotok fennállása (pl. daganatos betegség, vese- és májelégtelenség, AIDS, splenectómia) és a genetikai hajlamosító tényezők jelenléte [23-28].

# 1./a ábra - SIRS alapú sepszis diagnosztikus algoritmus

## SIRS kritériumok:

1. Pulzus > 90/min
2. Testhőmérséklet > 38 °C vagy < 36 °C
3. Légzésszám > 20/min vagy PaCO<sub>2</sub> < 32 Hgmm
4. Fehérvérsajt szám > 12 G/l vagy < 4 G/l vagy > 10% éretlen alak



Nem áll fenn legalább  
2 kritérium



SIRS nem  
igazolódott



Legalább 2 kritérium fennáll



SIRS

+

Fertőzés gyanú vagy  
igazololt fertőzés

=



→



→



+

szervi elégtelenség/  
hipoperfúzió/  
hipotónia

+

adekvát folyadékterápia  
ellenére fennálló  
hipotónia

Amennyiben legalább 2 SIRS kritérium fennáll a szisztémás gyulladással járó válaszreakció diagnózisa felállítható. Abban az esetben, ha a SIRS hátterében fertőző ok merül fel/egyértelmű fertőzés áll sepsziszről beszélünk. Sepszis és szervi elégtelenség/hipoperfúzió vagy hipotónia együttes fennállását súlyos sepszisnek, az ehhez társuló, adekvát folyadékterápia ellenére fennálló hipotóniával járó állapotot pedig sepszis sokknak nevezzük. (PaCO<sub>2</sub> = artériás szén-dioxid parciális nyomás, SIRS = systemic inflammatory response syndrome, szisztémás gyulladással járó válaszreakció)

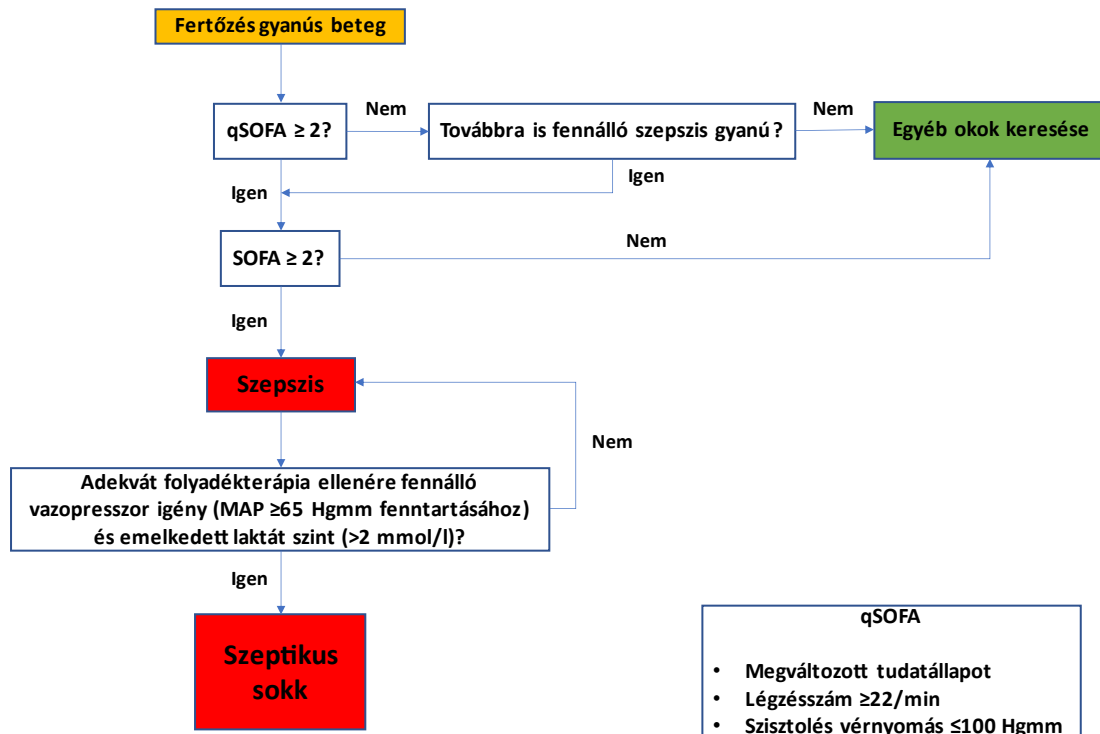
szervrendszer	paraméter	mértékegység	pontszám				
			0	1	2	3	4
légzés	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	Hgmm	≥400	<400	<300	<200 (légzéstámogatással)	<100 (légzéstámogatással)
			≥70	<70	dopamin ≤5 vagy dobutamin (bármilyen dózisban)*	dopamin >5 vagy adrenalin ≤0,1 vagy noradrenalin ≤0,1*	dopamin >15 vagy adrenalin >0,1 vagy noradrenalin >0,1*
keringés	MAP (katekolamin igény)	Hgmm	≥70	<70	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (>204)
			<1,2 (<20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) (vizelet <500 ml/nap)	>5,0 (>440) (vizelet <200 ml/nap)
májfunkció	bilirubin	mg/dl (μmol/L)	<1,2 (<20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) (vizelet <500 ml/nap)	>5,0 (>440) (vizelet <200 ml/nap)
			<1,2 (<110)	1,2-1,9 (110-170)	10-12	6-9	<6
vesefunkció	kreatinin	mg/dl (μmol/L)	<1,2 (<110)	1,2-1,9 (110-170)	10-12	6-9	<6
			15	13-14	<100	<50	<20
idegrendszer	GCS	-	15	13-14	<100	<50	<20
			≥150	<150	<100	<50	<20
véralvadás	thrombocita szám	10 <sup>3</sup> /μl	≥150	<150	<100	<50	<20
			<150	<150	<100	<50	<20

- μg/kg/min

### 1./b ábra - SOFA kritériumok

FiO<sub>2</sub> = belélegzett levegő oxigéntartalma, GCS = Glasgow Coma Scale, Glasgow kóma skála, MAP = mean arterial pressure, artériás középnyomás, PaO<sub>2</sub> = artériás oxigén parciális nyomás, SOFA score = sequential organ failure assessment score

# 1./c ábra - SOFA alapú szepszis diagnosztikus algoritmus



Amennyiben a fertőzés gyanús beteg qSOFA score-ja  $\geq 2$  és a SOFA score is  $\geq 2$  a szepszis diagnózisa felállítható. Abban az esetben, ha a septicus beteg adekvát folyadékterápia mellett catecholamin támogatásra is szorul a MAP  $\geq 65$  Hgmm fenntartásához és laktát szintje  $\geq 2$  mmol/l septicus sokkról beszélünk. Amennyiben a qSOFA score  $< 2$ , de szepszis gyanúja továbbra is fennáll meg kell határozni a célszervkárosodás mértékét, azaz ki kell számolni a beteg SOFA score-ját. qSOFA  $< 2$  érték esetén - amennyiben szepszis gyanúja nem áll fenn - a szepszis diagnózisa kizárható, az állapotromlás hátterében pedig egyéb okok keresendők. A quick SOFA score elemei az akutan megváltozott tudatállapot, a tachypnoe (légzésszám  $\geq 22/\text{min}$ ) és az alacsony szisztolés vérnyomás (szisztolés vérnyomás  $\leq 100$  Hgmm). (MAP = mean arterial pressure, artériás középnyomás, SOFA score = sequential organ failure assessment score, qSOFA score = quick sequential organ failure assessment score)

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. Epidemiológia

Az obezitás, valamint az elhízáshoz gyakran társuló cukorbetegség, modern korunk legjelentősebb egészségügyi problémái közé tartoznak.

A túlsúlyosak és obezek száma világszerte nő: Ataey A. és munkatársai által végzett, 2020-ban megjelent kutatás alapján a világ összlakosságának megközelítően egy harmada volt túlsúlyos vagy elhízott, az obezitás prevalenciája pedig nőknél magasabb volt, mint férfiaknál [29]. Egy a Lancetben megjelent több, mint 2000 populációs vizsgálatot összefoglaló cikk szerint az elhízás életkorra standardizált prevalenciája nőknél 0,7%-ról 5,6%-ra, férfiaknál 0,9%-ról 7,8%-ra nőtt világszerte 1975 és 2016 között. 2000 óta az elhízás incidenciája inkább tetőzni látszik magas-jövedelmű országokban a fiatal generációknál, szemben az alacsony- és közepes jövedelmű országokkal, ahol egyértelmű emelkedés figyelhető meg [30].

Az Európai Unió országaiban az elhízottak száma szintén nő, férfiaknál pedig nagyobb éves szintű növekedés jellemző, mint nőknél (3,09% vs. 1,92%) [31]. Egy több, mint 30000 vizsgálati személy bevonásával végzett európai vizsgálat alapján a bevont személyek több, mint fele volt túlsúlyos vagy elhízott, főleg a férfiak, az idősebbek és városokban lakók. Ezen kutatás szerint a 20 vizsgált európai ország közül a legtöbb túlsúlyos beteg Csehországban, Magyarországon és Litvániában volt (45,2% vs 43,7% vs 41,7%) [32]. Janssen F. és munkatársai az obezitás prevalenciájának várható tetőzését Európában 2026 és 2054 közötti időszakra jósolták [33].

Egy 2015-ös több, mint 40000, 18-év feletti beteg bevonásával végzett Magyarországi vizsgálat szerint a túlsúly prevalenciája férfiaknál 40%, nőknél 32%, míg az elhízás prevalenciája mindkét nemben 32% volt. Szintén ez a kutatás mutatott rá arra, hogy az életkor előrehaladtával mindkét nemnél jelentősen nőtt az elhízás és túlsúly előfordulása. A túlsúly leginkább felsőfokú végzettségű férfiaknál, az obezitás főleg alacsony képzettségű nőknél fordult elő [34]. 2018-ban a magyar gyermekek 13,4%-a volt túlsúlyos, 6,6%-a pedig obez. A túlsúly és elhízás prevalenciája fiú gyermekeknél magasabb volt, mint lányoknál (21,6% vs 18,1%) és a legmagasabb prevalencia mindkét nemnél 10 éves kor környékén volt észlelhető [35]. Ravi K. és

munkatársai, egy 2013-ban publikált metaanalízis eredményéhez hasonlóan, azt találták, hogy az obezitás jelentősen fokozza a mortalitást [36, 37], és annak nagy részéért kardiovaszkuláris okok, valamint tumoros betegségek a felelősek [38]. Az obezitásban észlelhető egyik leggyakoribb anyagcsere eltérés az inzulin-rezisztencia fokozódása, mely 2-es típusú diabetes kialakulását eredményezi.

2017-ben a világ lakosságának több, mint 6%-a szenvedett 2-es típusú cukorbetegségben, a két nem között érdemi különbség a kórkép előfordulásában nem volt. Az incidencia jelentős emelkedése volt megfigyelhető nemcsak a magas-, hanem a közepes- és alacsony jövedelmű országokban is, az incidencia pedig 55 éves kor körül tetőzött [39]. Xiling és munkatársai 195 országot és egy közel 30 éves periódust átölelő vizsgálatukban szintén arra az eredményre jutottak, hogy a cukorbetegek száma világszerte növekvő tendenciát mutat és 2025-re akár 570,9 milliót is elérheti [40].

Európában már 2013-ban is közel 56 millióan szenvedtek cukorbetegségben és a számuk azóta csak emelkedett. Országoként az előfordulásban jelentős eltérések voltak megfigyelhetők: míg Moldovában a prevalencia 2,4% addig Törökországban 14,9% volt. Egyes előrejelzések szerint 2035-re Európában akár 66 millió diabéteszes beteg is lehet [41]. Richard Goodall és munkatársai által készített, 2021-ban megjelent tanulmány szerint a 2-es típusú diabétesz életkorra korrigált prevalenciája minden vizsgált európai országban emelkedett 1990 és 2019 között, de a mortalitási adatok általában inkább javuló tendenciát mutattak [42].

Magyarországon végzett tanulmányok szintén növekvő incidenciáról számolnak be. Barkai László, Kiss Zoltán és munkatársaik egy 16 év adatait áttekintő, retrospektív vizsgálatukban az 1-es típusú cukorbetegség dominanciáját, számának növekedését és a 2-es típusú diabétesz incidenciájának csökkenését találták magyar fiatalok körében. Az 1-es típusú cukorbetegség inkább a férfiakra, míg a 2-es típusú diabétesz inkább a nőkre volt jellemző [43, 44].

2-es típusú diabéteszes betegek esetén a mortalitás és morbiditás jelentős részéért szintén a kardiovaszkuláris szövődmények felelősek, az elvesztett évek száma pedig rasszonként jelentősen eltérő lehet [45, 46].

Egy a Fleischmann C. és munkatársai által 2016-ban publikált metaanalízis szerint a szeptikus betegek száma 31,5 millióra, a súlyos szepszisben szenvedőké pedig

19,4 millióra tehető globális szinten évente. Szintén ez a cikk mutatott rá arra, hogy a szepszissel összefüggő éves halálozás meghaladja az 5 millió főt [47]. Egy 1990 és 2017 között végzett vizsgálatban azt találták, hogy a szepszis életkorra-standardizált incidenciája a vizsgálati periódusban 37%-al, a mortalitás pedig 52,8%-al csökkent, 2017-ben pedig a szepszis a globális összhálaózás 19,7%-ért volt felelős [48]. Michael B és munkatársai 2020-ban megjelent vizsgálatukban a szepszis 30 napos mortalitását 24,4%-nak, a 90 napos mortalitását 32,2%-nak, a szeptikus sokk 30 napos mortalitását 34,7%-nak, a 90 napos mortalitását pedig 38,5%-nak találták. Észak-Amerikában a szeptikus sokk 30 napos mortalitása 33,7%, Európában 32,5%, Ausztráliában pedig 26,4% volt [49]. Egy 2019-ben megjelent európai és észak-amerikai adatokat összegző tanulmány a szeptikus sokk mortalitását 38% körülinek találta [50]. Annak ellenére, hogy az incidencia és mortalitási adatok igen eltérőek, abban a legtöbb szerző egyetért, hogy a szepszis továbbra is jelentős részben felelős a globális mortalitásért.

## **2.2. Anyagcsere változások obezításban, alacsony fokú, krónikus gyulladás és inzulin-rezisztencia kialakulása**

### **2.2.1. Adipokinek és hepatokinek**

#### *Adipokinek*

Az emberi zsírszövet nem egy passzív szerv, hanem számos biológiailag aktív endokrin, parakrin és autokrin hatással rendelkező ún. adipokinek termelésén keresztül komoly szereppel bír a homeosztázis fenntartásában és szabályozásában. Az adipokinek között vannak proatherogén és antiatherogén hatással bíró változatok is, mennyiségük pedig jelentősen függ a viscerális zsírszövet mennyiségétől, az elhízás mértékétől.

Az egyik legrébben ismert adipokin az adiponektin, melynek szintje jól korrelál az inzulin érzékenységgel: minél magasabb a szintje annál jobb a szövetek inzulinra adott válasza [51]. Az adiponektin az AMPK (AMP-aktivált protein-kináz) és PPAR- $\alpha$  (peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor) aktiválásán keresztül javítja az inzulin érzékenységet, így fokozza a szabad zsírsav oxidációt és glükóz felvételt izomban és

csökkenti a hepatikus glükóz termelését [52, 53]. Az adiponektin ezen túl direkt hat a  $\beta$  sejt funkcióra és antiapoptotikus hatást fejt ki [54]. Hatására a májban csökken a zsírsavtranszportért felelős CD36 (cluster of differentiation) expressziója [55], az erekben csökken az adhézións molekulák száma, fokozódik az endotheliális nitrogén-oxid termelés és az angiogenezis [56], gátolja továbbá a monocita-habos sejt átalakulást. Obezitásban a szervezet adiponektin szintje alacsonyabb, mint normál testsúly esetén [57].

A leptin gátolja a hypothalamusban található NPY/AgRP (neuropeptid Y) neuronok működését, serkenti továbbá a POMC (pro-opiomelanocortin) neuronokat, emelve ezzel az alfa-MSH (melanocita stimuláló hormon) és CART (kokain és amfetamin regulált transzkript) szinteket, ami együttesen étvágycsökkenéshez vezet. Proatherogén faktorként számos módon fejt ki hatását: serkenti a vazokonstriktor endothelin 1 termelését, indukálja az érfal simaizom sejtjeinek migrációját, proliferációját és az érfali sejtek kalcifikációját, stimulálja a gyulladásos sejteket, fokozza a zsírszöveti makrofágok TNF $\alpha$  (tumor nekrosis faktor- $\alpha$ ), IL-6 (interleukin 6), IL-12 (interleukin 12) termelését, növeli a ROS (reaktív oxigén gyökök) szintjét és így hozzájárul az alacsony fokú gyulladás kialakulásához [58]. A leptin szintje a szervezet zsírszövetével egyenesen arányosan változik, elhízás során mennyisége a vérben jelentősen megnő [59].

A rezisztint főleg a makrofágok és monociták termelik. Gyulladásos citokinek hatására fokozódik a termelése és önmaga is fokozza a proinflammatorikus citokinek termelését [60]. A rezisztin rontja az inzulin jelátvitelt, fokozza a glükoneogenezist, glikogénolízist és csökkenti a glükóz felvételt [61].

### *Hepatokinek*

A máj - a zsírszövethez hasonlóan – autokrin, parakrin és humorális hatással bíró fehérjéket termel, melyeknek szintén nagy szerepük van az inzulin-rezisztencia és az obezitáshoz társuló anyagcsere változások kialakulásában (pl. afamin, fetuin-A, FGF21).

## *Afamin*

Az utóbbi években a hepatokinek közül az afamin került a figyelem középpontjába. Az afamin az albumin családba tartozó, máj által termelt, de az emberi ovárium folliculusokban és a liquorban is megtalálható glikoprotein, mely speciális  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol kötő helyekkel rendelkezik ezért kiemelkedő szereppel bír az E vitamin metabolizmusban [62, 63]. Az emberi afamin gént hordozó egerekre - szemben a gént nem hordozó társaikkal - nagyobb súly, valamint magasabb lipid és glükóz szintek jellemzők. Az afamin szintje emelkedett elhízásban és metabolikus szindrómában, és a koncentrációja jól korrelál a metabolikus szindróma elemeivel obezekben és 2-es típusú cukorbetegben (csípőkorfogot, BMI, triglicerid, glükóz, LDL = low-density lipoprotein, alacsony denzitású lipoprotein) [64]. Hasonló eredmények figyelhetők meg policisztás ovárium szindrómában szenvedő betegeknél is [65]. Egy több mint 20000 betegen végzett, multicentrikus vizsgálat során szignifikáns pozitív korrelációt találtak a 2-es típusú diabétesz incidenciája és prevalenciája és az afamin szintek között [66]. Egy másik, nemrég megjelent tanulmány alapján felmerült az afamin szerepe mint a máj lipid tartalmának potenciális biomarkere 2-es típusú diabéteszben [67]. Az afamin antiapoptotikus és antioxidáns hatásának köszönhetően fontos szerepet játszik oxidatív stressz során: fokozott oxidatív stresszrel járó kórképekben (pl. metabolikus szindróma, 2-es típusú diabétesz mellitus, obezitás) szintje jelentősen emelkedik [68, 69].

Ovárium rákban szenvedő betegeknél az afamin szint szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, egyes vizsgálatok pedig szignifikáns összefüggést találtak az afamin szint és a várható kimenetel között petefészekes rákos betegeknél. Ezzel szemben jóindulatú nőgyógyászati kórképekben (pl. endometriózisban) az afamin szint hasonló csökkenést nem mutatott [70, 71].

Az afamin az előbbieken túl neuroprotektív hatású és egyes neurológiai kórképekben (pl. Alzheimer-kór, sclerosis multiplex) felmerül a szerepe mint esetleges biomarker [72-74].

Szövődménymentes terhességben az afamin szintje közel kétszeresére emelkedik, majd szülés után szinte azonnal visszatér a terhesség előtti értékre.

Preeclampsziában az afamin koncentrációja szignifikánsan magasabb, mint szövődménymentes terhesség során. Az előbbiek alapján az afaminnak jelentős prognosztikai értéke is van egyes terhességi kórképekben [75].

#### *Fetuin A*

Az Ahsg gén által kódolt fetuin A-t legnagyobb mennyiségben a máj termeli, de kisebb mértékben a placentában és zsírszövetben is megtalálható [76, 77]. A fetuin A szintje szignifikánsan magasabb 2-es típusú cukorbetegségben, nem alkoholos zsírmáj esetén és atherosclerosisban [78, 79]. A szabad zsírsavak és glükóz emelkedett koncentrációja az NF- $\kappa$ B (nukleáris faktor kappa B) és ERK-1/ERK-2 (extracelluláris szignál-regulált kináz) útvonalakon keresztül fokozott fetuin A expresszióhoz vezet [80]. A fetuin A gátolja az inzulin-receptor tirozin-kináz működését, a TLR4 (toll-like receptor 4) ligandjaként fokozza a proinflammatorikus választ, növeli a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek termelését monocitákban és zsírszövetben, valamint gátolja az adiponektin termelését, így fontos szerepet tölt be az obezitáshoz társuló inzulin-rezisztencia kialakulásában [81, 82].

