

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Ratku Balázs

**Az afamin potenciális szerepe a kardiometabolikus
kockázat felmérésében és a betegkövetésben felnőttkori
növekedéshormon-hiány és súlyos elhízás esetén**

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024.

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Az afamin potenciális szerepe a kardiometabolikus
kockázat felmérésében és a betegkövetésben felnőttkori
növekedéshormon-hiány és súlyos elhízás esetén**

Ratku Balázs

Témavezető: Dr. Somodi Sándor



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024.

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	1
Ábrák jegyzéke	3
Táblázatok jegyzéke	4
1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1. Az afamin és lehetséges klinikai alkalmazhatósága.....	6
2.1.1. Felfedezése és élettani hatásai	6
2.1.2. Az afamin, mint potenciális tumormarker.....	7
2.1.3. Meddőség, élettani és kóros terhesség felismerése	7
2.1.4. Neurodegeneratív kórképek, kognitív zavarok diagnosztikája	8
2.1.5. Kardiometabolikus kockázat felmérése	8
2.2. Felnőttkori növekedéshormon-hiány (AGHD)	11
2.2.1. Előfordulás, etiológia és főbb klinikai jellemzők.....	11
2.2.2. A GH jelentősége a szív- és érrendszer működésében.....	13
2.2.3. Kardiometabolikus kockázati tényezők AGHD esetén.....	14
2.2.3.1. Hypertonia	14
2.2.3.2. Dyslipidaemia.....	14
2.2.3.3. Kóros testösszetétel	15
2.2.3.4. Csökkent szívméret és balkamra diszfunkció	16
2.2.3.5. Insulinrezisztencia és cukorbetegség	16
2.2.3.6. Krónikus kisfokú gyulladás.....	17
2.2.3.7. Prothromboticus állapot és endotheldiszfunkció.....	18
2.2.3.8. Metabolikus szindróma	18
2.3. Obesitas	20
2.3.1. Az obesitas és népegészségügyi jelentősége	20
2.3.2. Kardiometabolikus kockázati tényezők obesitas esetén.....	21
2.3.2.1. Hypertonia	21
2.3.2.2. Insulinrezisztencia és cukorbetegség	22
2.3.2.3. Atherogen dyslipidaemia és atherosclerosis	24
2.3.2.4. Prothromboticus állapot	24
2.3.2.5. Szívelégtelenséghez vezető funkcionális és strukturális változások.....	25
2.3.3. Obesitas fenotípusok és kapcsolatuk a kardiometabolikus kockázattal	25
3. Célkitűzések	28
4. Betegek és módszerek.....	29
4.1. Vizsgálati populáció	29
4.1.1. AGHD betegek és kontrollszemélyek	29
4.1.2. NDO betegek, elhízott T2DM betegek és kontrollszemélyek.....	31
4.2. Antropometriai mérések	32
4.3. Testösszetételmérés AGHD betegek és a kontrollszemélyek esetében	32

4.4. Vérvétel és laboratóriumi paraméterek mérése	32
4.5. A szérum afamin koncentráció meghatározása	33
4.6. Szérum RBP4 és PAI-1 meghatározás	33
4.7. Szérum LDL szubfrakciók meghatározása	33
4.8. Szérum HDL szubfrakciók meghatározása	34
4.9. Statisztikai módszerek.....	34
5. Eredmények	35
5.1. AGHD betegek vizsgálatának eredményei	35
5.1.1. Afamin szintek, antropometriai és laboratóriumi paraméterek	35
5.1.2. Az afamin koncentráció összefüggései	38
5.1.3. A GH-megvonás és visszaindítás hatásai.....	39
5.2. Elhízott betegek vizsgálatának eredményei	44
5.2.1. Afamin szintek, antropometriai és laboratóriumi paraméterek.....	44
5.2.2. Lipoprotein szubfrakciók	46
5.2.3. Az afamin koncentráció összefüggései	46
5.2.4. RBP4 és PAI-1 szintek és összefüggéseik az afaminnal.....	49
5.2.5. Az afamin prediktorai.....	49
5.3. Az új eredmények összefoglalása	51
6. Megbeszélés.....	52
7. Új megállapítások.....	59
8. Összefoglalás	61
9. Summary	63
10. Tárgyszavak.....	65
11. Köszönetnyilvánítás	66
12. Felhasznált irodalom.....	67
13. Saját közlemények.....	83