#### *FGF21 (fibroblaszt növekedési faktor 21)*

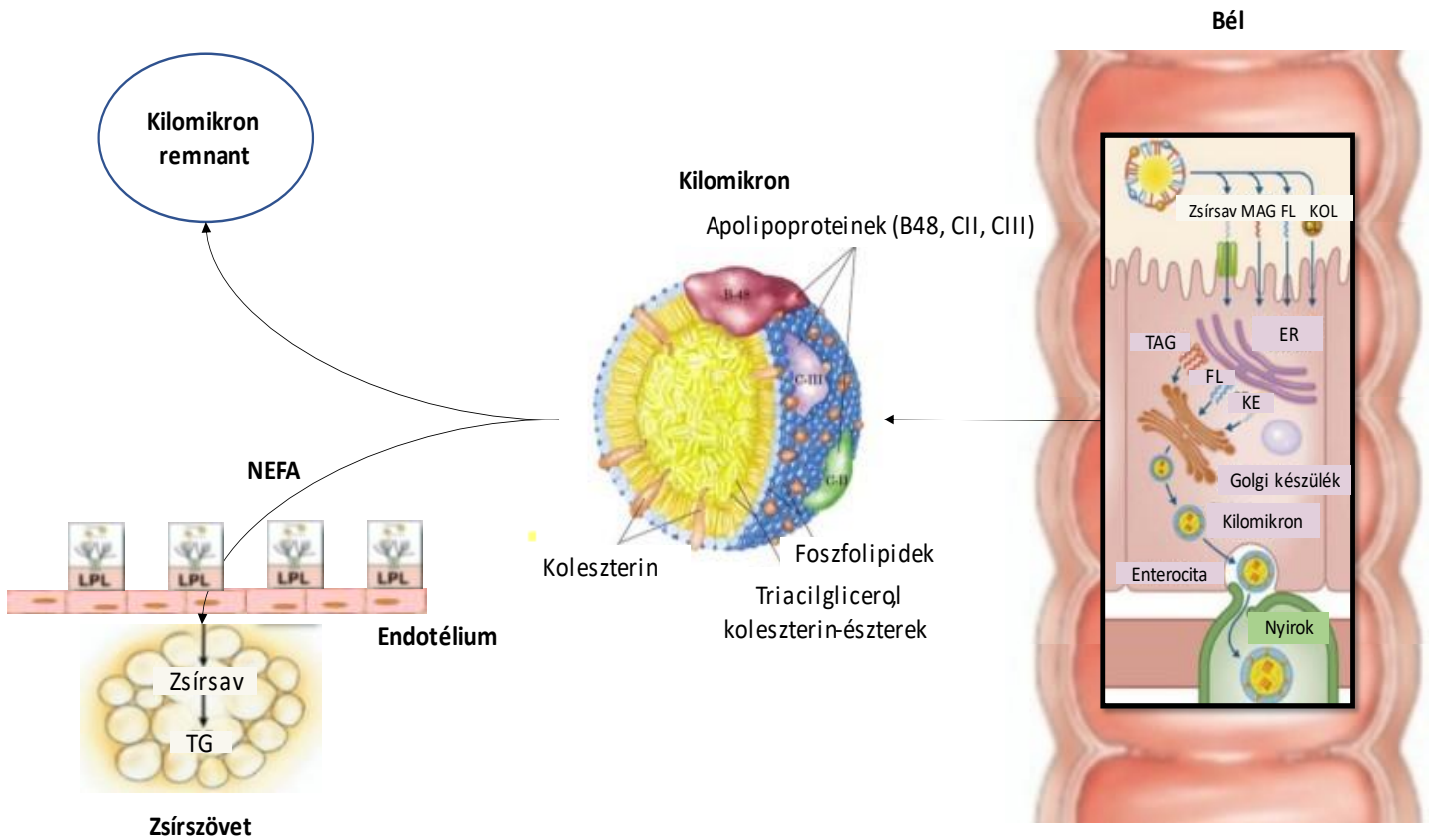
A 209 aminosavból álló FGF21 kedvező hatással van az oxidatív stresszre, az endoplazmatikus retikulum működészavarára, mitokondriális diszfunkcióra, az obezitásban megfigyelhető krónikus, alacsony fokú gyulladásra, lassítja a nem-alkoholos zsírmáj progresszióját, javítja az inzulin érzékenységet [83]. A TNF $\alpha$  gátolja az FGF21 termelését [84].

## 2.2.2. Diszlipidéma

### 2.2.2.1. Lipid anyagcsere egészséges, nem obese egyéneknél

A koleszterin és triglicerid nemcsak a sejtmembrán strukturális elemei, hanem fontos szerepet töltenek be mint jelátvivő molekulák és energiaforrásként is szolgálnak. Szállításuk a szervezetben - tekintettel arra, hogy nem vízoldékonyak - speciális módon például lipoproteinek által történik. A trigliceridben gazdag lipoproteineket a bél kilomikronok vagy a máj VLDL (very-low-density lipoprotein, nagyon alacsony denzitású lipoprotein) formájában juttatja a keringésbe. Az emésztőrendszerbe jutott zsírok a pancreas lipáz által történt lebomlás után a bélből felszívódnak, majd kilomikronok formájában jutnak el a keringésben a célszervekig (zsírszövet és izom), ahol az endothelen található LPL (lipoprotein-lipáz) hatására hidrolizálódnak, belőlük nem észterifikált zsírsavak keletkeznek, melyet a sejtek felvesznek (2. ábra [85]). A lipoprotein lipáz döntően a zsír és izomszövet termeli, a szintézis és szabályozás pedig az inzulin által irányított folyamatok: jóllakott állapotban inzulin hatására az LPL aktivitás fokozódik a zsírszövetben és párhuzamosan csökken az izomban [86, 87]. A máj inzulin hatására képes zsírsavakból és glicerolból triglicerid előállítására, mely VLDL formájában jut a keringésbe. A folyamathoz szükséges zsírsavak a keringésből vagy de novo lipidszintézisből származnak. Az inzulin a májban a májsejt membránban található SREBF1-en (sterol regulatory element-binding transcription factor 1) keresztül aktiválja a de novo lipidszintézisben résztvevő géneket [88]. A zsírsavak keringésből történő felvétele a májba egy nem szabályozott folyamat, melynek ütemét a plazma szabadzsírsav koncentrációja határozza meg: amennyiben a VLDL képzéshez és kiválasztáshoz képest nagyobb mennyiségű zsírsav kerül felvételre akkor az zsír depozitumok formájában kerül tárolásra. Éhezés során glukagon hatására a triglicerid lebontása indul meg a HSL (hormon-szenzitív lipáz) által, a folyamatban pedig nem-észterifikált zsírsavak keletkeznek amik energiaforrásként szolgálnak.

## 2. ábra - Zsírsavak enterális felvétele és szervezetben belüli transzportja



A táplálékkal felvett zsírokat a bélben a hasnyálmirigy által termelt és kiválasztott lipáz hidrolizálja. A keletkező nem észterifikált zsírsavakat az enterociták felveszik, majd reészterifikáció után, kilomikronok formájában a keringésbe juttatják. A kilomikronok interakcióba lépnek a zsírshöveti endothélen található lipoprotein-lipázzal, ami - az ApoC II mint kofaktor általi aktiváció után - nem-észterifikált zsírsavak keletkezéséhez vezet. Utóbbi a zsírsejtek felveszik, majd ismételt reészterifikáció után triglicerid formájában tárolják. A kilomikron remnant a keringésben marad és végül hepaticus lebontásra kerül. (Apo = apolipoprotein, ER = endoplazmatikus retikulum, FL = foszfolipid, KE = koleszterin-észter, KOL = koleszterin, LPL = lipoprotein-lipáz, MAG = monoacil-glicerol, NEFA = nem észterifikált zsírsav, TAG = triacilglicerol, TG = triglicerid)

#### 2.2.2.2. Lipid anyagcsere változásai obezitásban

Elhízás során proatherogén diszlipidémia alakul ki, melyet a szérum triglicerid, FFA (free fatty acid, szabadzsírsav) szint emelkedés, a HDL (high-density lipoprotein, nagy denzitású lipoprotein) szintek csökkenése és a kicsi denz oxidációra hajlamos LDL szint növekedése jellemez [89, 90]. Inzulin-rezisztenciában és 2-es típusú diabéteszben az obezitáshoz hasonló módon alakul a lipidösszetétel [91, 92]. A megemelkedett plazma FFA szint a szénhidrát-anyagcsere szabályozásában fontos szerepet játszó szövetek általi fokozott zsírfelvételt eredményez (pl- izom, máj, pancreas). Az FFA-k a sejtbe való bejutás után aktiválódnak a koenzim A kapcsolódása által, ami LCACoA (long-chain acyl-CoA, hosszú láncú acetyl-koenzim A) képződéshez vezet. Az aktivált zsírsavak LCACoA formájában a de novo lipidszintézis szubsztrátjai lesznek vagy  $\beta$ -oxidáción mennek keresztül a mitokondriumban [93]. A sejtek zsírsavoxidációs képességének túllépése miatt a mitokondriumban lipidek halmozódnak fel, mely lipotoxicitáshoz és következményes inzulin-rezisztenciához vezet: a túlzott mennyiségben keletkező LCACoA-k a protein-kináz C olyan izoformáit aktiválják, amik az IRS-1 (inzulin receptor szubsztrát 1) szerin foszforilációjához vezetnek, így gátolva a PI3K (foszfatidilinozitol-3-kináz) kötését és aktivációját [94]. Korábban az inzulin-rezisztencia kialakulásában a triacilglicerolok szerepét valószínűsítették, napjainkban azonban az inzulin jelátviteli útban szereplő enzimekre direkt ható, biológiailag aktív lipidek kerültek a figyelem középpontjába (LCACoA, Cer - ceramidok, DAG - diacilglicerol) [95, 96].

A fokozott VLDL termelés és a trigliceridben gazdag lipoproteinek csökkent lebontása következményes hypertrigliceridémiát hoz létre. Mivel a triglicerid lebontása során képződő lipid részecskék és apolipoproteinek a HDL prekursorai, károsodik a HDL érése, csökken a képződése és következményes HDL szint csökkenés jön létre [86]. A HDL fő antiatherogén hatását a reverz koleszterin transzport révén fejt ki, mely során a perifériás sejtekből a koleszterin a májba, onnan pedig kiválasztásra kerül [97]. A folyamat az ApoA-I (apolipoprotein A-I) szekréciójával indul a májból és a bélből, majd az ABCA-1-el való kölcsönhatás révén foszfolipidek és koleszterol kerülnek felvételre. Az LCAT (lecitin-koleszterol-

aciltranszferáz) hatására észterifikálódik a koleszterol és koleszterin-észter jön létre, mely a HDL belső részébe kerül, így biztosítja a felszínen az újabb koleszterol észterifikációját. Ezáltal megváltozik a HDL struktúrája, gömb alakúvá válik [98, 99]. A CETP (koleszterin-észter transzfer protein) révén a HDL trigliceridben gazdag részecskékkel lép interakcióba. A trigliceridben gazdag részecskékről a CETP trigliceridet juttat át a HDL-re, míg a HDL-ről koleszterin-észtert az LDL és VLDL részecskékre. A folyamat végén a SR-BI (scavenger receptor class B type I) receptoron keresztül a koleszterin eltávolításra kerül a májban [100, 101]. A HDL-nek az előbbieken túl antiinflammatorikus, antithrombotikus és antioxidáns hatása is van [102, 103]. Az obezekben nagyobb mennyiségben jelenlévő CETP növeli a HDL triglicerid tartalmát és csökkenti a koleszterin-észter tartalmát, ennek következtében a HDL kisebb, denzebb lesz, könnyebben metabolizálódik és ez is a HDL szint csökkenéséhez vezet. Elhízásban a CETP hatására nemcsak a HDL termelése csökken, hanem fokozódik az immár trigliceridben gazdag HDL hepatikus-lipáz általi clearance is [104, 105]. Az előbbieken túl az LDL összetétel is változik: a trigliceridben gazdag LDL hepatikus-lipáz általi lipolízise fokozódik, melynek eredményeként nő a kicsi denz LDL képződése.

### **2.2.3. Mitokondriális diszfunkció, oxidatív stressz és az ER (endoplazmatikus retikulum) működészavara**

Mitokondriális diszfunkció alatt a mitokondrium szám, a sűrűség és funkció csökkenését értjük. A mitokondrium a glükóz- és zsírsav metabolizmus központi intracelluláris szerve, a működés csökkenése hozzájárul az FFA és lipid felhalmozódáshoz [106]. Némely zsírsav anyagcsere terméke (pl. DAG) gátolja az inzulin jelátviteli utat, a fokozott FFA és glükóz kínálat a mitokondriumban - a hipoxiával együtt ROS felhalmozódáshoz vezet [107, 108]. A ROS a PKC (protein kináz C), JNK (c-Jun N-terminális kináz) és NF- $\kappa$ B aktiváción keresztül gátolja az inzulin jelátvitelt, valamint aktiválja a TNF- $\alpha$  útvonalat is [109]. Az máig nem teljesen egyértelmű, hogy a mitokondrium diszfunkció vezet-e inzulin-rezisztenciához vagy éppen fordítva.

Az endoplazmatikus retikulum működészavara szabálytalan protein struktúrák (UPR, unfolded proteins) kialakulását, UPR target gének transzkripcióját és az inzulin érzékenység csökkenését eredményezi.

#### 2.2.4. Alacsony fokú, krónikus gyulladás

Az obezitásban megfigyelhető, alacsony fokú krónikus gyulladást leukocitózis és proinflammatorikus citokin túlsúly jellemzi [110]. A gyulladós folyamat direkt (az IRS tirozin foszforizációjának kompetitív gátlása, IRS-1/PI3K/Akt jelátviteli út gátlása) és egyéb indirekt (csökkent PPAR-gamma expresszió, az inzulin jelátvitel indirekt gátlása révén lipolízist és a szabadzsírsav szintet fokozva) módokon járul hozzá az inzulin-rezisztencia kialakulásához [111, 112]. Az intracelluláris gyulladós jelátviteli utak aktiválódásáért a megváltozott adipocitokin szintek, diszlipidémia, mitokondriális diszfunkció, oxidatív stressz, az endoplazmatikus retikulum működészavara és a proinflammatorikus citokinek együttesen felelősek [113].

A TNF- $\alpha$ -t makrofágok, monociták, zsír- és izomszövet egyaránt termelik [114, 115]. A TNF-alfa a p55 receptoron keresztül hatva gátolja az inzulin jelátviteli útban szereplő IRS-1 [116], valamint a PPAR $\gamma$  működését (fokozódik az IRS szerin-kinázok általi foszforilációja) [117, 118], gátolja a GLUT4 (glükóz transzporter 4-es típus) membránba történő transzlokációját, csökkenti a zsírsav és glükóz metabolizmust, valamint az adiponektin koncentrációt [119-121]. A TNF- $\alpha$  segíti egyéb proinflammatorikus citokinek termelését (pl. IL1, IL6) a zsírszöveti makrofágokban, aktiválja az NF- $\kappa$ B útvonalat és fokozza az oxidatív stresszt a zsírszövetben. Részben az NF- $\kappa$ B útvonal aktiválása felel a pancreas  $\beta$  sejtjeinek gyulladásáért és következményes csökkent inzulin termelésért [122, 123]. Obezekben a TNF- $\alpha$  szintje emelkedett, így fontos szerepet játszik az inzulin-rezisztencia kialakulásában [124].

Az IL6 csökkenti az inzulin receptor expressziót, az adiponektin szintet és zavarja az inzulin jelátviteli utat az inzulin receptor és IRS1 foszforiláción keresztül [125].

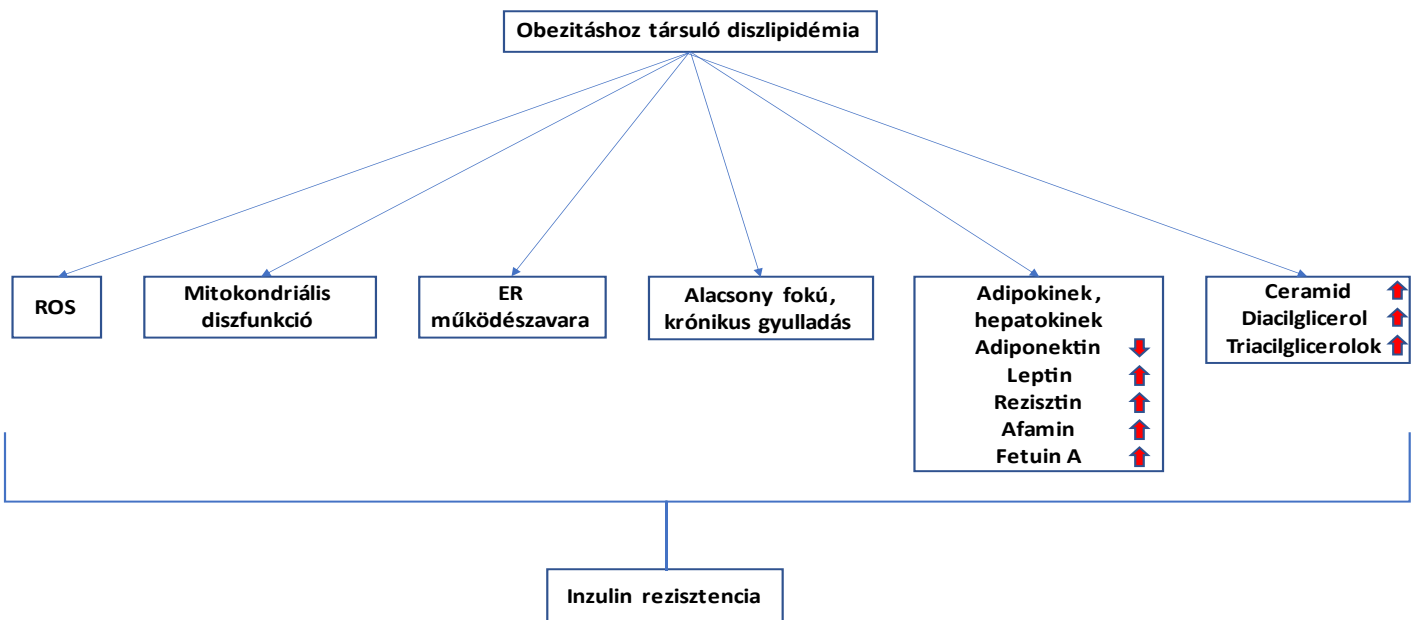
Az IKK $\beta$  (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta)/NF- $\kappa$ B az egyik fontos gyulladós jelátviteli útvonal: az IKK $\beta$  az IRS-1 foszforilációján keresztül képes gátolni az inzulin jelátvitelét zsírszövetben [126].

Az előbbieken túl a zsírsavak általi TLR-4 receptor aktiváció IRS foszforilációt és az inzulin jelátviteli út zavarát, a TLR-4/NF-kB útvonal aktiválódása pedig proinflammatorikus citokinek termelését okozza [127].

Obezitasban a zsírszövet fokozott makrofágok általi infiltrációja figyelhető meg [128]. Ezek a makrofágok - a zsírszövethez képest - sokkal aktívabban termelnek TNF- $\alpha$ -t és proinflammatorikus citokineket [129]. A zsírszöveti makrofágok 2 típusa ismert: az első a jelentős IL 12 (interleukin 12), iNOS (nitrogén-monoxid szintáz), MHC II (fő hisztonkompatibilitási komplex II) expresszióval, alacsony arináz és IL-10 (interleukin 10) termeléssel jellemezhető, proinflammatorikus M1 típus, a második az inkább antiinflammatorikus sajátságokkal bíró M2 típus [130, 131]. Obezitásban az M1 típusú makrofágok dominanciája jellemző.

Jelenlegi ismereteink alapján nem teljesen egyértelmű, hogy a gyulladás vezet-e inzulin-rezisztenciához vagy éppen fordítva (3. ábra [132]).

### 3. ábra - Obezitásban bekövetkező anyagcsere változások és inzulin-rezisztencia kapcsolata



(ER = endoplazmatikus retikulum, ROS = reaktív oxigén gyökök)

## 2.2.5. Inzulin-rezisztencia

Az elhízás jelentősen megnöveli az inzulin-rezisztencia és 2-es típusú diabétesz kialakulásának esélyét. Az inzulin-rezisztencia hátterében a fentebb említett folyamatok, a megváltozott adiponektin szint és összetétel, diszlipidémia, mitokondriális diszfunkció, oxidatív stressz és az endoplazmatikus retikulum működészavara miatt kialakuló alacsony fokú, krónikus gyulladás áll.

### 2.2.5.1. Inzulin jelentősége és hatása a szervezetben

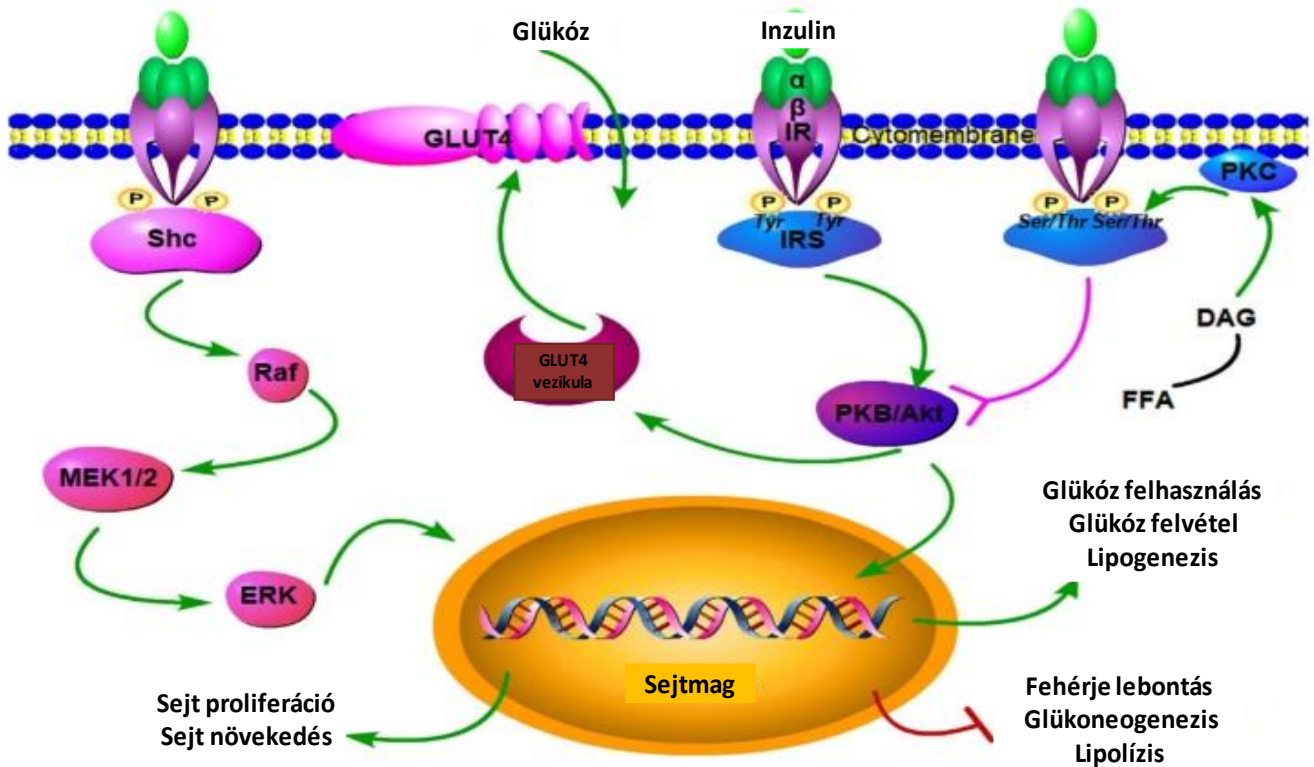
Az inzulint a hasnyálmirigy  $\beta$  sejtjei termelik, hatására fokozódik a glükózfelvétel, glükózfelhasználás (oxidáció), glikogenezis, lipogenezis és protein szintézis, gátlódik a glükoneogenezis-, glikogenolízis, protein lebontás- és lipolízis [133]. Az inzulin az inzulin receptor alfa alegységéhez kötődik, ami receptor autofoszforilációt és az IRS foszforilációját eredményezi. Utóbbi a PKB (protein-kináz B)/Akt aktivációjához vezet, melynek hatására GLUT4 épül be a sejtmembránba fokozva a glükózfelvételt [134]. Az inzulin az előbbieken túl foszforilálja az SCH proteint (Sch adapter fehérje), ami a MAPK (mitogén aktivált protein-kináz)/RAS útvonalon keresztül sejtproliferációhoz és sejtnövekedéshez vezet.