Rövidítések jegyzéke

ADMA:	aszimmetrikus dimetil-arginin
AGHD:	felnőttkori növekedéshormon-hiány
ANOVA:	varianciaanalízis
AoGHD:	felnőttkori kezdetű növekedéshormon-hiány
ARB:	angiotenzin receptor blokkoló
BIA:	bioelektromos impedancia analízis
BMI:	body mass index, testtömeg index
BNP:	B-típusú natriureticus peptid
CFR:	coronaria áramlási rezerv
CoGHD:	gyermekkori kezdetű növekedéshormon-hiány
CON:	egészséges kontrollszemélyek
COVID-19:	koronavírus betegség 2019
CRP:	C-reaktív protein
eGFR:	becsült glomerulus filtrációs ráta
eNOS:	endothelialis nitrogén-monoxid szintáz
ER:	endoplasmaticus reticulum
GGT	gamma glutamil-transzferáz
GH:	növekedési hormon
GHD:	növekedéshormon-hiány
GHM:	GH-megvonás
GHN:	GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegek
GHS:	GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek
GHVI:	GH-szubsztitúció visszaindítása
GLP-1-RA:	glukagonszerű peptid-1 receptor agonista
GOT:	glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPT	glutamát-piruvát alanin-aminotranszferáz
HbA1C	hemoglobin A1C
HDL-C:	nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterin
HOMA-IR	homeostatic model assessment for insulin resistance
IDL:	közepes sűrűségű lipoprotein
IGF-1:	inzulinszerű növekedési faktor-1
IKK:	nukleáris faktor κ B-gátló kináz

IL-10:	interleukin-10
IL-6:	interleukin-6
ITT:	inzulintolerancia teszt
LDL-C:	kis sűrűségű lipoprotein-koleszterin
LVMi:	bal kamrai szívizomtömeg-index
MCP-1:	monocita kemotaktikus protein-1
MHO:	metabolikusan egészséges obesitas
MUO:	metabolikusan nem egészséges obesitas
Na ⁺ /K ⁺ -ATP-áz	nátrium-kálium adenzin-trifoszfátáz
NAFLD:	nem alkoholos zsírmáj
NDO:	nem diabeteses obesitas
NO:	nitrogén-monoxid
PAI-1:	palzminogénaktivátor inhibitor-1
PCOS:	polycystás ovarium szindróma
RBP4	retinol-kötő fehérje-4
ROS:	reaktív oxigéngyökök
T2DM	2-es típusú cukorbetegség
T4:	tiroxin
TLR:	toll-like receptor
TNF α :	tumornekrózisfaktor-alfa
TSH:	thyroidea stimuláló hormon
UPR:	unfolded protein response, „selejt fehérje válasz”
VLDL:	nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein
VTE:	vénás thromboembolia
WHO:	Egészségügyi Világszervezet

Ábrák jegyzéke

- 1. ábra** Az afamin lehetséges élettani, kórtani funkciói és szerepe potenciális biomarkerként.
- 2. ábra** Az AGHD főbb klinikai jellemzői.
- 3. ábra** A GH/IGF-1-tengely cardiovascularis hatásai.
- 4. ábra** Az atherosclerosis és az atherothrombosis patogenezise AGHD esetében.
- 5. ábra** Az obesitas különböző fenotípusai és kapcsolatuk a cardiovascularis kockázattal.
- 6. ábra** Az AGHD betegek vizsgálatának folyamatábrája.
- 7. ábra** A BMI, haskörfogat, derék-csípő arány, testzsír százalék, afamin koncentrációk, IGF-1 szintek, CRP és a GOT összehasonlítása GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegek (n=9), GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek (n=11) és az egészséges kontrollszemélyek között (n=37).
- 8. ábra** Az afamin szérumkoncentráció és a főbb antropometriai, testösszetétel és laboratóriumi paraméterek közötti korrelációk AGHD betegekben (n=20) és az életkor, nem és testtömeg index szerint illesztett egészséges kontrollcsoportban (n=37).
- 9. ábra** A zsírmentes testtömeg, vázizomtömeg, teljes test víztartalom, csontok ásványianyag-tartalma, egyéni afamin értékek, IGF-1 szintek, HOMA-IR és CRP szintek alakulása tartós GH-szubsztitúció alatt, kéthónapos GH-megvonást követően és egyhónapos GH-visszaindítás után.
- 10. ábra** Az afamin szérumkoncentrációja egészséges kontrollok (KON, n=49), nem diabeteses elhízott (NDO, n=106) és elhízott 2-es típusú diabeteses (T2DM, n=62) betegekben.
- 11. ábra** A nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) szubfrakciók százalékos aránya egészséges kontrollszemélyekben (n=49), nem diabeteses elhízott (NDO) betegekben (n=106) és elhízott 2-es típusú cukorbetegben (T2DM) (n=62).
- 12. ábra** Korrelációk az afamin koncentráció és a Log_{10} vércukor, HbA1C, Log_{10} inzulin, a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) nagy szubfrakciójának (HDL-1-3) százalékos aránya, a HDL közepes szubfrakciójának (HDL-4-7) százalékos aránya és a HDL kis szubfrakciójának (HDL-8-10) a százalékos aránya között, egészséges kontrollszemélyekben, nem diabeteses elhízott betegekben és elhízott 2-es típusú diabeteses (T2DM) betegekben.
- 13. ábra** A retinolkötő-kötő fehérje-4 (RBP4) szérumszintje a különböző vizsgálati csoportokban; az afamin és az RBP4 közötti korreláció a teljes vizsgálati populációban; a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) szérumszintje a különböző vizsgálati csoportokban és a PAI-1 és az afamin közötti korreláció a teljes vizsgálati populációban.