A zsírsavanyagcserére hatva az inzulin fokozza a lipogenezist és gátolja a lipolízis folyamatát. Inzulin hatására nő a lipoprotein-lipáz aktivitása, ami fokozza a keringésben lévő TAG (triacyl-glicerol), kilomikron és VLDL hidrolízisét, lehetővé téve a szabad zsírsavak sejtekbe történő felvételét. Intracellulárisan a szabad zsírsavak - acetil-koenzim A szintetáz hatására - acetil-koenzim A-vá alakulnak, ami a de novo lipidszintézis szubsztrátjaként szolgál. A TAG de novo szintézisében a GPAT (glicerol-3-foszfát-aciltranszferáz) katalizálja a foszfatidsavak keletkezését, amiből a foszfatidsav foszfatáz általi defoszforilálási után DAG keletkezik. A DAG-TAG átalakulást a DGAT (diacyl-glicerol acetil-transzferáz) végzi [135]. Amennyiben a zsírszövet több zsír tárolására már nem képes más szövetekben, többek között az izomban és a májban zajlik tovább a lipidek raktározása inzulin-rezisztenciához vezetve [136]. Az inzulin az előbbieken túl a hormon-szenzitív lipáz gátlása révén csökkenti a lipolízist zsírszövetben [137], elősegíti az ApoB100 (apolipoprotein

B100) lebomlását és csökkenti a máj VLDL szekrécióját [138]. A keringésben az inzulin elősegíti a VLDL-ből a triglicerid LPL mediált hidrolízisét és fokozza a hepaticus-lipáz működését. A májban inzulin hatására defoszforilálódik a HMG-CoA reduktáz (3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A reduktáz) fokozva így a koleszterol szintézist [137].

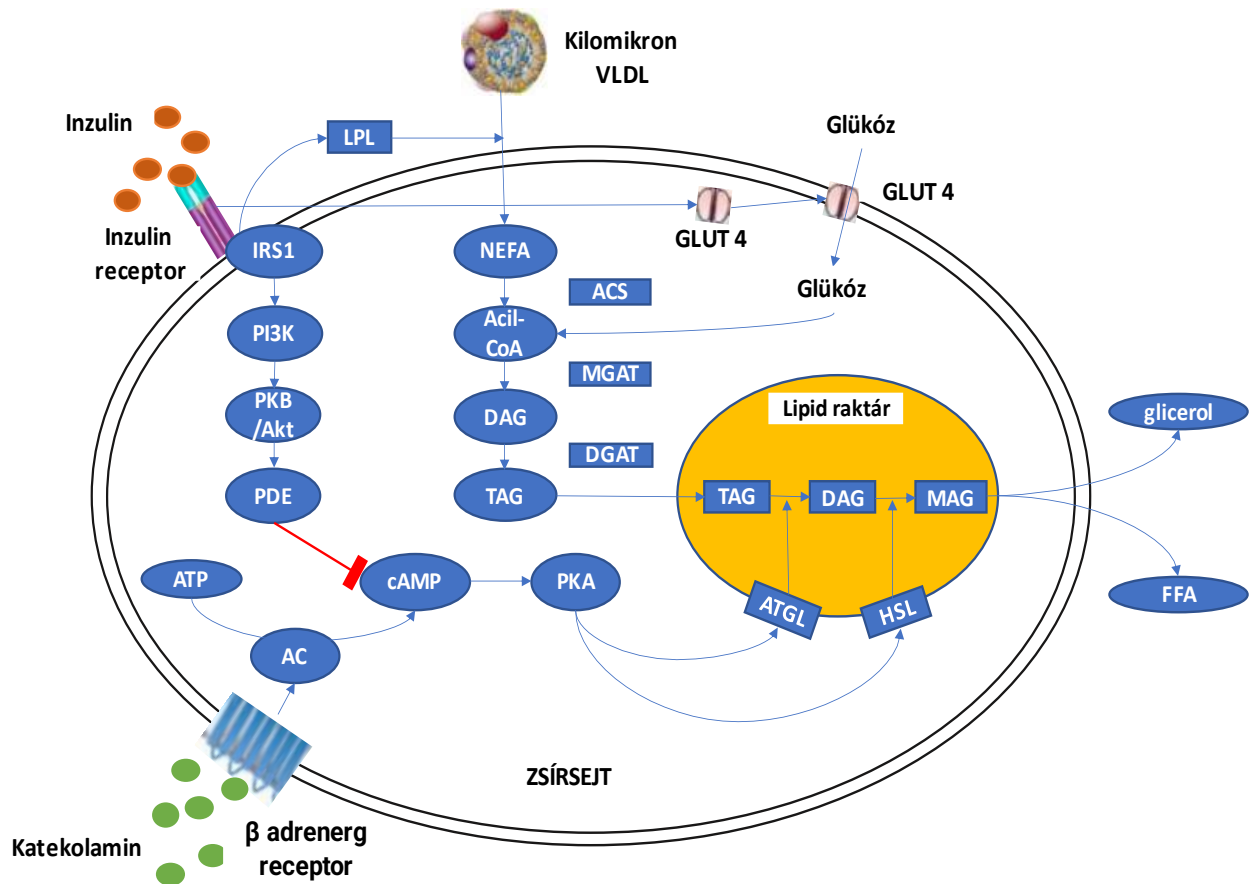
Abban az esetben, ha a szervezet energiaigénye megnő, fokozódik a lipolízis, a tárolt TAG-ok hidrolizációja során FFA és glicerol szabadulnak fel. A lipolízis folyamatának legfőbb elindítói a katekolaminok, de egyéb hormonok is szerepet játszanak a folyamatban (pl. növekedési hormon, glukagon, natriuretikus peptidek, sTSH = thyreoidea-stimuláló hormon) [139]. A katekolaminok a zsírsejt membránban található adrenerg receptorokon keresztül hatnak (főleg  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  és kisebb mértékben  $\beta_3$  receptoron). A receptor aktivációja cAMP (ciklikus adenzin monofoszfát) emelkedéshez, a protein-kináz A aktivációjához és a hormon-szenzitív lipáz foszforilációjához [140] és aktivációjához vezet, melynek következménye a TAG lebomlása, digliceridek és monogliceridek keletkezése. A natriuretikus peptidek a cGMP (ciklikus guanozin monofoszfát) útvonal aktivációja és a HSL útvonalon fejtik ki hatásukat (obezekben és DM2-ben a plazma natriuretikus peptid szintje alacsonyabb) [141] (4. ábra [142], 5. ábra [143]).

## 4. ábra - Inzulin jelátviteli út



Az inzulin fokozza a glükóz felvételt és felhasználást, a lipogenezist, gátolja a glükoneogenezist, glikolízist, a fehérje lebontást és lipolízist az inzulin-receptor szubsztrát/foszfatidilinozitol-3-kináz/protein-kináz B (Akt) útvonalon keresztül. A szabad zsírsavak hatására az IRS-1 foszforilálódik, ami hozzájárul az inzulin-rezisztencia kialakulásához. (DAG = diacil-glicerol, ERK = extracelluláris szignál-regulált kináz, FFA = szabad zsírsav, GLUT4 = glükóz transzporter 4, IR = inzulin-receptor, IRS = inzulin-receptor szubsztrát, MEK = MAPK/ERK kináz, PI3K = foszfatidilinozitol-3-kináz PKC/B = protein-kináz C/B, Raf = rapidly accelerated fibrosarcoma szerin/treonin protein-kináz, Sch = Sch adapter fehérje)

## 5. ábra - Inszulin hatása a lipid metabolizmusra



Inszulin hatására a GLUT4 receptor beépül a sejtmembránba, fokozódik a glükóz intracelluláris felvétele, utóbbi pedig a lipogenezis fontos eleme. Az inszulin receptor aktivációja a cAMP szint csökkenését is okozza, így a lipolízis gátlásához vezet. Az inszulin receptor aktivációja fokozza a lipoprotein-lipáz működését is, mely a keringésben lévő kilomikronból és VLDL-ről nem-észterifikált zsírsavak felvételét eredményezi. Katekolaminok hatására fokozódik a lipolízis és a keringésben glicerol és szabadzsírsavak kerülnek be. (AC = adenilát cikláz, Acil-CoA = acetil-koenzim A, ACS = acetil-koenzim A szintetáz, ATGL = adipocita triacil-glicerol lipáz, ATP = adozin-trifoszfát, cAMP = ciklikus adozin monofoszfát, DAG = diacil-glicerol, DGAT = diacil-glicerol acetil-transzferáz, FFA = szabad zsírsav, GLUT4 = 4-es típusú glükóz transzporter, HSL = hormon szenzitív lipáz, IRS1 = inszulin receptor szubsztrát 1, LPL = lipoprotein-lipáz, MAG = monoacil-glicerol, MGAT = monoacil-glicerol acetil-transzferáz, NEFA = nem észterifikált zsírsav, PI3k = foszfoinozítid-3-kináz, PDE = foszfodiészteráz, PKA = protein kináz A, PKB/Akt = protein kináz B, TAG = triacil-glicerol, VLDL = nagyon alacsony denzitású lipoprotein)

#### 2.2.5.2. Inzulin-rezisztencia és következményei

Inzulin-rezisztencia alatt a szövetek endogén/exogén inzulinra adott csökkent válaszát értjük [8]. Inzulin-rezisztencia esetén az inzulin nem képes a hormon szenzitív lipáz általi lipolízis megfelelő gátlására a zsírszövetben [139, 144]. Az LPL megfelelő aktivációja szintén elmarad, ami növeli a keringésben lévő triglicerid szintjét, a CETP révén fokozódik a triglicerid és koleszterin-észterek kicserélődése az apolipoproteinek között, az LDL és HDL részecskék trigliceridben gazdagok, a hidrolízis során kisebbek és denzebbek lesznek [145]. Jelentős postprandiális lipémia és nem-észterifikált zsírsav szint emelkedés következik be, utóbbit pedig legnagyobb mértékben a máj veszi fel. A folyamat ellensúlyozása céljából a májban fokozódik a - főleg nagy méretű - VLDL termelés [146, 147]. Mivel a kiválasztás ütemét a VLDL termelés és kiválasztás határozza meg a felesleges triglicerid a májban lerakódik nemalkoholos zsírmáj kialakulását eredményezve. Már enyhe inzulin-rezisztencia esetén is a hyperinzulinémia fokozottan aktiválja a májsejt membránban található SREBP 1-c-n (sterol regulatory-element binding protein) keresztül a de novo lipidszintézisben résztvevő géneket. A hiperglikémia inzulin-rezisztenciában szintén képes a ChREBP (carbohydrate response element binding protein) aktiválásán keresztül fokozni a lipogenezist [148].

Az inzulin-rezisztencia következtében nő, a 2-es típusú diabétesz mellitusz, a koronária betegség, a metabolikus szindróma (centrális elhízás, hiperglikémia, diszlipidémia és hipertónia együttes fennállása), a policisztás ovárium szindróma, a zsírmáj és egyes daganatok (pl. vastagbél-, emlő- és petefészekrák) előfordulásának esélye.

## 2.2.6. Szénhidrátháztartás, diabétesz és szepszis kapcsolata

A szénhidrát anyagcsere kisiklása gyakori jelenség kritikus állapotú betegekben [149]. A folyamatot a szervezetet érő stressz indítja el, ami hiperglikémiához és megnövekedett glükóz variabilitáshoz vezet (glycemic variability) [150]. Szepszis során a felszabaduló gyulladáshoz vezető mediátorok fokozzák a hepatikus glükoneogenezist és a perifériás inzulin-rezisztenciát [151], a mellékveséből felszabaduló katekolaminok és kortizol pedig tovább rontják a helyzetet [152]. Szepszisben a felvételt megelőző magas vércukorszint [153] és az intenzív inzulin terápia során jelentkező hypoglikémia rossz prognózissal utal [154, 155], a szoros glikémiás kontroll pedig javítja a túlélési esélyeket [156].

A diabétesz - figyelembe véve a kórkép prevalenciáját és cukorbetegségben a szervezet jelentősen megváltozott védekezőképességét a fertőzésekkel szemben - a szepszis egyik fő rizikó faktora [157, 158]. A cukorbetegségben fennálló krónikus hiperglikémia és a szepszist okozó mikroorganizmusok, valamint a belőlük felszabaduló toxinok mind hozzájárulnak a gyulladáshoz vezető válaszreakció fokozódásához. A diabétesz és szepszis hatására felszabaduló proinflammatorikus citokinek és az immunrendszer aktivációja endotél diszfunkcióhoz és szervi elégtelenséghez vezet (**6. ábra** [159]). Diabéteszes betegekben gyakoribbak a multirezisztens kórokozók okozta fertőzések [160] és a poszt-szeptikus szövődmények.

Egy az Egyesült Királyságban, döntően 2-es típusú diabéteszes betegekben végzett kohorsz vizsgálatban a fertőzések esélyének növekedését írták le <6% és 7%> HbA1c érték esetén a 6-6,9%-os HbA1c-vel rendelkező betegekhez képest [161].

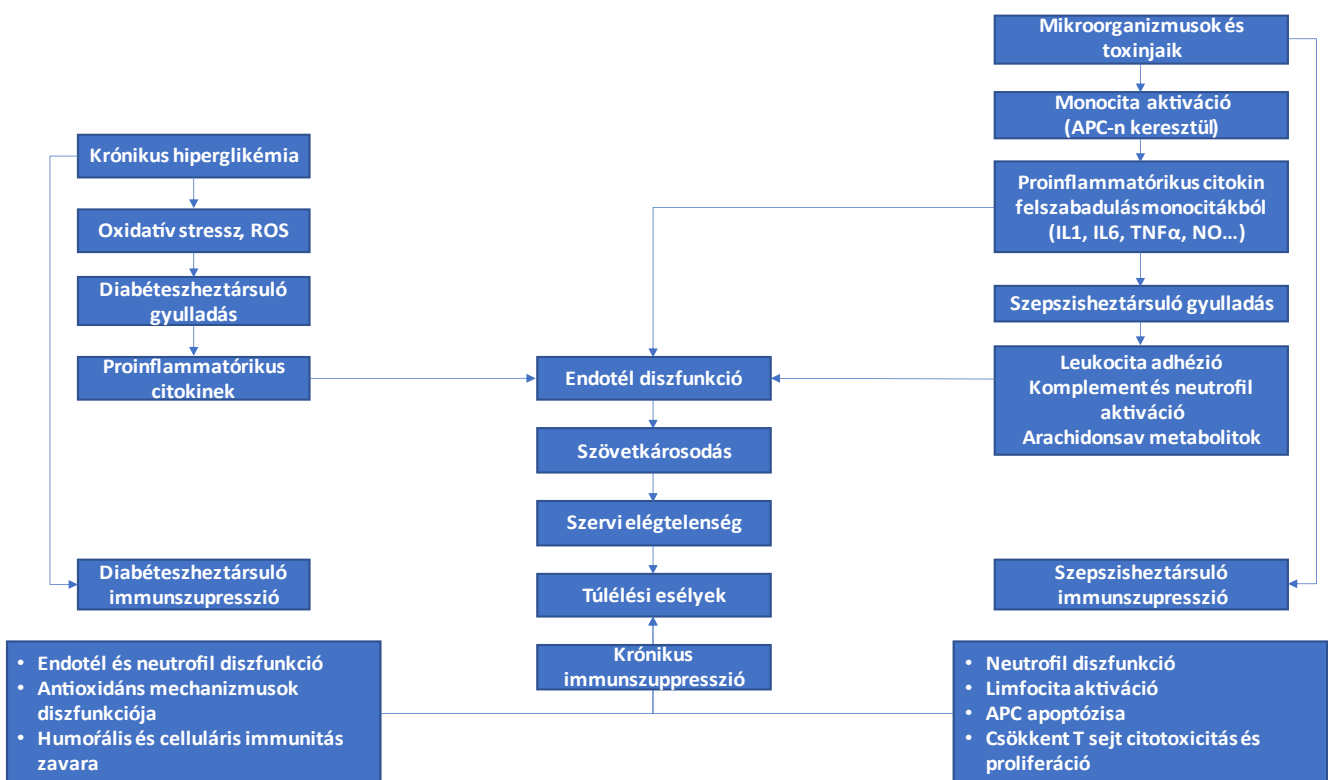
Egy másik, közel 70000 2-es típusú cukorbeteg bevonásával készült dán kutatásban azt találták, hogy az 5,5-6,5% közötti HbA1c tartományon kívül eső betegekben jelentősen emelkedett a kórházi felvételt igénylő fertőzések száma [162].

Egy 2021-ben megjelent, több mint 500000 diabéteszes beteget vizsgáló, prospektív svéd tanulmány során U alakú összefüggést találtak a HbA1c és a szepszis előfordulása között (a megfelelő glikémiás kontrollú – HbA1c 6,5-6,9 -

betegekhez viszonyítva a szepszis kockázata HbA1c <6,1% értéknél 1,15x, 6,1-6,5% között 1x, 7-7,8% között 0,93x, 7,9-8,7% között 1,05x, 8,8-9,7% között 1,14x, 9,7%< 1,52x volt). Szintén ebben a vizsgálatban azt találták, hogy a szeptikus, diabéteszes betegeknél jellemzően régebb óta állt fenn cukorbetegség, rosszabb volt a glikémiás kontroll és 4,16x magasabb volt a mortalitás nem szeptikus, cukorbeteg társaikhoz képest. A HbA1c értéke és mortalitás között a vizsgálat nem talált összefüggést [163].

Korábbi vizsgálatok arra is rámutattak, hogy diabéteszes, szeptikus betegeknél egy mérsékelten emelkedett vércukorszint elérése kedvezőbb lehet a kimenetel szempontjából [164, 165].

A diabétesz kezelésében alkalmazott gyógyszereknek is vannak ismert kedvezői hatásai szepszisben. Az inzulin például gátolja a magas vércukorszint következtében kialakuló kedvezőtlen immunológiai változásokat, valamint direkt és indirekt gyulladáscsökkentő hatása is bír [158]. A merckforminnak ismert a gyulladáscsökkentő, a vazoaktív és az antimikrobiális hatása [166], a tiazolidindionok fokozzák a neutrofil migrációt javítva ezzel a szervezet védekező képességét [167].



**6. ábra - Diabétesz és szepszis kapcsolata** (APC = antigen prezentáló sejt, ROS = reaktív oxigén gyökök)

## 2.3. Célkitűzések

### 2.3.1. A szérumban az afamin szint vizsgálata és kapcsolata szénhidrát- és lipid paraméterekkel nem diabéteszes, morbid elhízott betegekben (n=50) és normál testtömegű, egészséges kontroll személyekben (n=32).

Prospektív tanulmányban kíváncsiak voltunk arra, hogy a szérumban az afamin szint milyen kapcsolatban van a lipid-, az oxidált LDL-, az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol szintekkel, a lipoprotein szubfrakciókkal, a szénhidrát háztartás paramétereivel és hogy melyek az afamin szint független prediktorai.

### 2.3.2. A HbA1c potenciális diagnosztikus és prediktív szerepének vizsgálata diabéteszes, szepszis betegekben.

Retrospektív, egycentrikus tanulmányunkban SIRS kritériumok alapján szepszis, diabéteszes betegeket vizsgáltunk, akiknek a sürgősségi felvételekor vagy azt követő 24 órán belül történt meg a HbA1c meghatározása (SIRS 24h alcsoport, n=73), ill. akiknek a sürgősségi felvételt megelőző 30 napban történt meg a HbA1c meghatározása (SIRS 30d alcsoport, n=39). Ezek után közülük kiválogattuk a SOFA kritérium alapján is szepszis, diabéteszes betegeket (n=55), és a HbA1c meghatározás ideje alapján szintén 2 alcsoportra osztottuk őket (SOFA 24h alcsoport, n=34 és SOFA 30d alcsoport, n=21). Az egyes betegcsoportokban vizsgáltuk a HbA1c korrelációját rutin laboratóriumi paraméterekkel (elektrolit szintek, urea, kreatinin, GFR = glomeruláris filtrációs ráta, glükóz, májfunkciós értékek, pancreas enzimek, CRP = C-reaktív protein, PCT = procalcitonin, albumin, vérkép) és a kórházi tartózkodás időtartamával. Kíváncsiak voltunk továbbá arra, hogy mely paraméterek a HbA1c független prediktorai.

### 3. Betegek és módszerek

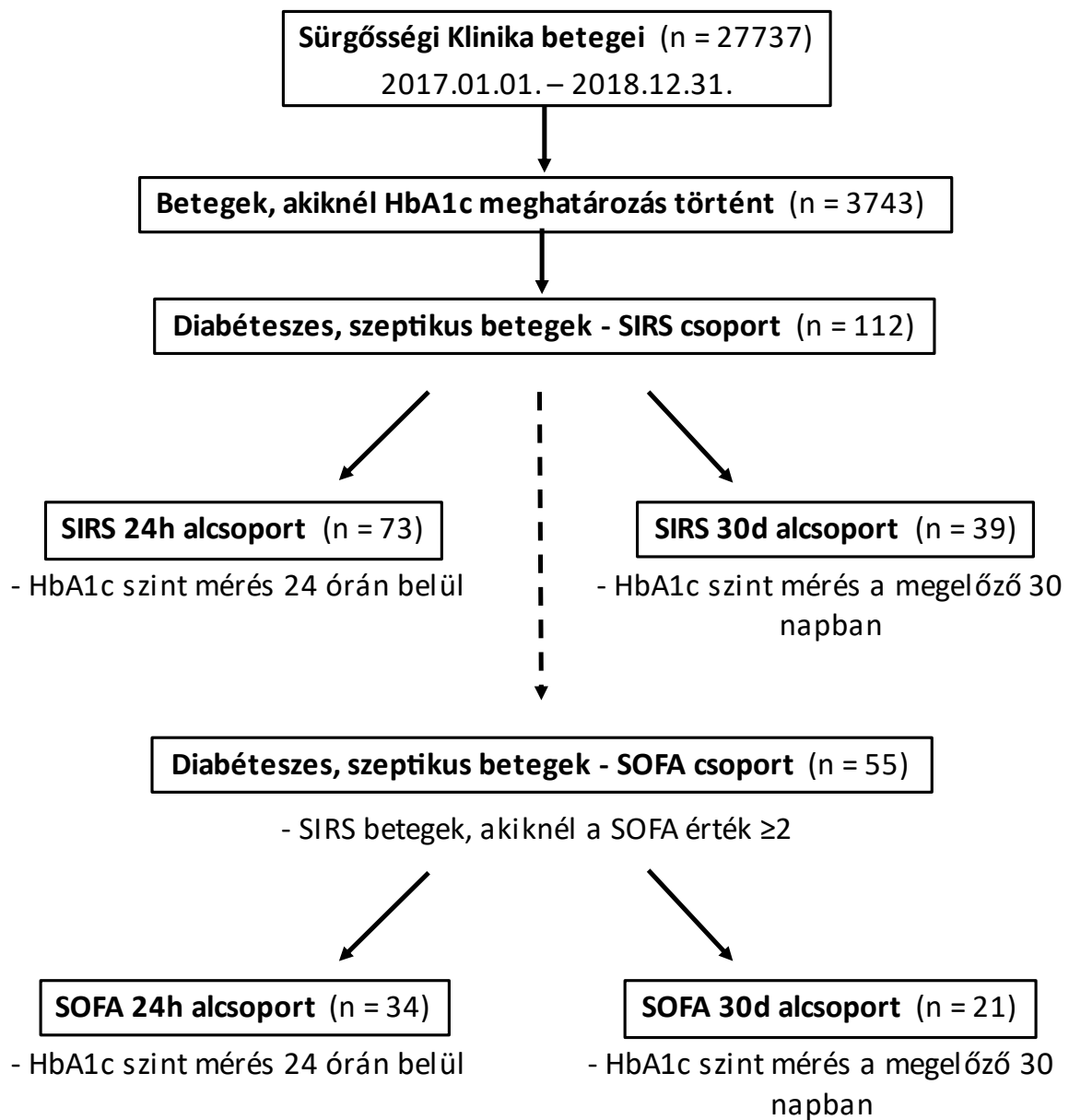
#### 3.1. Elhízott betegek kiválasztása

A vizsgálatba előzetes tájékoztatás és beleegyező nyilatkozat kitöltése után 50 obez (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), nem diabéteszes és 32 normál súlyú, egészséges, korban és nemben illesztett kontroll páciens kerültek bevonásra. A betegek antropometriai adatait és laboratóriumi eredményeit a **1. táblázat** tartalmazza. A máj-, vese- és endokrin betegségek (az 1-es és 2-es típusú cukorbetegséget is ide sorolva), az aktív daganatos betegségek, a terhesség, szoptatás, dohányzás és rendszeres alkoholfogyasztás mind kizárási kritériumok voltak. A betegek és a kontrollok a bevonáskor részletes szóbeli tájékoztatást követően írásban beleegyezésüket adták. A vizsgálat megfelel a Helsinkii deklarációban foglaltaknak. A vizsgálat a Debreceni Egyetem helyi és regionális etikai bizottsága (DE RKEB/IKEB 5513B-2020) és a Egészségügyi Tudományos Tanács etikai bizottsága támogatta (ETT TUKEB: 7324-9/2017/EÜIG).

#### 3.2. Szeptikus betegek kiválasztása

Betegeinket a vizsgálati periódusban (2017.01.01-2018.12.31.) a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet Sürgősségi Osztályán, majd később az időközben létrejött, önálló Sürgősségi Klinikán megjelent páciensek közül válogattuk ki (27 737 beteg, 42 766 eset). Először kiválasztottuk azokat a betegeket, akiknek a vizsgálati periódusban volt HbA1c érték mérve (3 743 beteg), majd ebből a csoportból kiválogattuk azokat a diabéteszes, SIRS kritériumok alapján szeptikus betegeket, akiknek a HbA1c a sürgősségi ellátásban való megjelenésük előtti 30 napban vagy a sürgősségi felvételkor/sürgősségi felvétel utáni 24 órában került lemérésre. Kizárási kritériumok voltak az autoimmun betegségek, a végstádiumú veseelégtelenség, a májcirrhózis és az aktív daganatos betegség. Mivel a HbA1c értéke jelentősen függ a vörösvértestek turnoverétől azok a betegek akik vas-, B12- vagy folsavhiányos vérszegénységben, vagy hemolitikus anémiában szenvedtek szintén kizárási kritériumok voltak, akár csak azok a páciensek akik eritropoetin kezelésben részesültek. Ily módon összesen 112 diabéteszes, SIRS alapján szeptikus beteg került beválasztásra (SIRS csoport), akik közül 39-nek a felvételt megelőző 30 napon belül

(SIRS 30 d alcsoport) és 73-nak a sürgősségi felvételkor/sürgősségi felvétel utáni 24 órában (SIRS 24 h alcsoport) volt HbA1c érték nézve. A betegek kórelőzményét (diabétesz típusa, hipertónia, diszlipidémia, iszkémiás szívbetegség, korábbi szívinfarktus, perkután koronária intervenció, CABG = koszorúér bypass graft műtét, TIA = átmeneti agyi ischaemiás roham, stroke, perifériás érbetegség, krónikus vesebetegség), antidiabetikus terápiáját (merckformin, szulfonilurea, DPP4 gátló = dipeptidil-peptidáz 4 gátló, inzulin, egyéb szerek), laboratóriumi eredményeit (artériás vérgáz értékek, elektrolit szintek, urea, kreatinin, GFR, glükóz, májfunkciós értékek, pancreas enzimek, CRP, PCT, albumin, vérkép), HbA1c értékét és a meghatározás időpontját, SIRS és SOFA értékeit, mikrobiológiai eredményeit, a kórházi kezelés időtartamát és mortalitási adatait táblázatban foglaltuk össze. A laboratóriumi paramétereket – a HbA1c esetleges kivételével – a felvételkor levett vérből vizsgáltuk. A SIRS csoportból később kiválogattuk azokat a diabéteszes, szeptikus betegeket, akik a SOFA score alapján is szeptikusak voltak (SOFA score  $\geq 2$ , SOFA csoport, 55 beteg), majd ennek a csoportnak a betegeit is két csoportra osztottuk ugyanazon elv alapján, mint ahogy a SIRS csoportban tettük (SOFA 30 d alcsoport és SOFA 24 h alcsoport) (**7. ábra**). A vizsgálat megfelel a Helsinki deklarációban foglaltaknak. A vizsgálat a Debreceni Egyetem helyi és regionális etikai bizottsága (DE RKEB/IKEB H.0172–2020) és a Egészségügyi Tudományos Tanács etikai bizottsága támogatta (ETT TUKEB: 7324-9/2017/EÜIG).



7. ábra - A szeptikus betegek kiválasztásának algoritmusá

### 3.3. Mintavétel és rutin laboratóriumi mérések az elhízott és kontroll csoportban

A vénás vérminták levételére Vacutainer csövekbe történt 12 órás éhezést követően. Cobas c501 (Roche Ltd., Mannheim, Germany) készüléket használtunk a szénhidrát és lipid paraméterek meghatározásánál. Cukorbetegség fennállását 75 g glükóz felhasználásával, OGTT segítségével zártuk ki. HbA1c és inzulin meghatározás is történt a cukormérésekkel egyidőben. Az inzulin-rezisztencia megállapítása a HOMA-IR (homeostasis model assessment-estimated insulin resistance,  $HOMA-IR = \text{éhomei inzulin koncentráció } (\mu\text{U/mL}) \times \text{éhomei glükóz koncentráció } (\text{mmol/L}) / 22,5$ ) segítségével történt. A szérum komponensek szétválasztásához centrifugálást alkalmaztunk (4 °C-on, 3500-as fordulatszámmal 10 percen át). A rutin laboratóriumi paraméterek meghatározása friss szérumból Cobas c501 készülékkel történt (Roche Ltd. Mannheim, Germany). Az összkoleszterin szint méréshez enzimatis, kalorimetriás módszert (cholesterol oxidase-p-aminophenazone—GPOD-PAP; Modular P-800 analyzer; Roche/Hitachi), a HDL és LDL koleszterin szint mérése homogén, enzimatis, kalorimetriás módszert (Roche HDL-C plus third generation and Roche LDL-C plus second generation, respectively), az Apo A-I és ApoB méréshez pedig immunoturbidimétrikus assayt használtunk (Tinaquant apolipoprotein A-I ver. 2 and Tinaquant apolipoprotein B ver. 2, respectively). Minden tesztet a gyártó utasításának megfelelően végeztünk el.

A lipoprotein szubfrakciók analíziséhez és ELISA mérésekhez szükséges szérum és plazma mintákat -70 °C-on, fagyasztva tároltuk.

### 3.4. Szérum afamin szint meghatározás

A szérum afamin szint meghatározása a kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kit segítségével történt (Afamin Human ELISA, cat. number: RD194428100R, BioVendor, Asheville, NC, USA), betartva a gyártó utasításait. Az intra - és inter assay variációs koefficiens <3,61% és <3,4% volt.

### 3.5. Szérum oxidált LDL koncentráció meghatározása

A szérum oxidált LDL koncentrációját kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kit segítségével határoztuk meg (Mercodia AB, Uppsala, Svédország), a gyártó utasításait betartva. Az intra- és inter-assay variációs koefficiens 5,5–7,3% és 4,0–6,2%, a szenzitivitás pedig <1 mU/L volt.

### 3.6. Szérum $\alpha$ - és $\gamma$ - tokoferol szint meghatározás gáz kromatográfia és tömeg spektrometria segítségével

A plazma  $\alpha$ - és  $\gamma$ - tokoferol szintjének meghatározása Zerbiante és munkatársai által publikált módszer alapján történt [168]. Belső standard módszert használtunk a standard görbék elkészítéséhez. Tokoferolok metanolos törzsoldatát (Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország) használtuk az  $\alpha$ - tokoferol (3,13–25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) és  $\gamma$ - tokoferol (0,063–0,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) hígítási sorának elkészítéséhez ( $\alpha$ - tokoferol, 1,0 mg/ml metanolban, certified reference material,  $\gamma$ - tokoferol 1,0 mg/ml metanolban, certified reference material, Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország) metanollal (Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország)). Fix mennyiségű (0,4  $\mu\text{g}$ ) metanolban oldott 2,2,5,7,8-Pentamethyl-6-chromanolt (Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország) használtunk belső standardként. A metanolt nitrogén áram alatt elpárologtattuk, majd 130  $\mu\text{l}$  Sylon™ http (HMDS+TMCS+Pyridine, 3:1:9, Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország) szililező oldat hozzáadása után fél óráig 60 °C-on derivatizáltuk. Később a standardokat ismét nitrogen alatt kiszárítottuk, majd 50  $\mu\text{L}$  n-hexánban feloldottuk (Merck, Darmstadt, Németország).

A minta előkészítéshez 5  $\mu\text{L}$  plazmát kevertünk össze 100  $\mu\text{L}$  2,2,5,7,8-Pentamethyl-6-chromanolal (4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  metanolban) míg a belső standardhoz, 100  $\mu\text{L}$  metanolt és 95  $\mu\text{L}$  fiziológias sóoldatot használtunk. Az extrakció 1 mL n-hexán hozzáadásával történt. A mintákat ezután lecentrifugáltuk (3500 fordulatszám, 5 perc, szobahőmérsékleten), majd a legfelső réteget mintatartó üvegbe mértük és nitrogénnel megszártottuk Végül a mintákat a standardoknál leírt módon derivatizáltuk, és a mintaelőkészítés végén 50  $\mu\text{L}$  n-hexánban oldottuk fel.

A gáz kromatográfiás és tömeg spektrometriás méréseket Finnigan Trace GC Ultra és Polaris Q tömeg spektrométer segítségével végeztük (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). A mintákat felvittük az Agilent J&W oszlopokra (DB-5MS UI; 60 m × 0,25 m × 0,25 μm), 2 ul mintát injektáltunk, vivőgázként pedig héliumot használtunk (1 mL/min, folyamatos áramlás). A kolonna kezdeti hőmérséklete 150 °C volt 2 percig, majd 25 °C/perc felfűtési sebességgel 300 °C-ra emelkedett, melyet további 15 percig tartott. A teljes futási idő 23 perc volt. A tömegspektrométer szelektív ionkövetés (SIM = selective ion monitoring) módban működött. A választott ionok a következők voltak: α-tokoferol-TMS: 237,3 m/z, γ-tokoferol-TMS: 488,4 m/z, 2,2,5,7,8-Pentamethyl-6-chromanolTMS: 292,3 m/z.

### 3.7. HDL szubfrakciók vizsgálata

A HDL szubfrakciók vizsgálata elektroforetikus módszerrel történt poliakrilamid gélen Lipoprint rendszerrel (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA), a gyártói útmutató betartásával. A Lipoprint a HDL szubfrakciók szétválasztását méretük alapján végzi. Összesen 25 μL szérum és 300 μL Sudan fekete festéket tartalmazó folyékony gél került rá az előre töltött poliakrilamid gél csövekre. A fotopolimerizáció szobahőmérsékleten 30 percen át történt. A minták és kontrollok elektroforézise állandó 3 mA erősségű árammal történt 50 percen keresztül. A szubfrakciós sávok elemzése ArtixScan M1 digital scanner (Micotek International Inc., Redondo Beach, CA, USA) segítségével történt. Tíz HDL szubfrakció volt elkülöníthető a VLDL + LDL és albumin csúcsok között, melyeket 3 nagy csoportra osztottunk: nagy, közepes és kicsi HDL szubfrakciókra. Az előbbi szubfrakciók (nagy HDL - HDL1-3, közepes HDL - HDL4-7, kicsi HDL - HDL8-10) analíziséhez Lipoware szoftvert (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA) használtunk. A HDL részecskék koleszterin tartalmát a HDL koncentrációk és a szubfrakciós sávok görbe alatti területének szorzataként számoltuk ki.

### 3.8. LDL szubfrakciók vizsgálata

Az LDL szubfrakciók vizsgálata szintén a Lipoprint rendszerrel (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA), a gyártói útmutató betartásával történt. 25 µL szérum, valamint 200 µL Sudan fekete festéket tartalmazó folyékony gél került hozzáadásra az egyes poliakrilamid gél csövekhez. A fotopolimerizáció szobahőmérsékleten zajlott 30 percen keresztül, melyet elektroforézis követett 60 percen át (állandó 3 mA áramerősséggel csövenként). Az LDL szubfrakciók azonosítása elektroforetikus mobilitásuk alapján történt a VLDL mint kiindulópont és HDL mint végpont felhasználásával. A Lipoware szoftver (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA) segítségével meghatározásra került a VLDL görbe alatti terület, midband A,B,C (mely döntően IDL-ből áll), 7 LDL szubfrakció és HDL csúcsok. A nagy LDL százalékos aránya az LDL 1 és 2 arányának, a kis LDL aránya pedig az LDL 3-7 arányának összegéből adódott. Az LDL szubfrakciók koleszterin tartalmát a minta összkoleszterin koncentrációjának és a szubfrakciók görbe alatti részének szorzataként számoltuk ki. A számított totál LDL koleszterin a midband-ek és LDL szubfrakciók koleszterin tartalmának összege volt, mely szorosan korrelált a direkt mért LDL-C szinttel. Az LDL részecskék átlagos méretét Lipoware software-rel határoztuk meg (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA).

### 3.9. Statisztikai elemzések

Az adatok elemzése a STATISTICA (ver: 13,7; StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) program segítségével történt. Az adatok eloszlásának vizsgálatához Kolmogorov–Smirnov tesztet használtunk. Normál eloszlás esetén kétmintás Student t-tesztet, nem normál eloszlású változók esetén pedig Mann–Whitney u-tesztet alkalmaztunk. Normál eloszlás esetén a változók átlag  $\pm$  szórás (SD), nem normál eloszlás esetén pedig medián, alsó és felső kvartilis formájában vannak megadva.

Folyamatos változók közötti összefüggéseket a Pearson-féle korrelációval vizsgáltuk. Abban az esetben, ha a vizsgálni kívánt változó nem volt normál eloszlású, úgy az elemzés előtt az adatokat logaritmizáltuk.

Multivariációs analízist (backward-stepwise method) alkalmaztunk, hogy megtaláljuk azokat a paramétereket amik legjobban korrelálnak az afamin szintjével.

Backward, stepwise multiregressziós analízist használtunk a HbA1c független prediktorainak meghatározásához. A modellben vizsgáltuk az életkort, nemet, túlélőben a kórházi kezelés hosszának 10-es alapú logaritmusát, inzulin használatot, thrombocita számot, bilirubin 10-es alapú logaritmusát, fehérvérsejt számot és glükóz 10-es alapú logaritmusát. Azok a változók melyek nem mutattak korrelációt a HbA1c-vel analízis előtt kizárásra kerültek.

Az eredményeket akkor tekintettük szignifikánsnak amikor a  $p$  értéke  $p < 0,05$  volt.

## 4. Eredmények

### 4.1. Nem diabéteszes, obez és normál testtömegű kontroll személyek laboratóriumi értékei

A betegek antropometriai adatait és laboreredményeit a **1. táblázat** mutatja. A lipid és szénhidrát értékek jelentősen különböztek az obez és kontroll csoportokban, de mindkét populációban normál tartományban voltak. Az obezekben mért magasabb hsCRP (magas érzékenységgű C reaktív fehérje) érték háttérében a korábban már részletesen leírt krónikus alacsony fokú gyulladás állt. A húgysav, HbA1c és éhomi vércukor értékek szignifikánsan magasabbak voltak az obez, nem cukorbeteg csoportban, de még ezek a paraméterek is normál tartományban voltak. A cukorbetegség kizárása 2 órás OGTT értékek és HOMA-IR alapján történt (**1. táblázat**).

Az LDL és HDL szubfrakciók mennyiségét és százalékos eloszlását a **2. táblázat** mutatja. Az össz HDL-C koncentráció szignifikánsan alacsonyabb volt nem diabéteszes, obez betegekben. Ugyanebben a betegcsoportban megfigyelhető volt a HDL szubfrakciók arányának eltolódása a kicsi denz HDL szubfrakciók irányában. A nagy HDL szubfrakciók abszolút mennyisége és százalékos aránya szignifikánsan alacsonyabb volt a betegekben a kontroll populációhoz viszonyítva, míg kisebb méretű HDL szubfrakciók esetén ennek épp az ellenkezőjét figyeltük meg. Közepes méretű HDL részecskéknél enyhe, de szignifikáns csökkenés volt az obez csoportban. Az össz LDL-C koncentráció, akárcsak a kis, denz és nagy LDL szubfrakciók mennyisége és aránya magasabb volt az elhízott csoportban. Obezekben az átlagos LDL méret szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a kontroll csoporthoz képest (**2. táblázat**).

A nem diabéteszes elhízott csoportban szignifikánsan magasabb szérum afamin, oxidált LDL, valamint szignifikánsan magasabb  $\alpha$ - és  $\gamma$  tokoferol szintet mértünk a kontrollokhoz viszonyítva. Az utóbbi különbség akkor is fennállt, ha  $\alpha$ - és  $\gamma$  tokoferol szinteket a koleszterin értékekre normalizáltuk (**3. táblázat**).

**1. táblázat:** Nem diabéteszes, obez és normál testtömegű kontroll betegek antropometriai és laboratóriumi paramétereit

	Obez betegek	Kontroll betegek	
	n=50	n=32	
Nem (Férfi/Nő)	43 / 7	27 / 5	n.s.
Életkor (év)	44,20 ± 13,50	41,87 ± 6,71	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	41,96 ± 8,63	24,24 ± 2,54	<0.001
Derékbőség (cm)	119,76 ± 16,87	83,62 ± 9,25	<0.001
hsCRP (mg/l)	8,24 (3,2 – 13,09)	1,4 (0,5 – 2,46)	<0.001
sTSH (mU/L)	1,98 ± 0,98	2,06 ± 1,22	n.s.
GOT (U/L)	23,52 ± 8,98	18,71 ± 3,87	<0.01
GPT (U/L)	29,40 ± 15,25	18,13 ± 7,87	<0.001
GGT (U/L)	33,58 ± 21,44	24,34 ± 15,35	<0.05
LDH (U/L)	355,58 ± 83,95	222,24 ± 73,23	<0.001
Húgysav (μmol/l)	315,24 ± 91,61	254,53 ± 63,73	<0.001
Koleszterin (mmol/l)	5,04 ± 0,83	5,02 ± 0,75	n.s.
Triglicerid (mmol/l)	1,4 (1,1-2,0)	1,0 (0,75 – 1,39)	<0.01
HDL-C (mmol/l)	1,36 ± 0,33	1,59±0,47	<0.001
LDL-C (mmol/l)	3,17 ± 0,74	2,86 ± 0,55	<0.05
ApoA-I (g/l)	1,48 ± 0,24	1,71 ± 0,31	<0.001
ApoB (g/l)	0,86 ± 0,20	0,88 ± 0,23	n.s.
Glükóz (mmol/l)	5,41 ± 0,71	4,79 ± 0,47	<0.001
OGTT 0'	4,90 ± 0,75		
OGTT 120'	7,00 ± 2,01		
HbA1C (%)	5,07 ± 0,33	5,76 ± 0,54	<0.001
Inzulin (mU/l)	21,01 ± 15,91		
HOMA-IR	3,75 (2,4 – 6,52)		
C-peptid (pmol/l)	1325 (1055 - 1619)		

Az értékek átlag+-SD vagy medián (also-felső kvartilis) formájában vannak jelölve. Rövidítések: Apo = apolipoprotein, BMI = testtömegindex; hsCRP = magas szenzitivitású C-reaktív fehérje; GGT = gamma-glutamil-transzferáz, GOT = glutamánt-oxálacetát-aminotranszferáz, GPT = glutamát-piruvát-transzamináz, HbA1c = hemogloblin A1c, HDL = high-density lipoprotein, HOMA-IR = homeostatic model assessment for insulin resistance, LDH = laktát-dehidrogenáz, LDL = low-density lipoprotein, OGTT = orális glükóz tolerancia teszt, sTSH = thyreoidea-stimuláló hormon

**2. táblázat:** A HDL és LDL szubfrakciók eloszlása nem diabéteszes obez, és kontroll egyéneknél

		Obez betegek	Kontroll betegek
<b>HDL</b>	Nagy HDL %	22,5 ± 5,7*	30,9 ± 9,4
	Közepes HDL %	52,3 ± 3,4***	50,2 ± 4,7
	Kis HDL %	25,2 ± 5,9*	18,9 ± 5,7
	Nagy HDL (mmol/l)	0,319 ± 0,157*	0,528 ± 0,308
	Közepes HDL (mmol/l)	0,708 ± 0,169***	0,781 ± 0,170
	Kis HDL (mmol/l)	0,333 ± 0,070**	0,282 ± 0,060
<b>LDL</b>	Nagy LDL %	25,8 ± 4,1*	21,4 ± 5,9
	Kis LDL %	2,0 ± 1,6***	1,0 ± 2,1
	Nagy LDL (mmol/l)	1,317 ± 0,361**	1,077 ± 0,352
	Kis LDL (mmol/l)	0,113 ± 0,118*	0,051 ± 0,109
	Átlagos LDL méret (nm)	26,980 ± 0,314**	27,253 ± 0,346

(az értékek átlag+-SD formájában vannak jelölve. \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001 HDL = high-density lipoprotein, LDL = low-density lipoprotein)