Táblázatok jegyzéke

- 1. táblázat** Az AGHD leggyakoribb okai.
- 2. táblázat** A vizsgálatba bevont AGHD betegek főbb klinikai jellemzői.
- 3. táblázat** Az AGHD betegek és a kontrollcsoport főbb antropometriai-, testösszetétel-, és laboratóriumi paraméterei.
- 4. táblázat** A GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek főbb antropometriai, testösszetétel és laboratóriumi paraméterei hosszútávú GH-szubsztitúció mellett, 2 hónapos GH-megvonást és 1 hónapos GH-visszaindítást követően.
- 5. táblázat** Az NDO betegek, elhízott T2DM betegek és egészséges kontrollszemélyek antropometriai adatai, laboratóriumi paraméterei és rendszeresen szedett gyógyszereik.
- 6. táblázat** A lipoprotein szubfrakciók mennyisége és százalékos aránya.
- 7. táblázat** A szérum afamin és a magas sűrűségű lipoprotein (HDL) szubfrakciók közötti korrelációk a teljes vizsgálati populációban (n=217).

1. Bevezetés

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) friss becslései szerint az európai régióban a túlsúly és az elhízás évente több mint 1,2 millió halálesetért felelős (1). Magyarország mutatói az Európai Unión belül is kifejezetten rosszak, az obesitas előfordulása lényegesen meghaladja az Európai Unió átlagot.

Az elhízással ellentétben a felnőttkori növekedéshormon-hiány (AGHD) egy igen ritka endokrin kórkép, amelyet hazánkban kizárólag akkreditált központokban kezelnek (2). Bár a két kórkép népegészségügyi jelentőségét tekintve jelentősen eltér egymástól, mindkettő klinikumára jellemző a tradicionális és az újonnan felismert kardiometabolikus kockázati tényezők jellegzetes halmozódása, amely fokozott cardiovascularis mortalitáshoz vezet (3,4). Jól ismert, hogy mind az obesitas mind az AGHD gyakran szövődik metabolikus szindrómával, amelynek a megjelenése a betegek cardiovascularis veszélyeztetettségét jelentősen fokozza (5,6). A legmagasabb kockázatnak kitett betegek korai azonosítására mindkét kórkép esetében nagy szükség lenne, azonban a metabolikus szindróma kritériumrendszerének e célú, kizárólagos alkalmazhatósága mindkét esetben erősen vitatható (7,8).

Definíció szerint a biológiai marker (biomarker) egy olyan tulajdonság, amely objektíven mérhető és érzékeny jelzője lehet a normális biológiai folyamatoknak, patológiás folyamatoknak vagy a terápiára adott farmakológiai válasznak (9). A klinikai gyakorlatban AGHD és obesitas esetében olyan biomarker alkalmazására lenne szükség, amely elősegíti a kardiometabolikus kockázat felmérését, és jól reflektálja a kockázat kezelés során bekövetkező változásait is. Ideális biomarker híján, az elmúlt években a kutatók figyelme egyes organokinek vizsgálatára terelődött, amelyek az anyagcsere folyamatokban betöltött finomhangoló szerepük révén már szubklinikus eltéréseket is jelezhetnek, ezzel biomarkerként segíthetik, pontosíthatják a betegek kockázat alapú elkülönítését. Ezek közé az organokinek közé sorolandó a hepaticus eredetű afamin is, amely szoros összefüggést mutat a metabolikus szindrómával emellett alkalmas lehet a 2-es típusú cukorbetegség előrejelzésére is (10).