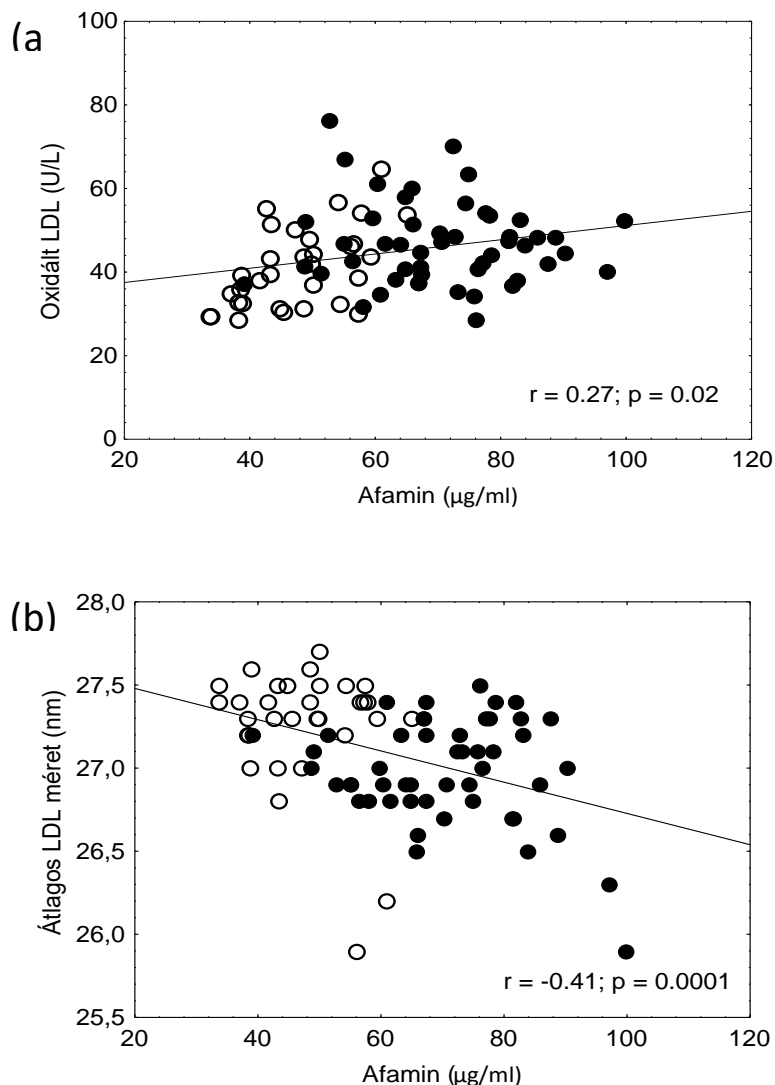
**3. táblázat:** A szérumban lévő afamin és a tokoferolok koncentrációja nem diabéteszes elhízott betegekben és kontrollokban

	Obez betegek	Kontroll betegek	p érték
<b>Afamin (µg/ml)</b>	70,43 ± 12,87	47,56 ± 8,46	<0,0001
<b>α-tokoferol (µg/ml)</b>	9,4 (7,9-13,17)	8,22 (7,21 –9,69)	<0,05
<b>γ-tokoferol (µg/ml)</b>	0,2 (0,16 – 0,31)	0,12 (0,1 – 0,17)	<0,001
<b>α-Tokoferol/cholesterol</b>	1,953 (1,620 – 2,507)	1,640 (1,491 – 1,9464)	<0,05
<b>γ-Tokoferol/cholesterol</b>	0,042 (0,031 – 0,062)	0,0255 (0,021 – 0,0327)	<0,0001
<b>oxLDL (U/L)</b>	46,80 ± 9,95	40,20 ± 10,10	<0,005

(Az értékek átlag+-SD vagy medián (also-felső kvartilis) formájában vannak jelölve. oxLDL = oxidált alacsony denzitású lipoprotein)

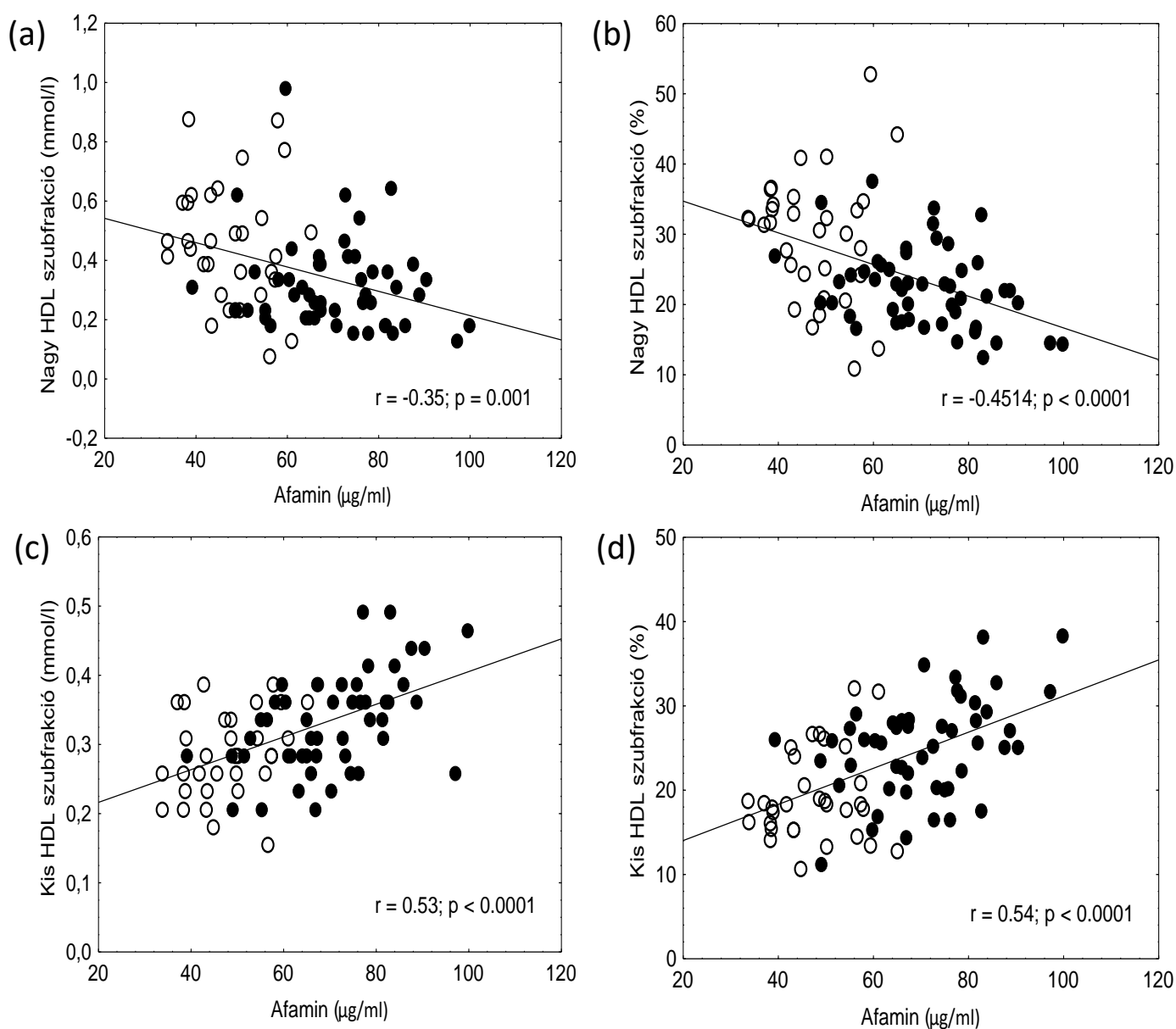
#### 4.2. A szérumbafamin korrelációi az antropometriai és laboratóriumi paraméterekkel

Korábbi tanulmányokhoz hasonlóan szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a BMI ( $r = 0,582$ ,  $p < 0,001$ ), haskörfogat ( $r = 0,434$ ,  $p < 0,005$ ), glükóz ( $r = 0,468$ ,  $p < 0,001$ ), HbA1c ( $r = 0,661$ ,  $p < 0,001$ ), húgysav ( $r = 0,573$ ,  $p < 0,001$ ), hsCRP ( $r = 0,537$ ,  $p < 0,001$ ) és afamin szintek között. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az afamin és oxLDL (oxidált alacsony denzitású lipoprotein) szint, valamint negatív korrelációt az afamin és átlagos LDL méret között (8. ábra). Az  $\alpha$ - és  $\gamma$  tokoferol szintek nem korreláltak az afaminnal obese betegekben ( $r = 0,20$ ;  $p = 0,2$  és  $r = 0,22$ ;  $p = 0,1$ ).



8. ábra - A szérumbafamin korrelációja (a) az oxidált LDL szinttel és (b) az átlagos LDL mérettel (●) nem diabéteszes elhízott és (o) kontroll személyekben

Szignifikáns negatív korreláció volt a nagy HDL szubfrakció szintje, aránya és a szérumban afamin koncentráció között (9. ábra a, b), valamint szignifikáns pozitív korrelációt figyeltünk meg kis HDL szubfrakció szintje, aránya és a szérumban afamin szint között (9. ábra c, d) a két vizsgálati csoportot együttvéve.



9. ábra - A szérumban afamin korrelációja (a) a nagy HDL szubfrakció szintjével, (b) a nagy HDL szubfrakció arányával, (c) a kis HDL szubfrakció szintjével és (d) a kis HDL szubfrakció arányával (•) nem diabéteszes elhízott és (o) kontroll személyekben

Multivariációs analízis alapján megállapítható, hogy a modellbe bevont paraméterek közül (életkor, BMI, haskörfogat, glükóz, HbA1c,  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol,  $\alpha$ -tokoferol/koleszterin,  $\gamma$ -tokoferol/koleszterin, oxidált LDL, a kis és nagy HDL szintje és aránya) az afamin szint független prediktora a haskörfogat ( $\beta = 0,685$ ,  $p < 0,001$ ), a HbA1c ( $\beta = 0,291$ ,  $p < 0,01$ ) és a kis HDL szubfrakció szintje ( $\beta = 0,282$ ,  $p < 0,05$ ).

#### 4.3. Diabéteszes, szeptikus betegek, akiknek a sürgősségi felvételkor/sürgősségi felvétel utáni 24 órában volt HbA1c mérve

##### 4.3.1. SIRS 24h csoport

A SIRS 24h csoportba tartozó betegek életkora  $72,8 \pm 12,7$  év volt (73 beteg: 47 nő, 26 férfi). Minden személy 2-es típusú diabétesz mellitusban szenvedett. A betegek antropometriai adatait, kórelőzményét, antidiabetikus terápiáját, laboratóriumi eredményeit és a kórházi kezelés időtartamát táblázatban foglaltuk össze (**4,5 táblázat**).

**4. táblázat:** SIRS 24h és SOFA 24h szeptikus betegek antropometriai adatai és társbetegségei

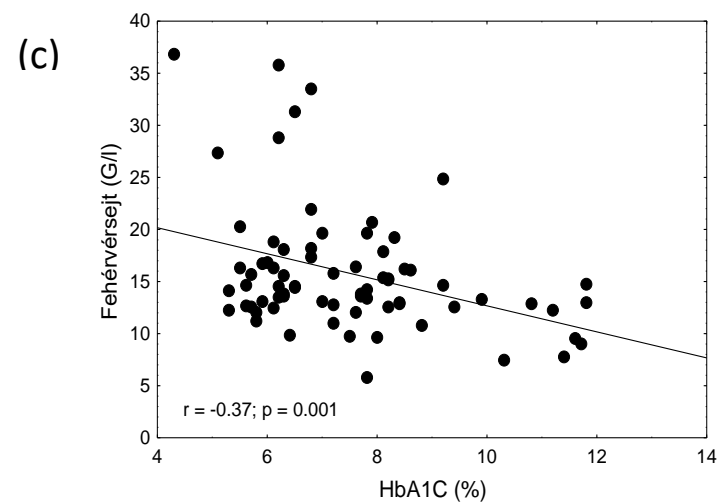
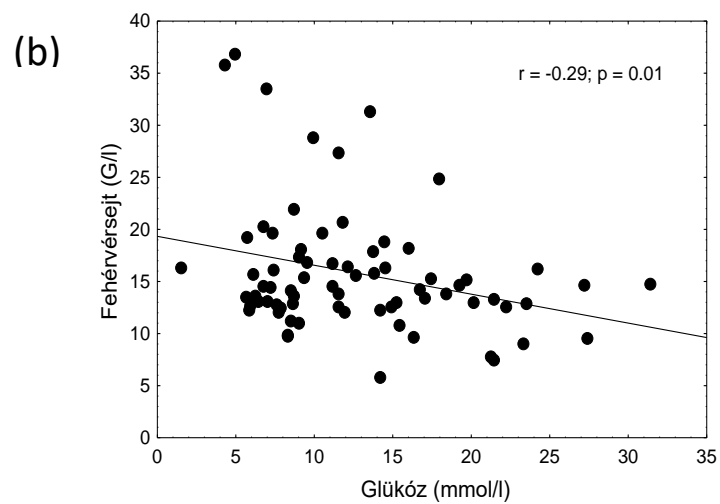
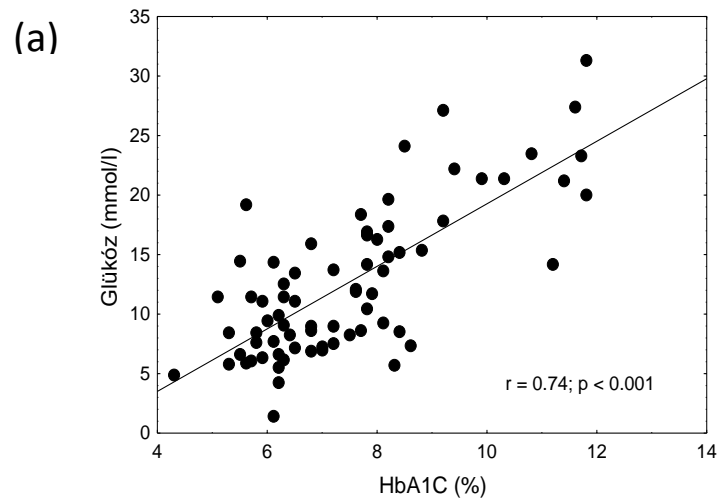
<b>Diabéteszes, szeptikus betegek</b>		
<b>Kritérium rendszer</b>	<b>SIRS 24h alcsoport</b>	<b>SOFA 24h alcsoport</b>
Betegszám (n)	73 (47 férfi/26 nő)	34 (21 férfi/13 nő)
Életkor (évek)	$72,8 \pm 12,7$	$73,9 \pm 12,3$
2-es típusú diabéteszesek száma (n)	73	34
<b>Társbetegségek</b>		
Hipertónia (n; %)	67 (91,8)	31 (91,2)
Diszlipidémia (n; %)	31 (42,5)	12 (35,3)
ISZB/AMI/PCI/CABG (n; %)	32 (43,8)	18 (52,9)
TIA/stroke (n; %)	15 (20,6)	6 (17,7)
Perifériás artériás betegség (n; %)	42 (57,5)	18 (52,9)
Krónikus vesebetegség (n; %)	27 (37,0)	13 (38,2)

**5. táblázat: SIRS 24h és SOFA 24h szeptikus betegek antidiabetikus terápiája és laboratóriumi eredményei**

	SIRS 24h alcsoport	SOFA 24h alcsoport
<b>Diabétesz terápia</b>		
Metformin (n; %)	30 (41,1)	11 (32,4)
Szulfonilurea (n; %)	24 (32,9)	10 (29,4)
DPP4 (n; %)	4 (5,5)	0
Inzulin (n; %)	18 (24,7)	11 (32,4)
<b>Laboratóriumi paraméterek</b>		
Glükóz (mmol/l)	11,5 (7,7-16,3)	12,05 (8,5-19,2)
HbA1C (%)	7,47±1,8	7,26±1,9
Urea (mmol/l)	8,4 (6-12,3)	9,85 (6,2-19,4)
Kreatinin (μmol/l)	99 (77-137)	118 (95-172)
GFR (ml/min*1.73m <sup>2</sup> )	52 (38-75)	42 (27-61)
CRP (mg/l)	77 (21-151,5)	108 (21,3-246,3)
GOT (U/L)	21 (17-33,5)	25 (16-42)
GGT (U/L)	35 (21-69)	40 (16-124)
GPT (U/L)	21 (14-32)	21 (14-37)
Totál bilirubin (μmol/l)	10 (6,5-17,4)	11,2 (6,3-33,6)
Fehérvérsejt szám (G/L)	15,8±6,1	17,3±7,3
Vörösvértest szám (T/L)	4,3±0,7	4,3±0,7
Hemoglobín (g/l)	129,8±22,3	133,8±19,4
Thrombocita (G/L)	252,6±76,9	251,0±92,8
Kórházi napok száma túlélőknél (nap)	8 (6-11,5)	8 (7-11,5)

(Az értékek átlag+-szórás vagy medián (also-felső kvartilis) vannak jelölve. Rövidítések: AMI = akut myocardialis infarktus, CABG = koszorúér bypass graft műtét, CRP = C-reaktív protein, DPP4 = dipeptidil-peptidáz-4 gátló, GFR = glomeruláris filtrációs ráta, GGT = gamma-glutamil-transzferáz, GOT = glutamánt-oxálacetát-aminotranszferáz, GPT = glutamát-piruvát-transzamináz ISZB = ischaemiás szívbetegség, PCI = perkután koronária intervenció, SIRS 24h = SIRS alapján szeptikus, diabéteszes betegek, akiknek sürgősségi felvételkor/sürgősségi felvétel utáni 24 órában volt HbA1c érték nézve, SOFA 24h = SOFA alapján szeptikus, diabéteszes betegek, akiknek sürgősségi felvételkor/sürgősségi felvétel utáni 24 órában volt HbA1c érték nézve, TIA = átmenti ischaemiás roham)

Vizsgáltuk a HbA1c korrelációját a laboratóriumi paraméterekkel és a kórházban töltött napok számával, valamint megnéztük a leukocita szám és glükóz, vérlemezke szám és glükóz, glükóz és kórházi kezelés ideje közötti korrelációkat is (**6. táblázat**). A SIRS 24h csoportban szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a glükóz és HbA1c értékek között ( $p < 0,001$ ) (**10. ábra a**), szignifikáns negatív korrelációt a fehérvérsejt szám és glükóz ( $p = 0,01$ ) (**10. ábra b**), valamint fehérvérsejt szám és HbA1c szintek között ( $p = 0,001$ ) (**10. ábra c**). Az előbbi összefüggések abban az esetben is majdnem mindig megfigyelhetőek voltak amikor a betegeket nemek, antidiabetikus terápia (inzulint használó és inzulint nem használó cukorbeteg), életkor (<65 év vs. ≥65 év) és a megelőző 90 napon belüli kórházi kezelés alapján alcsoportokra osztottuk (**6. táblázat**). A HbA1c és mortalitás kapcsolatáról érdemi következtetést az erre vonatkozó adatok hiánya miatt levonni nem tudtunk.



10. ábra - Korreláció (a) a glükóz szint és a HbA1c (%), (b) a fehérvérsejt szám és a glükóz szint és (c) a fehérvérsejt szám és a HbA1c (%) között SIRS 24 alcsoportban (n=73)

**6. táblázat:** A HbA1c korrelációja a különböző laboratóriumi paraméterekkel a SIRS 24h alcsoportban.

	n	glükóz vs. HbA1c	urea vs. HbA1c	kreatin n vs. HbA1c	CRP vs. HbA1c	bilirubin vs. HbA1c	FVS vs. glükóz	FVS vs. HbA1c	VVT vs. glükóz	VVT vs. HbA1c	THR vs. HbA1c	LOS vs. HbA1c	LOS vs. glükóz	LOS vs. FVS
Összes beteg	73	r=0,74 p<0,001	ns	ns	ns	ns	r=-0,29 p=0,01	r=-0,37 p=0,001	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Férfiak	26	r=0,84 p<0,001	ns	ns	ns	r=-0,43 p=0,05	ns	r=-0,48 p=0,01	ns	ns	r=-0,46 p=0,02	ns	ns	ns
Nők	47	r=0,70 p<0,001	ns	ns	ns	ns	r=-0,28 p=0,05	r=-0,32 p=0,02	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Nem inzulinos betegek	53	r=0,76 p<0,001	ns	ns	ns	ns	r=-0,28 p=0,04	r=-0,35 p=0,01	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Inzulinos betegek	18	r=0,69 p=0,001	ns	ns	ns	ns	ns	r=-0,52 p=0,03	ns	ns	ns	ns	r=0,57 p=0,02	ns
< 65 év	17	r=0,87 p<0,001	ns	ns	ns	ns	ns	r=-0,53 p=0,03	ns	ns	ns	ns	ns	ns
≥ 65 év	56	r=0,70 p<0,001	ns	ns	ns	ns	r=-0,28 p=0,04	r=-0,33 p=0,01	ns	ns	ns	ns	ns	ns
nem volt a megelőző 90 napon belüli kórházi kezelés	66	r=0,77 p<0,001	ns	ns	ns	ns	r=-0,32 p=0,01	r=-0,38 p=0,001	ns	ns	ns	ns	ns	ns
megelőző 90 napon belüli kórházi kezelés	7	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

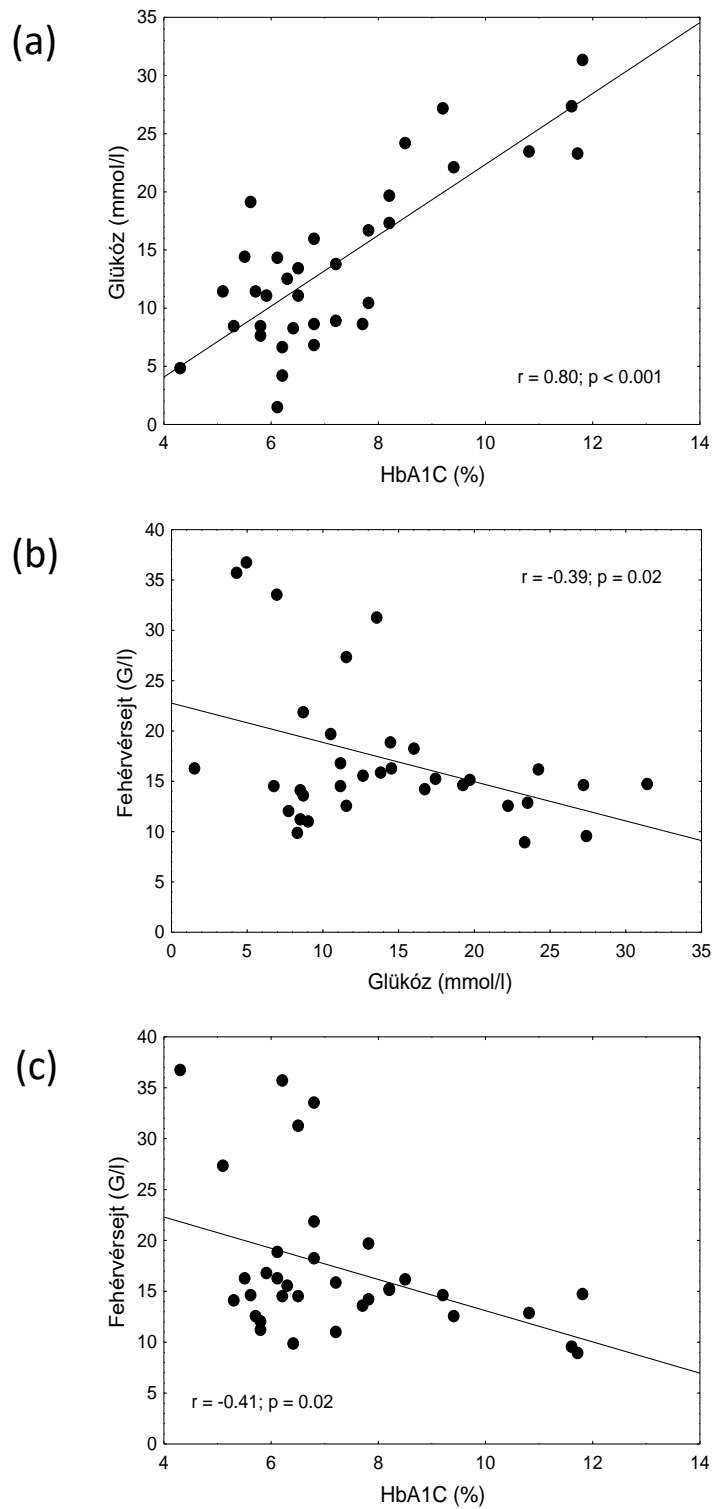
CRP = C-reaktív protein, FVS = fehérvérsejt szám, HbA1c = hemoglobin A1c, LOS = kórházi napon száma túlélőknel, THR = thrombocita szám, VVT = vörösvértest szám

#### 4.3.2. SOFA 24h csoport

Ebbe a csoportba 34 fő 2-es típusú diabéteszes szeptikus beteg tartozott (21 nő, 13 férfi, életkor:  $74 \pm 12,3$  év). A betegek antropometriai adatait, kórelőzményét, antidiabetikus terápiáját, laboratóriumi eredményeit és a kórházi kezelés időtartamát az előző pontban bemutatott táblázatban foglaltuk össze (**4. és 5. táblázat**).

A SOFA 24h alcsoportban vizsgáltuk a HbA1c kapcsolatát laboratóriumi paraméterekkel és a kórházban töltött napok számával, valamint megnéztük a leukocita szám és glükóz, vérlemezke szám és glükóz, glükóz és kórházi kezelés ideje közötti összefüggéseket. A SIRS 24 órán belüli csoporthoz hasonlóan itt is szignifikáns pozitív összefüggést találtunk a glükóz és HbA1c értékek között ( $p < 0,001$ ) (**11. ábra a**). Szignifikáns negatív korrelációt találtunk továbbá a fehérvérsejt szám és glükóz ( $p = 0,02$ ) (**11. ábra b**), valamint fehérvérsejt szám és HbA1c között ( $p = 0,02$ ) (**11. ábra c**).

Az előbbieken túl szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a HbA1c és túlélőknél a kórházi napok száma között ( $p = 0,01$ ). Az előbbi összefüggések abban az esetben is majdnem mindig megfigyelhetőek voltak amikor a betegeket nemek, antidiabetikus terápia (inzulinus és nem inzulinus cukorbeteg), életkor ( $<65$  év vs.  $\geq 65$  év) és a megelőző 90 napon belüli kórházi kezelés alapján alcsoportokra osztottuk (**7. táblázat**). A HbA1c és mortalitás kapcsolatáról érdemi következtetést az erre vonatkozó adatok hiánya miatt levonni nem tudtunk.



14. ábra - Korreláció (a) a glükóz szint és a HbA1c (%), (b) a fehérvérsejt szám és a glükóz szint és (c) a fehérvérsejt szám és a HbA1c (%) között SOFA 24 alcsoportban (n=34)

**7. táblázat: A HbA1c korrelációja a különböző laboratóriumi paraméterekkel a SOFA 24h alcsoportban.**

	n	glükóz vs. HbA1c	urea vs. HbA1c	kreatinin vs. HbA1c	CRP vs. HbA1c	bilirubin vs. HbA1c	FVS vs. glükóz	FVS vs. HbA1c	VVT vs. glükóz	VVT vs. HbA1c	THR vs. HbA1c	LOS vs. HbA1c	LOS vs. glükóz	LOS vs. FVS
Összes beteg	34	r=0,80 p=0,001	ns	ns	ns	ns	r=-0,39 p=0,02	r=-0,41 p=0,02	ns	ns	ns	r=0,45 p=0,01	r=0,57 p=0,001	ns
Férfiak	13	r=0,95 p=0,001	ns	ns	ns	r=-0,59 p=0,05	ns	ns	ns	ns	r=-0,62 p=0,02	ns	ns	ns
Nők	21	r=0,73 p=0,001	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	r=0,58 p=0,01	r=0,72 p=0,001	ns
Nem inzulinos betegek	22	r=0,82 p=0,001	ns	ns	ns	ns	r=-0,42 p=0,05	r=-0,44 p=0,03	ns	ns	ns	r=0,56 p=0,05	r=0,43 p=0,01	ns
Inzulinos betegek	11	r=0,79 p=0,005	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	r=0,67 p=0,04	r=0,65 p=0,05	ns
< 65 év	7	r=0,84 p=0,02	ns	ns	ns	ns	ns	r=-0,80 p=0,03	ns	ns	ns	r=0,82 p=0,02	r=0,91 p=0,004	ns
≥ 65 év	27	r=0,80 p=0,001	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	r=0,45 p=0,02	r=0,55 p=0,004	ns
nem volt a megelőző 90 napon belül kórházi kezelés	29	r=0,80 p=0,001	ns	ns	ns	ns	r=-0,43 p=0,02	r=-0,41 p=0,03	ns	ns	ns	r=0,62 p=0,001	r=0,73 p=0,001	ns
megelőző 90 napon belül kórházi kezelés	5	r=0,96 p=0,01	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

CRP = C-reaktív protein, FVS = fehérvérsejt szám, HbA1c = hemogloblin A1c, LOS = kórházi napon száma túlélőknél, THR = thrombocita szám, VVT = vörösvértest szám

#### 4.4. Diabéteszes, szeptikus betegek, akiknek a sürgősségi felvétel előtti 30 napon belül volt HbA1c mérve

##### 4.4.1. SIRS és SOFA 30d csoportok

A SIRS 30d csoportban összesen 39 diabéteszes, szeptikus beteg volt. Ugyanazokat az összefüggéseket vizsgáltuk mint a SIRS 24 órán belüli és a SOFA 24 órán belüli csoportokban, azonban szignifikáns összefüggéseket ebben a csoportban és később a SOFA 30d csoportban (21 beteg) sem találtunk. A HbA1c és mortalitás kapcsolatáról érdemi következtetést az erre vonatkozó adatok hiánya miatt levonni nem tudtunk.

#### 4.5. Backward, stepwise multivariációs analízis

Backward, stepwise multivariációs analízist használtunk a HbA1c független rizikófaktorainak vizsgálatához. A modellben vizsgáltuk az életkort, nemet, túlélőkben a kórházi kezelés hosszának 10-es alapú logaritmusát, inzulin használatot, thrombocita számot, bilirubin 10-es alapú logaritmusát, fehérvérsejt számot és glükóz 10-es alapú logaritmusát. A glükóz ( $\beta = 0,324$ ;  $p = 0,02$ ) és inzulin használat ( $\beta = 0,612$ ;  $p = 0,003$ ) bizonyultak a HbA1c független prediktorainak.

## 5. Megbeszélés

### 5.1. Nem diabéteszes, obese betegek

Nemzetközi szinten is az elsők között vizsgáltuk az afamin szintjét és annak kapcsolatát a szénhidrát háztartás paramétereivel, a lipid-, az oxidált LDL-,  $\alpha$ - és  $\gamma$ - tokoferol szintekkel, valamint a lipoprotein szubfrakciókkal nem cukorbeteg, kórosan elhízott betegekben. Az afamin szintje 48,1%-al magasabb volt obesekben a kontroll csoporthoz viszonyítva. Eredményeink hasonlóak egy korábbi vizsgálat eredményeihez, amikor cukorbetegeket és egészséges egyéneket hasonlítottak össze, habár a metodikai különbségek miatt az értékek nem teljesen összehasonlíthatók [66].

A lipid és glükóz értékek szignifikánsan magasabbak voltak nem cukorbeteg, obesekben, de még mindig normál laboratóriumi referencia tartományon belül voltak. A BMI, haskörfogat, éhomi vércukor, triglicerid, hsCRP és LDL-C értékek - cukorbeteghez hasonlóan - jól korreláltak az afamin szintjével a nem diabéteszes, obese csoportban. Ezek alapján felmerül, hogy az afaminnak az inzulin-rezisztencia kialakulásának korai szakaszában lehet jelentősége. Korábban csak néhány vizsgálatban nézték az afamin és lipid szubfrakciók kapcsolatát elhízott betegekben. Vizsgálatunkban szignifikáns korrelációkat találtunk a HDL szubfrakciók abszolút és százalékos mennyisége valamint az afamin között. Az afamin kicsi, denz HDL-hez való kötődése és az obezításban megfigyelhető eltolódás a denzebb HDL részecskék irányában korábbról már ismert jelenségek voltak [62, 169]. Multiregressziós analízis alapján a kicsi HDL szubfrakció mennyisége bizonyult az afamin szint egyik legfőbb meghatározójának. A HDL szubfrakciók és afamin között talált korrelációk segíthetnek nekünk jobban megérteni az egyes HDL szubfrakciók működését. Az is jól ismert, hogy egyes antiatherogén proteinek - pl. A humán paraoxonáz-1 - szintén a kicsi, denz HDL szubfrakciókhoz kötődnek [170, 171]. A kis HDL szubfrakció abszolút és százalékos mennyisége azonban - tekintettel arra, hogy nem cukorbeteg obesekben mindössze 18,1%-al volt magasabb a szintje - önmagában nem magyarázza az afamin jelentős emelkedését. Az E-vitamin jelentőségét évtizedek óta kutatják [172]. Gyulladásban a fokozott oxidatív stressz miatt nő a szabadgyökök keletkezése, mely lipid peroxidációhoz és atherosclerosishoz vezet [173]. Az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -

tokoferol (a két legismertebb E-vitamin származék) antioxidáns hatása szintén régóta ismert [174, 175]. Ugyanakkor az E-vitamin atherosclerosisra kifejtett hatásával foglalkozó tanulmányok eredményei nem egyértelműek, valószínűleg a vizsgálati populációk eltérő jellemzői és kardiovaszkuláris rizikója miatt [176-178]. Jelenleg úgy gondoljuk, hogy az E-vitaminnak jótékony hatása lehet az érelmeszesedés folyamatára magas rizikójú betegeknél [179]. Az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol szintje, az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol/összkoleszterin arányhoz hasonlóan szignifikánsan magasabb volt nem cukorbeteg obezekben. Jelen vizsgálat volt az első, mely az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol szintjét vizsgálta nem cukorbeteg, elhízott betegeknél, bár tény, hogy az E-vitamin és lipid szintekkel való kapcsolatát korábban már leírták különböző betegcsoportokban [180-182]. Az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol, valamint az afamin szintje között összefüggést nem találtunk. Ez arra utal, hogy az afaminnak - annak ellenére, hogy specifikus  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol kötő helyekkel rendelkezik - nincs döntő szerepe a keringésben az E-vitamin szint szabályozásában. Nem diabéteszes, obez betegeknél a magasabb oxLDL szint miatt az emelkedett  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol szintnek kedvező hatása lehet az oxidatív stressz csökkentésében, azonban ennek megerősítéséhez további vizsgálatokra lenne szükség. Vizsgálatunk célja az volt, hogy jobban megismerjük az afamin a lipoprotein metabolizmus szabályozásában és az oxidatív folyamatokban betöltött szerepét nem cukorbeteg, obez betegeknél. Így lehetőségünk van jobban megismerni az elhízás hatását normál szénhidrát háztartású betegeknél. Az így nyert információ hasznos lehet elhízottaknál a kardiovaszkuláris rizikó felmérésében, valamint egyénre szabott terápia elindításában.

## 5.2. Diabéteszes, szeptikus betegek

Vizsgálatunkban - tekintettel arra, hogy a diabétesz mellitus a szepszis egyik major rizikófaktora - arra voltunk kíváncsiak, hogy a cukorbetegség és a rossz glikémiás kontroll hogyan befolyásolja a szepszis diagnózist és prognózist. Tudomásunk szerint ez az első vizsgálat, mely a HbA1c potenciális szerepét vizsgálta diabéteszes, szeptikus betegeknél. A SIRS 24 órán belüli csoportban szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a glükóz és HbA1c, ill. szignifikáns negatív összefüggést a fehérvérsejtszám és glükóz, valamint fehérvérsejtszám és HbA1c között. Az előbbi összefüggések abban az esetben is majdnem mindig megfigyelhetőek voltak amikor a betegeket nemek, antidiabetikus terápia (inzulint

használós és nem inzulint nem használó cukorbeteg), életkor (<65 év vs. ≥65 év) és a megelőző 90 napon belüli kórházi kezelés alapján alcsoportokra osztottuk. A negatív korrelációk hátterében a fehérvérsejtszám és glükóz, valamint fehérvérsejt szám és HbA1c között a korábbról ismert, a pancreas béta sejtjeiben megfigyelt glükóz toxicitás oki szerepe valószínű [183, 184]. Korábbi vizsgálatok alapján a hiperglikémia diabéteszes szeptikus betegekben fokozza az oxidatív stresszt, továbbá glükóz-mediált apoptózishoz vezet főleg metabolikusan aktív sejtekben, mint például a fehérvérsejtekben [185]. A fentiek alapján vannak olyan diabéteszes, SIRS kritériumok alapján szeptikus betegek, akiknek a fehérvérsejt száma normál tartományban van (4–12 G/l) viszont a HbA1c értéke emelkedett. Ez azért is különösen fontos, mivel a fehérvérsejtszám a SIRS kritériumok egyike (pozitív SIRS kritérium: fvs szám <4 G/l vagy fvs szám >12 G/l, vagy az éretlen fvs-ek aránya >10%). Előfordulhat ezért, hogy SIRS alapján diabéteszes, szeptikus betegekben a fehérvérsejt szám normális (4-12 G/l közötti) és a többi SIRS kritérium (pulzus > 90/min, testhő <36°C vagy >38° C, légzésszám >20/min vagy PaCO<sub>2</sub> <32 Hgmm) közül csak 1 pozitív. SIRS kritériumok alapján az előbbi betegek nem merítik ki a szepszis definícióját, habár a potenciálisan letális anyagcsere folyamatok már elindultak a szervezetükben. A HbA1c - figyelembe véve a fehérvérsejt szám és HbA1c közötti kapcsolatot - hasznos eszköz lehet az előbbi betegek megtalálásában: normál fehérvérsejt szám (4-12 G/l közötti) mellett az emelkedett HbA1c érték pozitív SIRS kritériumként lehetne értékelhető diabéteszes, szeptikus betegekben. A 24 órán belül (lehetőleg már érkezéskor) levett HbA1c értékes eszköze lehet ezen diabéteszes betegeknél a szepszis diagnózisának korai felállításának. További, multi-centrikus tanulmányokra van szükség az eredmények megerősítésére.

A SOFA 24 órán belüli csoportban szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a glükóz és HbA1c, ill. szignifikáns negatív összefüggést a fehérvérsejt szám és glükóz, valamint fehérvérsejt szám és HbA1c között. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk továbbá a HbA1c értéke és a kórházban töltött napok száma között a túlélőkben. A SOFA 24 órán belüli csoportban - hasonlóan a SIRS 24 órán belüli csoporthoz - szignifikáns negatív korrelációt találtunk a fehérvérsejt szám és HbA1c között, mivel azonban a fehérvérsejt szám nem része a SOFA kritériumoknak ennek az összefüggésnek nincs hasonló jelentősége a szepszis diagnózisának felállításában SOFA alapján szeptikus, diabéteszes betegeknél. A HbA1c - figyelembe véve a HbA1c és a kórházban töltött napok száma közötti szignifikáns

pozitív korrelációt túlélőkben - hasznos lehet prognosztikai szempontból SOFA alapján szeptikus, diabéteszes betegekben.

A SIRS 30 napon belüli csoportban szignifikáns összefüggést nem találtunk. Korábbi tanulmányok nem írtak le lényeges különbséget a felvételtől és 30 nappal korábban mért HbA1c értékek között súlyos állapotú betegekben [186]. Ezek alapján a SIRS 30 napon belüli csoportban hasonló összefüggéseket kellett volna találnunk, mint a SIRS 24 órán belüli csoportban. A megfigyelés hátterében az állhat, hogy az általunk végzett vizsgálatban a SIRS 30 napon belüli csoportban a HbA1c nem pontosan 30 nappal a sürgősségi felvétel előtt került levételre és a felvételtől levett HbA1c jobban korrelál a megelőző hetek glükóz koncentrációjával.

A SOFA 30 napon belüli csoportban szintén nem találtunk szignifikáns korrelációt.

### 5.3. Új eredmények összefoglalása

#### **Nem diabéteszes morbid elhízott betegekben és kontrollokban:**

- A szérum afamin és az oxidált LDL szint szignifikánsan magasabb volt az elhízott csoportban a kontrollhoz képest.
- A nagy és a kis, denz LDL szubfrakció szintje és aránya szignifikánsan magasabb, az LDL méret szignifikánsan alacsonyabb volt az elhízott csoportban a kontrollhoz viszonyítva.
- A nagy HDL szubfrakció szintje és aránya szignifikánsan alacsonyabb, a kis HDL szubfrakció szintje és aránya szignifikánsan magasabb volt az elhízott csoportban a kontrollhoz képest.
- A plazma  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol szint, valamint az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol/összkoleszterin arány szignifikánsan magasabb volt az elhízott csoportban a kontrollhoz viszonyítva és nem korrelált az afamin szinttel.
- Az afamin az oxidált LDL szinttel pozitívan, az átlagos LDL mérettel negatívan korrelált.
- Az afamin a nagy HDL szubfrakció mennyiségével és arányával negatívan, a kis HDL szubfrakció mennyiségével és arányával pozitívan korrelált.
- Az afamin független prediktorai a haskörfogat, HbA1c és a kis HDL szubfrakció.

### **Diabéteszes, szeptikus betegekben:**

- A SIRS 24h csoportban szignifikáns pozitív korrelációt igazolódott a glükóz és HbA1c között, szignifikáns negatív korreláció volt a fehérvérsejt szám és glükóz, valamint fehérvérsejt szám és HbA1c szint között. Az összefüggések abban az esetben is általában megfigyelhetőek voltak amikor a betegeket nemek, antidiabetikus terápia (inzulint használó és inzulint nem használó cukorbeteg), életkor (<65 év vs. ≥65 év) és a megelőző 90 napon belüli kórházi kezelés alapján alcsoportokra osztottuk.
- A SOFA 24h csoportban szignifikáns pozitív korrelációt igazolódott a glükóz és HbA1c, valamint a kórházi napok száma és a HbA1c között túlélőknél. Szignifikáns negatív korreláció volt a fehérvérsejt szám és glükóz, valamint fehérvérsejt szám és HbA1c szint között. Az összefüggések abban az esetben is általában megfigyelhetőek voltak amikor a betegeket nemek, antidiabetikus terápia (inzulint használó és inzulint nem használó cukorbeteg), életkor (<65 év vs. ≥65 év) és a megelőző 90 napon belüli kórházi kezelés alapján alcsoportokra osztottuk.
- A HbA1c független prediktora a glükóz szint és az inzulin használat.

### **5.4. Limitációk**

Vizsgálatainknak - a relative alacsony betegszámon túl - megvannak a korlátai.

Metabolikusan aktív, obese betegeknel az étkezési szokásokról és esetleges E-vitamin szedésről nem volt információnk. Vizsgálataink alapján nem teljesen egyértelmű, hogy a magasabb afamin értékek metabolikusan egészséges, obese egyéneknél hozzájárulnak-e az inzulin-rezisztencia kialakulásához vagy attól független következményei a túlsúlynak. Az előbbiek miatt a későbbiekben tervezzük a betegszám növelését, prediabéteszes és 2-es típusú cukorbeteg személyek bevonásával.

Diabéteszes, szeptikus betegeknel fokozott figyelemet fordítottunk a HbA1c szintet befolyásoló kórképek, például a vörösvértestek megváltozott turnoverével járó betegségek előfordulására, mivel irodalmi adatok alapján lassú turnover esetén (pl. vas-, B12- és folsavhiány anémiákban) magasabb, gyors turnover esetén (pl. hemolitikus anémiákban vagy erithropoetin kezelés esetén) alacsonyabb HbA1c értékek mérhetőek [187-191]. Éppen

ezért a fenti kórképekben szenvedő betegeket kizártuk a vizsgálatból. Mivel a HbA1c szintje különböző lehet egyes rasszok és etnikai csoportok között (pl. afro amerikaiakban és ázsiaiakban magasabb értékek mérhetőek) [191], ezért vizsgálatunkba kizárólag kaukázusi rasszba tartozó betegek kerültek beválogatásra. Későbbi terveink között van - a betegszám növelésén túl - egy prospektív vizsgálat elvégzése.

## 6. Összefoglalás

Nem diabéteszes, obez betegekben az afamin szint emelkedett volt, de az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol szintekkel nem korrelált. A nagy és kis HDL, az oxLDL, átlagos LDL méret, a metabolikus szindróma komponensei és az afamin között viszont szoros összefüggéseket találtunk ezen betegcsoportban. Az afamin emelkedett szintje, valamint ennek a lipid szubfrakciókkal megfigyelt kapcsolata hasznos lehet a későbbiekben az obezitáshoz társuló kardiovaszkuláris rizikó felmérésekor. Vizsgálatunk alapján obezekben az afaminnak szerepe lehet a korai szénhidrátházartási és lipid metabolizmus zavar és oxidatív stressz kialakulásában. További vizsgálatokra lesz szükség a későbbiekben az afamin obezitásban és inzulin-rezisztencia kialakulásában betöltött szerepének tisztázására.

Diabéteszes, SIRS alapján szeptikus betegekben normál fehérvérsejt szám is lehet kóros, ha a felvétel utáni 24 órán belül (lehetőleg már a felvételkor) levett HbA1c érték magasnak bizonyul. Ezekben a betegekben a normál fehérvérsejt szám (4-12 G/l) emelkedett HbA1c szint mellett pozitív SIRS kritériumként lenne értékelhető. A rossz glikémiás kontroll és következményesen az emelkedett HbA1c, megváltozott fehérvérsejt választ eredményez akut fertőzés esetén, melyet érdemes figyelembe venni a szepszis diagnózisának felállításakor, főleg amennyiben a SIRS kritériumokat használjuk. Diabéteszes, SOFA alapján szeptikus betegekben akiknél a HbA1c meghatározása a felvétel utáni 24 órában (lehetőség szerint felvételkor) történt, a HbA1c fontos prognosztikai értékkel bírhat, figyelembe véve a HbA1c és kórházi napok között megfigyelt pozitív korrelációt a túlélők esetében. Vizsgálatunk alapján a Hb1Ac – a diabétesz diagnózisában és kontrolljában betöltött szerepén túl – fontos marker lehet cukorbetegben a szepszis diagnózisának felállításában és prognosztikájában is. További, multicentrikus tanulmányok szükségesek az eredményeink megerősítéséhez.

## 7. Summary

Afamin levels were elevated in obese, non-diabetic patients and concentrations did not correlate with  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherol levels. Strong correlations were found between large and small HDL subfraction levels, oxLDL, mean LDL size, the components of metabolic syndrome and serum afamin concentrations in obese non-diabetics. Elevated concentrations of afamin and their association with lipoprotein subfractions might be useful when assessing obesity-associated cardiovascular risk. Based on our findings, afamin may play a role in the development of early carbohydrate and lipid abnormalities and oxidative stress in obese, non-diabetic patients. Further studies are needed to clarify the role of afamin in obesity and the development of insulin resistance.

Based on our results, we can conclude that even normal white blood cell count could be abnormal in diabetic, septic patients in whom the diagnosis is based on the SIRS criteria if an elevated HbA1c level is measured within 24 hours after admission (preferably upon arrival). Therefore, in these patients, normal white blood cell count ( $4\text{--}12 \times 10^9/\text{l}$ ) with elevated HbA1c levels could be considered a positive SIRS criterium. Poor glycemic control—and hence elevated HbA1c—results in altered white blood cell response in case of an acute infection, and this has to be considered when diagnosing sepsis, especially when the SIRS criteria are used. In diabetic, septic patients, in whom the diagnosis of sepsis is based on the SOFA score and HbA1c is measured within 24 hours after admission (preferably upon arrival), HbA1c could be an important prognostic tool as there is a significant positive correlation between HbA1c levels and length of hospital stay in survivors. Based on our findings, HbA1c could turn out to be far more than a simple parameter of glycemic control, and it could also be a marker for the diagnosis of sepsis and may have values regarding hospital stay and mortality in septic diabetic patients. Further, multicenter studies focusing on the possible diagnostic and prognostic role of HbA1c in diabetic, septic patients are needed to verify our data.

## 8. Irodalomjegyzék

1. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, Leibel RL: **Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement.** *Endocr Rev* 2017, **38**:267-296.
2. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y: **Genetics and epigenetics in obesity.** *Metabolism* 2019, **92**:37-50.
3. McHill AW, Wright KP: **Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease.** *Obes Rev* 2017, **18 Suppl 1**:15-24.
4. Mineur YS, Abizaid A, Rao Y, Salas R, DiLeone RJ, Gündisch D, Diano S, De Biasi M, Horvath TL, Gao XB, Picciotto MR: **Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons.** *Science* 2011, **332**:1330-1332.
5. Yang YC, Walsh CE, Johnson MP, Belsky DW, Reason M, Curran P, Aiello AE, Chanti-Ketterl M, Harris KM: **Life-course trajectories of body mass index from adolescence to old age: Racial and educational disparities.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021, **118**.
6. Leslie WS, Hankey CR, Lean ME: **Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review.** *QJM* 2007, **100**:395-404.
7. Zs T: **A belgyógyászat alapjai - Elhízás.** Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2007.
8. Moller DE, Flier JS: **Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications.** *N Engl J Med* 1991, **325**:938-948.
9. Association AD: **2. Classification and Diagnosis of Diabetes:.** *Diabetes Care* 2021, **44**:S15-S33.
10. Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Rolandsson O, Drogan D, van der Schouw YT, Ekelund U, Kerrison ND, Ardanaz E, et al: **The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study.** *Diabetologia* 2013, **56**:60-69.
11. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Sun Q: **Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality.** *N Engl J Med* 2018, **379**:623-632.
12. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP: **Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes.** *JAMA* 2013, **309**:1388-1396.
13. Romaguera D, Guevara M, Norat T, Langenberg C, Forouhi NG, Sharp S, Slimani N, Schulze MB, Buijsse B, Buckland G, et al: **Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: the InterAct project.** *Diabetes Care* 2011, **34**:1913-1918.
14. Schwarz EB, Brown JS, Creasman JM, Stuebe A, McClure CK, Van Den Eeden SK, Thom D: **Lactation and maternal risk of type 2 diabetes: a population-based study.** *Am J Med* 2010, **123**:863.e861-866.
15. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, Buring JE, Gaziano JM, Liu S: **Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men.** *N Engl J Med* 2009, **361**:1152-1163.
16. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, et al: **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** *JAMA* 2016, **315**:801-810.
17. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR, et al: **Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers.** *JAMA* 1997, **278**:234-240.
18. Franchini S, Scarallo L, Carlucci M, Cabrini L, Tresoldi M: **SIRS or qSOFA? Is that the question? Clinical and methodological observations from a meta-analysis and critical review on the prognostication of patients with suspected sepsis outside the ICU.** *Intern Emerg Med* 2019, **14**:593-602.

19. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P: **A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Chest* 2018, **153**:646-655.
20. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J: **Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care* 2018, **22**:28.
21. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y: **Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis.** *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2018, **26**:56.
22. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V: **Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country.** *J Crit Care* 2018, **44**:156-160.
23. Dünser MW, Baelani I, Ganbold L: **A review and analysis of intensive care medicine in the least developed countries.** *Crit Care Med* 2006, **34**:1234-1242.
24. Netea MG, van der Meer JW: **Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors.** *N Engl J Med* 2011, **364**:60-70.
25. Falagas ME, Kompoti M: **Obesity and infection.** *Lancet Infect Dis* 2006, **6**:438-446.
26. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, Linde-Zwirble W: **Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care.** *Crit Care* 2004, **8**:R291-298.
27. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG: **Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study.** *Diabetes Care* 2018, **41**:513-521.
28. Bernhard M, Kramer A, Döll S, Weidhase L, Hartwig T, Petros S, Gries A: **Admission Blood Glucose in the Emergency Department is Associated with Increased In-Hospital Mortality in Nontraumatic Critically Ill Patients.** *J Emerg Med* 2021, **61**:355-364.
29. Ataey A, Jafarvand E, Adham D, Moradi-Asl E: **The Relationship Between Obesity, Overweight, and the Human Development Index in World Health Organization Eastern Mediterranean Region Countries.** *J Prev Med Public Health* 2020, **53**:98-105.
30. (NCD-RisC) NRFC: **Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults.** *Lancet* 2017, **390**:2627-2642.
31. Krzysztozek J, Laudańska-Krzemińska I, Bronikowski M: **Assessment of epidemiological obesity among adults in EU countries.** *Ann Agric Environ Med* 2019, **26**:341-349.
32. Marques A, Peralta M, Naia A, Loureiro N, de Matos MG: **Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014.** *Eur J Public Health* 2018, **28**:295-300.
33. Janssen F, Bardoutsos A, Vidra N: **Obesity Prevalence in the Long-Term Future in 18 European Countries and in the USA.** *Obes Facts* 2020, **13**:514-527.
34. Rurik I, Ungvári T, Szidor J, Torzsa P, Móczár C, Jancsó Z, Sándor J: **[Obese Hungary. Trend and prevalence of overweight and obesity in Hungary, 2015].** *Orv Hetil* 2016, **157**:1248-1255.
35. Jakab AE, Hidvégi EV, Illyés M, Cziráki A, Bereczki C: **Prevalence of Overweight and Obesity in Hungarian Children and Adolescents.** *Ann Nutr Metab* 2018, **72**:259-264.
36. Ghanta RK, LaPar DJ, Zhang Q, Devarkonda V, Isbell JM, Yarboro LT, Kern JA, Kron IL, Speir AM, Fonner CE, Ailawadi G: **Obesity Increases Risk-Adjusted Morbidity, Mortality, and Cost Following Cardiac Surgery.** *J Am Heart Assoc* 2017, **6**.
37. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI: **Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis.** *JAMA* 2013, **309**:71-82.
38. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG: **Morbidity and mortality associated with obesity.** *Ann Transl Med* 2017, **5**:161.

39. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J: **Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends.** *J Epidemiol Glob Health* 2020, **10**:107-111.
40. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, Song X, Ren Y, Shan PF: **Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025.** *Sci Rep* 2020, **10**:14790.
41. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, Herder C, Rathmann W: **Diabetes in Europe: an update.** *Diabetes Res Clin Pract* 2014, **103**:206-217.
42. Goodall R, Alazawi A, Hughes W, Bravis V, Saliccioli JD, Marshall DC, Crowley C, Shalhoub J: **Trends in type 2 diabetes mellitus disease burden in European Union countries between 1990 and 2019.** *Sci Rep* 2021, **11**:15356.
43. Domján BA, Ferencz V, Tanczer T, Szili-Janicssek Z, Barkai L, Hidvégi T, Jermendy G, Kempler P, Winkler G, Gerő L, Tabák AG: **Large increase in the prevalence of self-reported diabetes based on a nationally representative survey in Hungary.** *Prim Care Diabetes* 2017, **11**:107-111.
44. László Barkai, Zoltán Kiss, György Rokszin, Zsolt Abonyi-Tóth, György Jermendy, István Wittmann, Péter Kempler: **Changes in the incidence and prevalence of type 1 and type 2 diabetes among 2 million children and adolescents in Hungary between 2001 and 2016 – a nationwide population-based study,** *Arch Med Sci.* 2020; **16**(1): 34–41.
45. Zheng Y, Ley SH, Hu FB: **Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications.** *Nat Rev Endocrinol* 2018, **14**:88-98.
46. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Sattar N, Rutter MK, Ashcroft DM: **Life Expectancy and Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study Quantifying Relationships in Ethnic Subgroups.** *Diabetes Care* 2017, **40**:338-345.
47. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K, Trialists IFoAC: **Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations.** *Am J Respir Crit Care Med* 2016, **193**:259-272.
48. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, et al: **Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study.** *Lancet* 2020, **395**:200-211.
49. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D: **Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care* 2020, **24**:239.
50. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK: **Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care* 2019, **23**:196.
51. 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**:1930-1935.
52. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B: **Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity.** *Obes Rev* 2005, **6**:13-21.
53. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR: **Adiponectin: more than just another fat cell hormone?** *Diabetes Care* 2003, **26**:2442-2450.
54. Turer AT, Scherer PE: **Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications.** *Diabetologia* 2012, **55**:2319-2326.
55. Díez JJ, Iglesias P: **The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease.** *Eur J Endocrinol* 2003, **148**:293-300.
56. Xi L, Qian Z, Xu G, Zhou C, Sun S: **Crocetin attenuates palmitate-induced insulin insensitivity and disordered tumor necrosis factor-alpha and adiponectin expression in rat adipocytes.** *Br J Pharmacol* 2007, **151**:610-617.
57. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: **Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86**:3815-3819.

58. Iikuni N, Lam QL, Lu L, Matarese G, La Cava A: **Leptin and Inflammation**. *Curr Immunol Rev* 2008, **4**:70-79.
59. Dobbins RL, Szczepaniak LS, Zhang W, McGarry JD: **Chemical sympathectomy alters regulation of body weight during prolonged ICV leptin infusion**. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003, **284**:E778-787.
60. Kwon H, Pessin JE: **Adipokines mediate inflammation and insulin resistance**. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013, **4**:71.
61. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA: **The hormone resistin links obesity to diabetes**. *Nature* 2001, **409**:307-312.
62. Jerkovic L, Voegelé AF, Chwatal S, Kronenberg F, Radcliffe CM, Wormald MR, Lobentanz EM, Ezech B, Eller P, Dejori N, et al: **Afamin is a novel human vitamin E-binding glycoprotein characterization and in vitro expression**. *J Proteome Res* 2005, **4**:889-899.
63. Voegelé AF, Jerković L, Wellenzohn B, Eller P, Kronenberg F, Liedl KR, Dieplinger H: **Characterization of the vitamin E-binding properties of human plasma afamin**. *Biochemistry* 2002, **41**:14532-14538.
64. Kronenberg F, Kollerits B, Kiechl S, Lamina C, Kedenko L, Meisinger C, Willeit J, Huth C, Wietzorrek G, Altmann ME, et al: **Plasma concentrations of afamin are associated with the prevalence and development of metabolic syndrome**. *Circ Cardiovasc Genet* 2014, **7**:822-829.
65. Köninger A, Edimiris P, Koch L, Enekwe A, Lamina C, Kasimir-Bauer S, Kimmig R, Dieplinger H: **Serum concentrations of afamin are elevated in patients with polycystic ovary syndrome**. *Endocr Connect* 2014, **3**:120-126.
66. Kollerits B, Lamina C, Huth C, Marques-Vidal P, Kiechl S, Seppälä I, Cooper J, Hunt SC, Meisinger C, Herder C, et al: **Plasma Concentrations of Afamin Are Associated With Prevalent and Incident Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis in More Than 20,000 Individuals**. *Diabetes Care* 2017, **40**:1386-1393.
67. Kurdiova T, Balaz M, Kovanicova Z, Zemkova E, Kuzma M, Belan V, Payer J, Gasperikova D, Dieplinger H, Ukropcova B, Ukropec J: **Serum Afamin a Novel Marker of Increased Hepatic Lipid Content**. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021, **12**:670425.
68. Cai Z, Yang Y, Zhang J: **Hepatokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and the subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis**. *Biomarkers* 2021, **26**:517-531.
69. Eroğlu H, Örgül G, Tonyalı NV, Biriken D, Polat N, Yücel A, Yazihan N, Şahin D: **The Role of Afamin and Other Trace Elements in the Prediction of GDM: a Tertiary Center Experience**. *Biol Trace Elem Res* 2021, **199**:4418-4422.
70. Melmer A, Fineder L, Lamina C, Kollerits B, Dieplinger B, Braicu I, Sehouli J, Cadron I, Vergote I, Mahner S, et al: **Plasma concentrations of the vitamin E-binding protein afamin are associated with overall and progression-free survival and platinum sensitivity in serous ovarian cancer--a study by the OVCAD consortium**. *Gynecol Oncol* 2013, **128**:38-43.
71. Seeber BE, Czech T, Buchner H, Barnhart KT, Seger C, Daxenbichler G, Wildt L, Dieplinger H: **The vitamin E-binding protein afamin is altered significantly in the peritoneal fluid of women with endometriosis**. *Fertil Steril* 2010, **94**:2923-2926.
72. Kratzer I, Bernhart E, Wintersperger A, Hammer A, Walzl S, Malle E, Sperk G, Wietzorrek G, Dieplinger H, Sattler W: **Afamin is synthesized by cerebrovascular endothelial cells and mediates alpha-tocopherol transport across an in vitro model of the blood-brain barrier**. *J Neurochem* 2009, **108**:707-718.
73. Heiser M, Hutter-Paier B, Jerkovic L, Pfragner R, Windisch M, Becker-André M, Dieplinger H: **Vitamin E binding protein afamin protects neuronal cells in vitro**. *J Neural Transm Suppl* 2002:337-345.
74. Ringman JM, Schulman H, Becker C, Jones T, Bai Y, Immermann F, Cole G, Sokolow S, Gyls K, Geschwind DH, et al: **Proteomic changes in cerebrospinal fluid of presymptomatic and affected persons carrying familial Alzheimer disease mutations**. *Arch Neurol* 2012, **69**:96-104.

75. Hubalek M, Buchner H, Mörtl MG, Schlembach D, Huppertz B, Firulovic B, Köhler W, Hafner E, Dieplinger B, Wildt L, Dieplinger H: **The vitamin E-binding protein afamin increases in maternal serum during pregnancy.** *Clin Chim Acta* 2014, **434**:41-47.
76. Chatterjee P, Seal S, Mukherjee S, Kundu R, Ray S, Mukhopadhyay S, Majumdar SS, Bhattacharya S: **Adipocyte fetuin-A contributes to macrophage migration into adipose tissue and polarization of macrophages.** *J Biol Chem* 2013, **288**:28324-28330.
77. Denecke B, Gräber S, Schäfer C, Heiss A, Wöltje M, Jahnen-Dechent W: **Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A.** *Biochem J* 2003, **376**:135-145.
78. Reinehr T, Roth CL: **Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93**:4479-4485.
79. Dogru T, Genc H, Tapan S, Aslan F, Ercin CN, Ors F, Kara M, Sertoglu E, Karslioglu Y, Bagci S, et al: **Plasma fetuin-A is associated with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013, **78**:712-717.
80. Takata H, Ikeda Y, Suehiro T, Ishibashi A, Inoue M, Kumon Y, Terada Y: **High glucose induces transactivation of the alpha2-HS glycoprotein gene through the ERK1/2 signaling pathway.** *J Atheroscler Thromb* 2009, **16**:448-456.
81. Lee KY, Lee W, Jung SH, Park J, Sim H, Choi YJ, Park YJ, Chung Y, Lee BH: **Hepatic upregulation of fetuin-A mediates acetaminophen-induced liver injury through activation of TLR4 in mice.** *Biochem Pharmacol* 2019, **166**:46-55.
82. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Das G, Mukhopadhyay S, Ray S, Majumdar SS, Bhattacharya S: **Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance.** *Nat Med* 2012, **18**:1279-1285.
83. Kim SH, Kim KH, Kim HK, Kim MJ, Back SH, Konishi M, Itoh N, Lee MS: **Fibroblast growth factor 21 participates in adaptation to endoplasmic reticulum stress and attenuates obesity-induced hepatic metabolic stress.** *Diabetologia* 2015, **58**:809-818.
84. Díaz-Delfín J, Hondares E, Iglesias R, Giral M, Caelles C, Villarroya F: **TNF- $\alpha$  represses  $\beta$ -Klotho expression and impairs FGF21 action in adipose cells: involvement of JNK1 in the FGF21 pathway.** *Endocrinology* 2012, **153**:4238-4245.
85. Bamba V, Rader DJ: **Obesity and atherogenic dyslipidemia.** *Gastroenterology* 2007, **132**:2181-2190.
86. Goldberg IJ: **Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis.** *J Lipid Res* 1996, **37**:693-707.
87. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ: **Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation.** *J Lipid Res* 2002, **43**:1997-2006.
88. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS: **SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver.** *J Clin Invest* 2002, **109**:1125-1131.
89. Onat A, Sari I, Yazici M, Can G, Hergenç G, Avci GS: **Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome.** *Int J Cardiol* 2006, **108**:89-95.
90. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM: **Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women.** *JAMA* 2007, **298**:309-316.
91. Taskinen MR: **Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice.** *Diabetologia* 2003, **46**:733-749.
92. Ginsberg HN: **Insulin resistance and cardiovascular disease.** *J Clin Invest* 2000, **106**:453-458.
93. Cronan JE: **In vivo evidence that acyl coenzyme A regulates DNA binding by the Escherichia coli FadR global transcription factor.** *J Bacteriol* 1997, **179**:1819-1823.
94. Yaney GC, Korchak HM, Corkey BE: **Long-chain acyl CoA regulation of protein kinase C and fatty acid potentiation of glucose-stimulated insulin secretion in clonal beta-cells.** *Endocrinology* 2000, **141**:1989-1998.

95. Ellis BA, Poynten A, Lowy AJ, Furler SM, Chisholm DJ, Kraegen EW, Cooney GJ: **Long-chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000, **279**:E554-560.
96. Adams JM, Pratipanawat T, Berria R, Wang E, DeFronzo RA, Sullards MC, Mandarino LJ: **Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans.** *Diabetes* 2004, **53**:25-31.
97. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B: **Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part II.** *Circulation* 2001, **104**:2498-2502.
98. Zhou L, Li C, Gao L, Wang A: **High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review).** *Mol Med Rep* 2015, **12**:4015-4021.
99. von Eckardstein A KD: *High Density Lipoproteins: From Biological Understanding to Clinical Exploitation.* Springer International Publishing; 2015.
100. Ji Y, Wang N, Ramakrishnan R, Sehayek E, Huszar D, Breslow JL, Tall AR: **Hepatic scavenger receptor BI promotes rapid clearance of high density lipoprotein free cholesterol and its transport into bile.** *J Biol Chem* 1999, **274**:33398-33402.
101. Wang X, Rader DJ: **Molecular regulation of macrophage reverse cholesterol transport.** *Curr Opin Cardiol* 2007, **22**:368-372.
102. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD: **Biological Consequences of Dysfunctional HDL.** *Curr Med Chem* 2019, **26**:1644-1664.
103. de Souza JA, Vindis C, Hansel B, Nègre-Salvayre A, Therond P, Serrano CV, Chantepie S, Salvayre R, Bruckert E, Chapman MJ, Kontush A: **Metabolic syndrome features small, apolipoprotein A-I-poor, triglyceride-rich HDL3 particles with defective anti-apoptotic activity.** *Atherosclerosis* 2008, **197**:84-94.
104. Dullaart RP, Sluiter WJ, Dikkeschei LD, Hoogenberg K, Van Tol A: **Effect of adiposity on plasma lipid transfer protein activities: a possible link between insulin resistance and high density lipoprotein metabolism.** *Eur J Clin Invest* 1994, **24**:188-194.
105. Rashid S, Uffelman KD, Lewis GF: **The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states.** *J Diabetes Complications* 2002, **16**:24-28.
106. Lowell BB, Shulman GI: **Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes.** *Science* 2005, **307**:384-387.
107. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I: **Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.** *J Clin Invest* 2004, **114**:1752-1761.
108. Lin Y, Berg AH, Iyengar P, Lam TK, Giacca A, Combs TP, Rajala MW, Du X, Rollman B, Li W, et al: **The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species.** *J Biol Chem* 2005, **280**:4617-4626.
109. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM: **Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?** *Diabetes* 2003, **52**:1-8.
110. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA: **[Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update].** *Gac Med Mex* 2017, **153**:214-228.
111. Ueki K, Kondo T, Kahn CR: **Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms.** *Mol Cell Biol* 2004, **24**:5434-5446.
112. White MF: **IRS proteins and the common path to diabetes.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002, **283**:E413-422.
113. Ye J: **Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance.** *Int J Obes (Lond)* 2009, **33**:54-66.
114. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: **Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance.** *Science* 1993, **259**:87-91.
115. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA: **The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance.** *J Clin Invest* 1996, **97**:1111-1116.

116. Peraldi P, Hotamisligil GS, Buurman WA, White MF, Spiegelman BM: **Tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits insulin signaling through stimulation of the p55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase.** *J Biol Chem* 1996, **271**:13018-13022.
117. Ye J: **Regulation of PPARgamma function by TNF-alpha.** *Biochem Biophys Res Commun* 2008, **374**:405-408.
118. Leguisamo NM, Lehnen AM, Machado UF, Okamoto MM, Markoski MM, Pinto GH, Schaan BD: **GLUT4 content decreases along with insulin resistance and high levels of inflammatory markers in rats with metabolic syndrome.** *Cardiovasc Diabetol* 2012, **11**:100.
119. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B: **Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003, **285**:E527-533.
120. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM: **IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance.** *Science* 1996, **271**:665-668.
121. Garvey WT, Maijanu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD: **Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance.** *J Clin Invest* 1998, **101**:2377-2386.
122. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S: **NF-κB, inflammation, and metabolic disease.** *Cell Metab* 2011, **13**:11-22.
123. Rehman K, Akash MS: **Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked?** *J Biomed Sci* 2016, **23**:87.
124. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G: **Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001, **280**:E745-751.
125. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, Mooney RA: **Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes.** *J Biol Chem* 2003, **278**:13740-13746.
126. Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, Ye J: **Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex.** *J Biol Chem* 2002, **277**:48115-48121.
127. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS: **TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance.** *J Clin Invest* 2006, **116**:3015-3025.
128. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW: **Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue.** *J Clin Invest* 2003, **112**:1796-1808.
129. Fain JN: **Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells.** *Vitam Horm* 2006, **74**:443-477.
130. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR: **Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization.** *J Clin Invest* 2007, **117**:175-184.
131. Mosser DM: **The many faces of macrophage activation.** *J Leukoc Biol* 2003, **73**:209-212.
132. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E: **Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations.** *Eat Weight Disord* 2018, **23**:149-157.
133. Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB: **Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018, **19**:654-672.
134. Zhang N, Liu X, Zhuang L, Zhao H, Shan Y, Liu Z, Li F, Wang Y, Fang J: **Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways.** *Regul Toxicol Pharmacol* 2020, **110**:104544.
135. Beale EG, Hammer RE, Antoine B, Forest C: **Disregulated glyceroneogenesis: PCK1 as a candidate diabetes and obesity gene.** *Trends Endocrinol Metab* 2004, **15**:129-135.
136. Sethi JK, Vidal-Puig AJ: **Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation.** *J Lipid Res* 2007, **48**:1253-1262.
137. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA: **Insulin effects in muscle and adipose tissue.** *Diabetes Res Clin Pract* 2011, **93 Suppl 1**:S52-59.

138. Haas ME, Attie AD, Biddinger SB: **The regulation of ApoB metabolism by insulin.** *Trends Endocrinol Metab* 2013, **24**:391-397.
139. Arner P: **Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005, **19**:471-482.
140. Anthonen MW, Rönstrand L, Wernstedt C, Degerman E, Holm C: **Identification of novel phosphorylation sites in hormone-sensitive lipase that are phosphorylated in response to isoproterenol and govern activation properties in vitro.** *J Biol Chem* 1998, **273**:215-221.
141. Moro C, Lafontan M: **Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013, **304**:H358-368.
142. Tong Y, Xu S, Huang L, Chen C: **Obesity and insulin resistance: Pathophysiology and treatment.** *Drug Discov Today* 2022, **27**:822-830.
143. <https://themedicalbiochemistrypage.org/adipose-tissue-not-just-fat/>: **Adipose Tissue: Not Just Fat.**
144. Kraemer FB, Shen WJ: **Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di-)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis.** *J Lipid Res* 2002, **43**:1585-1594.
145. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP: **High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies.** *J Am Coll Cardiol* 2010, **55**:1283-1299.
146. Adiels M, Borén J, Caslake MJ, Stewart P, Soro A, Westerbacka J, Wennberg B, Olofsson SO, Packard C, Taskinen MR: **Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, **25**:1697-1703.
147. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A: **Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia.** *Obesity (Silver Spring)* 2006, **14 Suppl 1**:41S-49S.
148. Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, Arnot D, Uyeda K: **A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, **98**:9116-9121.
149. Hammer L, Dessertaine G, Timsit JF: **Intensive insulin therapy in the medical ICU.** *N Engl J Med* 2006, **354**:2069-2071; author reply 2069-2071.
150. Vanhorebeek I, Gunst J, Van den Berghe G: **Critical Care Management of Stress-Induced Hyperglycemia.** *Curr Diab Rep* 2018, **18**:17.
151. Marik PE, Bellomo R: **Stress hyperglycemia: an essential survival response!** *Crit Care Med* 2013, **41**:e93-94.
152. Finfer S: **Clinical controversies in the management of critically ill patients with severe sepsis: resuscitation fluids and glucose control.** *Virulence* 2014, **5**:200-205.
153. Chao HY, Liu PH, Lin SC, Chen CK, Chen JC, Chan YL, Wu CC, Blaney GN, Liu ZY, Wu CJ, Chen KF: **Association of In-Hospital Mortality and Dysglycemia in Septic Patients.** *PLoS One* 2017, **12**:e0170408.
154. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR, et al: **Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients.** *N Engl J Med* 2012, **367**:1108-1118.
155. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, Schultz MJ, van Hooijdonk RT, Kiyoshi M, Mackenzie IM, et al: **Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study.** *Crit Care* 2013, **17**:R37.
156. Fujishima S, Gando S, Saitoh D, Kushimoto S, Ogura H, Abe T, Shiraishi A, Mayumi T, Sasaki J, Kotani J, et al: **Incidence and Impact of Dysglycemia in Patients with Sepsis Under Moderate Glycemic Control.** *Shock* 2021, **56**:507-513.
157. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B: **IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045.** *Diabetes Res Clin Pract* 2018, **138**:271-281.
158. Schuetz P, Castro P, Shapiro NI: **Diabetes and sepsis: preclinical findings and clinical relevance.** *Diabetes Care* 2011, **34**:771-778.

159. Costantini E, Carlin M, Porta M, Brizzi MF: **Type 2 diabetes mellitus and sepsis: state of the art, certainties and missing evidence.** *Acta Diabetol* 2021, **58**:1139-1151.
160. Stacey HJ, Clements CS, Welburn SC, Jones JD: **The prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among diabetic patients: a meta-analysis.** *Acta Diabetol* 2019, **56**:907-921.
161. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG: **Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study.** *Diabetes Care* 2018, **41**:2127-2135.
162. Mor A, Dekkers OM, Nielsen JS, Beck-Nielsen H, Sørensen HT, Thomsen RW: **Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study.** *Am J Epidemiol* 2017, **186**:227-236.
163. Balintescu A, Lind M, Franko MA, Oldner A, Cronhjort M, Svensson AM, Eliasson B, Mårtensson J: **Glycemic Control and Risk of Sepsis and Subsequent Mortality in Type 2 Diabetes.** *Diabetes Care* 2022, **45**:127-133.
164. Frydrych LM, Fattahi F, He K, Ward PA, Delano MJ: **Diabetes and Sepsis: Risk, Recurrence, and Ruination.** *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017, **8**:271.
165. Park JI, Bae E, Kim YL, Kang SW, Yang CW, Kim NH, Lee JP, Kim DK, Joo KW, Kim YS, Lee H: **Glycemic Control and Mortality in Diabetic Patients Undergoing Dialysis Focusing on the Effects of Age and Dialysis Type: A Prospective Cohort Study in Korea.** *PLoS One* 2015, **10**:e0136085.
166. Liang H, Ding X, Li L, Wang T, Kan Q, Wang L, Sun T: **Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.** *Crit Care* 2019, **23**:50.
167. Trevelin SC, Carlos D, Beretta M, da Silva JS, Cunha FQ: **Diabetes Mellitus and Sepsis: A Challenging Association.** *Shock* 2017, **47**:276-287.
168. Zerbinati C, Galli F, Regolanti R, Poli G, Iuliano L: **Gas chromatography-mass spectrometry microanalysis of alpha- and gamma-tocopherol in plasma and whole blood.** *Clin Chim Acta* 2015, **446**:156-162.
169. Barakat HA, McLendon VD, Marks R, Pories W, Heath J, Carpenter JW: **Influence of morbid obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus on high-density lipoprotein composition and subpopulation distribution.** *Metabolism* 1992, **41**:37-41.
170. Davidson MH: **Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated?** *Clin Cardiol* 2009, **32**:482-486.
171. Camps J, Castañé H, Rodríguez-Tomás E, Baiges-Gaya G, Hernández-Aguilera A, Arenas M, Iftimie S, Joven J: **On the Role of Paraoxonase-1 and Chemokine Ligand 2 (C-C motif) in Metabolic Alterations Linked to Inflammation and Disease. A 2021 Update.** *Biomolecules* 2021, **11**.
172. Green J, Bunyan J: **Vitamin E and the biological antioxidant theory.** *Nutr Abstr Rev* 1969, **39**:321-345.
173. Castañé H, Baiges-Gaya G, Hernández-Aguilera A, Rodríguez-Tomás E, Fernández-Arroyo S, Herrero P, Delpino-Rius A, Canela N, Menendez JA, Camps J, Joven J: **Coupling Machine Learning and Lipidomics as a Tool to Investigate Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. A General Overview.** *Biomolecules* 2021, **11**.
174. Liebler DC, Kling DS, Reed DJ: **Antioxidant protection of phospholipid bilayers by alpha-tocopherol. Control of alpha-tocopherol status and lipid peroxidation by ascorbic acid and glutathione.** *J Biol Chem* 1986, **261**:12114-12119.
175. Newaz MA, Nawal NN: **Effect of alpha-tocopherol on lipid peroxidation and total antioxidant status in spontaneously hypertensive rats.** *Am J Hypertens* 1998, **11**:1480-1485.
176. Devaraj S, Tang R, Adams-Huet B, Harris A, Seenivasan T, de Lemos JA, Jialal I: **Effect of high-dose alpha-tocopherol supplementation on biomarkers of oxidative stress and inflammation and carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease.** *Am J Clin Nutr* 2007, **86**:1392-1398.

177. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Mahrer PR, Sevanian A, Liu CR, Liu CH, Hwang J, Selzer RH, Azen SP, Group VR: **Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS).** *Circulation* 2002, **106**:1453-1459.
178. Jha P: **Alpha-tocopherol may reduce the risk of non-fatal myocardial infarction among patients with angiographically proven coronary atherosclerosis.** *Evid Based Cardiovasc Med* 1997, **1**:12-14.
179. Niki E: **Do free radicals play causal role in atherosclerosis? Low density lipoprotein oxidation and vitamin E revisited.** *J Clin Biochem Nutr* 2011, **48**:3-7.
180. Maes M, Weeckx S, Wauters A, Neels H, Scharpé S, Verkerk R, Demedts P, Desnyder R: **Biological variability in serum vitamin E concentrations: relation to serum lipids.** *Clin Chem* 1996, **42**:1824-1831.
181. Azzi A: **Reflections on a century of vitamin E research: Looking at the past with an eye on the future.** *Free Radic Biol Med* 2021, **175**:155-160.
182. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S: **Vitamin E As a Potential Interventional Treatment for Metabolic Syndrome: Evidence from Animal and Human Studies.** *Front Pharmacol* 2017, **8**:444.
183. Hideaki K: *Pancreatic  $\beta$ -cell glucose toxicity in type 2 diabetes mellitus.* Current Diabetes Reviews: Bentham Science Publishers; 2015.
184. Hall E, Dekker Nitert M, Volkov P, Malmgren S, Mulder H, Bacos K, Ling C: **The effects of high glucose exposure on global gene expression and DNA methylation in human pancreatic islets.** *Mol Cell Endocrinol* 2018, **472**:57-67.
185. Zhou H, Lan T, Guo S: **Prognostic Prediction Value of qSOFA, SOFA, and Admission Lactate in Septic Patients with Community-Acquired Pneumonia in Emergency Department.** *Emerg Med Int* 2020, **2020**:7979353.
186. Luethi N, Cioccarl L, Tanaka A, Kar P, Giersch E, Deane AM, Mårtensson J, Bellomo R: **Glycated Hemoglobin A1c Levels Are Not Affected by Critical Illness.** *Crit Care Med* 2016, **44**:1692-1694.
187. Nathan DM, Turgeon H, Regan S: **Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time.** *Diabetologia* 2007, **50**:2239-2244.
188. Brown JN, Kemp DW, Brice KR: **Class effect of erythropoietin therapy on hemoglobin A(1c) in a patient with diabetes mellitus and chronic kidney disease not undergoing hemodialysis.** *Pharmacotherapy* 2009, **29**:468-472.
189. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES: **The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease.** *Diabetes Care* 2010, **33**:2310-2313.
190. Roberts WL, Safar-Pour S, De BK, Rohlfing CL, Weykamp CW, Little RR: **Effects of hemoglobin C and S traits on glycohemoglobin measurements by eleven methods.** *Clin Chem* 2005, **51**:776-778.
191. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, Lachin JM, Montez MG, Brenneman T, Barrett-Connor E, Group DPPR: **Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program.** *Diabetes Care* 2007, **30**:2453-2457.

## 9. Tárgyszavak

- afamin, diabétesz, E vitamin, fehérvérsejt, HbA1c, HDL szubfrakciók, inzulinrezisztencia, obezitás, szepszis

## 10. Rövidítésjegyzék

AC = adenilát-cikláz  
Acil-CoA = acetil-koenzim A  
ACS = acetil-koenzim A szintetáz  
AIDS = acquired immune deficiency syndrome, szerzett immunhiányos tünetegyüttes  
AMI = akut myocardialis infarktus  
AMPK = AMP-aktivált protein-kináz  
APC = antigén prezentáló sejt  
Apo = apolipoprotein  
ApoA-I = apolipoprotein A-I  
ApoB100 = apolipoprotein B100  
ATGL = adipocita triacil-glicerol lipáz  
ATP = adenzin-trifoszfát  
BMI = body mass index, testtömeg index  
CABG = koszorúér bypass graft műtét  
cAMP = ciklikus adenzin-monofoszfát  
CART = kokain és amfetamin regulált transzkript  
CD = cluster of differentiation  
Cer = ceramid  
CETP = koleszterin-észter transzfer protein  
cGMP = ciklikus guanozin-monofoszfát  
CRP/hsCRP = C-reaktív protein  
DAG = diacil-glicerol  
DGAT = diacil-glicerol acetil-transzferáz  
DPP4 = dipeptidil-peptidáz 4  
ER = endoplazmatikus retikulum  
ERK = extracelluláris szignál-regulált kináz  
FFA = free fatty acid, szabad zsírsav  
FGF21 = fibroblaszt növekedési faktor 21  
FiO<sub>2</sub> = belélegzett levegő oxigéntartalma  
FL = foszfolipid  
FVS = fehérvérsejt szám  
GCS = Glasgow coma scale, Glasgow kóma skála  
GFR = glomeruláris filtrációs ráta  
GGT = gamma-glutamil-transzferáz  
GLUT = glükóz transzporter  
GOT = glutamánt-oxálacetát-aminotranszferáz  
GPAT = glicerol-3-foszfát-aciltranszferáz  
GPT = glutamát-piruvát-transzamináz  
HbA1c = hemoglobin A1c  
HDL = high-density lipoprotein, magas denzitású lipoprotein  
HMG-CoA reduktáz = 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A reduktáz  
HOMA-IR = homeostasis model assessment-estimated insulin resistance  
HSL = hormon-szenzitív lipáz  
IL = interleukin

NOS = nitrogén-monoxid szintáz  
IR = inzulin-receptor  
IRS = inzulin-receptor szubsztrát  
ISZB = ischaemiás szívbetegség  
JNK = c-Jun N-terminális kináz  
KE = koleszterin-észter  
KOL = koleszterin  
LCACoA = long-chain acyl-CoA, hosszú láncú acetil-koenzim A  
LCAT = lecitin-koleszterol-aciltranszferáz  
LDH = laktát-dehidrogenáz  
LDL = low-density lipoprotein, alacsony denzitású lipoprotein  
LOS = kórházi napok száma  
LPL = lipoprotein-lipáz  
MAG = monoacil-glicerol  
MAP = mean arterial pressure, artériás középnyomás  
MAPK = mitogén aktivált protein-kináz  
MEK = MAPK/ERK kináz  
MGAT = monoacil-glicerol acetil-transzferáz  
MHC II = fő hisztonkompatibilitási komplex II  
MSH = melanocita stimuláló hormon  
NEFA = nem észterifikált zsírsav  
NF- $\kappa$ B = nukleáris faktor kappa B  
NPY = neuropeptid Y  
OGTT = orális glükóz tolerancia teszt  
oxLDL = oxidált alacsony denzitású lipoprotein  
PaCO<sub>2</sub> = artériás szén-dioxid parciális nyomás  
PaO<sub>2</sub> = artériás oxigén parciális nyomás  
PCI = perkután koronária intervenció  
PCT = procalcitonin  
PDE = foszfodiészteráz  
PI3K = foszfatidilinozitol-3-kináz  
PKA = protein kináz A  
PKB = protein kináz B  
PKC = protein kináz C  
POMC = pro-opiomelanocortin  
PPAR- $\alpha$  = peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor  $\alpha$   
qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment score  
ROS = reaktív oxigén gyökök  
Sch = Sch adapter fehérje  
SIRS = systemic inflammatory response syndrome, szisztémás gyulladáshoz vezető válaszreakció  
SOFA = Sequential Organ Failure Assessment score  
sTSH = thyreoidea-stimuláló hormon  
TAG = triacil-glicerol  
TG = triglicerid  
THR = trombocita szám  
TIA = átmeneti ischaemiás roham  
TLR = toll-like receptor

TNF $\alpha$  = tumor nekrozis faktor- $\alpha$

VLDL = very-low-density lipoprotein, nagyon alacsony denzitású lipoprotein

VVT = vörösvértest

WHO = World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet

## 11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, Dr. Paragh György professzor úrnak, aki már hallgató korom óta folyamatosan támogatott, segített mind a pályaválasztásban, mind pedig a tudományos előrehaladásomban, tanácsai és felügyelete nélkül a jelen munka nem készülhetett volna el. Köszönettel tartozom Dr. Szabó Zoltán professzor úrnak a tudományos munkám támogatásért.

Köszönettel tartozom Dr. Lőrincz Hajnalkának, aki a vizsgálatok és a disszertáció elkészítése során nélkülözhetetlen segítséget nyújtott.

Köszönetemet fejezem ki továbbá Dr. Harangi Mariann professzor asszonynak, Dr. Seres Ildikó tudományos főmunkatársnőnek, Hrabovszky Andreának, a tudományos közleményeim valamennyi társszerzőjének, illetve a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet A épület és Sürgősségi Klinika valamennyi szakdolgozójának.

## 12. Fűggelék

## 13. Publikációs lista



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**  
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/214/2023.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Juhász Imre  
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10043334

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Juhász, I.**, Ujfalusi, S., Seres, I., Lőrincz, H., Varga, V. E., Paragh, G. J., Somodi, S., Harangi, M., Paragh, G.: Afamin Levels and Their Correlation with Oxidative and Lipid Parameters in Non-diabetic, Obese Patients.  
*Biomolecules*. 12 (1), 1-11, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom12010116>  
IF: 6.064 (2021)
2. **Juhász, I.**, Juhász, J., Lőrincz, H., Seres, I., Végh, L., Ujfalusi, S., Harangi, M., Szabó, Z., Paragh, G.: The Potential Diagnostic and Predictive Role of HbA1c in Diabetic, Septic Patients: a Retrospective Single-Center Study.  
*Emerg. Med. Int.* 2022, 1-11, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/8543232>  
IF: 1.621 (2021)

### További közlemények

3. Paragh, G., **Juhász, I.**, Szentimrei, R., Fülöp, P., Harangi, M.: A hypertriglyceridaemia és a chylomicronaemia tünetei, diagnosztikája, valamint terápiás lehetőségei.  
*Metabolizmus*. 20 (3), 135-142, 2022.
4. Paragh, G., **Juhász, I.**, Szentimrei, R., Fülöp, P., Harangi, M.: A lipidcsökkentő terápia eszkalációja: bővülő lehetőségek.  
*Metabolizmus*. 20 (5), 234-240, 2022.
5. Paragh, G., **Juhász, I.**, Zilahi, Z.: Koleszterincsökkentés a gyakorlatban.  
*Metabolizmus*. 20 (5), 248-253, 2022.
6. Paragh, G., **Juhász, I.**, Szentimrei, R., Balogh, Z.: Metabolikus szindróma.





7. Paragh, G., **Juhász, I.**, Fülöp, P.: Az adipokinek szerepe a testsúly regulációjában.  
*Metabolizmus. 16* (2), 115-121, 2018.
8. Paragh, G., Harangi, M., **Juhász, I.**: Familiáris hypercholesterinaemia tünetei, diagnosztikája, terápiás lehetőségei.  
*Metabolizmus. 15* (2), 75-78, 2017.
9. Paragh, G., **Juhász, I.**, Harangi, M.: Lipidcsökkentő kezelés az evidenciák és ajánlások tükrében.  
*Metabolizmus. 15* (3), 143-149, 2017.
10. Paragh, G., **Juhász, I.**, Fülöp, P.: A cardiomyopathia és a lipidanyagcsere kapcsolata az újabb vizsgálatok tükrében.  
*Metabolizmus. 14* (2), 135-140, 2016.
11. Koncsos, P., Fülöp, P., **Juhász, I.**, Bíró, K., Márk, L., Simonyi, G., Paragh, G.: Changes in triglyceride, HDL-C, and non-HDL-C levels in patients with acute coronary syndrome.  
*Wien. Klin. Wochenschr. 16* (11-12), 858-863, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-016-1035-4>  
IF: 0.974
12. Sztanek, F., **Juhász, I.**, Paragh, G.: Az obesitas paradoxon jelensége szív- és érrendszeri betegségekben, krónikus veseelégtelenségben és 2-es típusú diabetes mellitusban.  
*Metabolizmus. 12* (5), 378-384, 2014.
13. Paragh, G., Sira, L., **Juhász, I.**, Szentimrei, R., Balogh, Z.: Diabétesz, mint a kardiovaszkuláris betegségek rizikófaktora.  
*Metabolizmus. 12* (5), 329-335, 2014.
14. Paragh, G., **Juhász, I.**, Fülöp, P.: Az elhízás hatása a cardiovascularis megbetegedésekre és az obesitasparadoxon jelensége.  
*LAM. 23* (3-4), 175-179, 2013.
15. Müller, A. É., Bíró, M., Hidvégi, P., Váczi, P., Kopkáné Plachy, J., **Juhász, I.**, Hajdú, P., Seres, J.: Fitnesz trendek a rekreációban.  
*Acta Acad. Paed. Agriensis Sect. Sport. 40*, 25-34, 2013.
16. Fülöp, P., Seres, I., Jenei, Z., **Juhász, I.**, Paragh, G.: Increased hair selenium concentration in hyperlipidemic patients.  
*J. Cell. Mol. Med. 17* (3), 350-355, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.12013>  
IF: 3.698





17. Paragh, G., **Juhász, I.**, Fülöp, P.: Elhízás és vesebetegség.  
*Metabolizmus. 10* (5), 346-349, 2012.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 12,357**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
7,685**

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

Debrecen, 2023.06.06.