Annak ellenére, hogy mindkét kórkép esetében magasabb a metabolikus szindróma és a cukorbetegség kockázata, obesitas esetében csak kevés információ áll rendelkezésre az afaminnal kapcsolatban, míg AGHD betegekben az afamin koncentrációját és szerepét, mint potenciális biomarker ez idáig nem vizsgálták.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Az afamin és lehetséges klinikai alkalmazhatósága

2.1.1. Felfedezése és élettani hatásai

A humán afamint 1994-ben Lichenstein és munkatársai fedezték fel, mint az albumint, alfa-fetoproteint és a D-vitamin kötő fehérjét magában foglaló albumin géncsalád negyedik tagját (11). Az afamin szerkezetét tekintve egy glikoprotein, amelynek molekulatömege 87 kDa. Bár az albuminnal jelentős szekvenciaszintű hasonlóságot mutat, vele ellentétben az afamin nagyfokban és komplex módon glikozilált (12,13).

Jelen tudásunk szerint a keringő afamin nagyrészt a májban termelődik, ezen túl azonban az agy, a petefészkek, vesék, és a herék is képesek afamint előállítani (10). A plazmán kívül a liquorban, follicularis folyadékban és az ondóban is igazolták az afamin jelenlétét (12-14).

Az elmúlt három évtized kutatásai számos összefüggésre rámutattak, de az afamin élettani-kórélettani szerepével kapcsolatos ismereteink továbbra is igen hiányosak. Mivel bebizonyosodott, hogy az afamin képes az antioxidáns hatású E-vitamin kötésére, felmerült, hogy szerepe lehet az E-vitamin plazmában és egyéb testfolyadékokban történő szállításában, és ezáltal az oxidatív egyensúly fenntartásában (15). Az ezzel kapcsolatos kutatások azt igazolták, hogy a plazmában az E-vitamin csaknem teljes egészében a lipoprotein rendszeren keresztül szállítódik, és – ellentétben a liquorral és a follicularis folyadékkal – a plazma E-vitamin és afamin koncentrációja nem mutatott szignifikáns korrelációt (13). A liquor E-vitamin tartalma és afamin szintje közötti összefüggés nyomán, Kratzer és mtsai in vitro modellen vizsgálták az afamin esetleges központi idegrendszeri szerepét. Vizsgálataik igazolták, hogy az agyi erek endothelsejtjei képesek afamint expresszálni, amely elősegíti az E-vitamin vér-agy gáton keresztül történő szállítását (16). Szárnyasmodellen végzett vizsgálatok azt is bizonyították, hogy az afamin védi az idegsejteket az oxidatív stressz okozta károsodással és az apoptosissal szemben (17). Kim és mtsai egérmoldellen végzett vizsgálataikban rámutattak az afamin csontmetabolizmusban betöltött szerepére is (18). Megállapították, hogy az egér csontvelő afamin koncentrációja tízszerese a széruménak (19), továbbá, hogy egerekben az afamin stimulálja a preosteoblastok migrációját, fokozza az osteoclastok képződését és a csontok reszorpcióját (20). A vizsgálatok eredményei alapján a szerzők valószínűsítették, hogy az afamin egy a csontritkulás és az osteoporoticus törések előrejelzésére alkalmas biomarker lehet (20).

2.1.2. Az afamin, mint potenciális tumormarker

Az afamin lehetséges szerepét a malignus daganatok diagnosztikájában és kezelésében több tumor esetében is vizsgálták. Ovarium carcinoma esetén az afamin szérumszintje mind az egészséges kontrollszemélyekhez, mind pedig a jóindulatú nőgyógyászati eltérésekkel rendelkező betegekhez képest alacsonyabbnak mutatkozott (21). Későbbi vizsgálatok előrehaladott ovarium carcinoma esetén az afamin koncentrációja és a teljes, valamint a progressziómentes túlélés közötti összefüggésre is rámutattak (22). Papillaris pajzsmirigy carcinoma esetén az afamint alkalmasnak találták a tüdőáttétek jódfelvelő képességének, ezáltal a radiojód kezelés eredményességének a megítélésében is (23). HER-2 (humán epidermalis növekedési faktor receptor 2-es típusa) pozitív emlődaganatok esetében pedig az afamin koncentrációja összefüggést mutatott a neoadjuváns kemoterápiára adott terápiás válasszal (24). Cholangiocarcinomában a műtétet követő magas plazma afamin szint kedvezőtlen kimenetelt valószínűsített (25). A fentiekén túl, proteomikai és preklinikai vizsgálatok során felvetették az afamin meghatározás lehetséges szerepét a méhnyakrák (26), gyomorrák (27), és a colorectalis carcinoma (28) diagnosztikájában is.

2.1.3. Meddőség, élettani és kóros terhesség felismerése

Az ondóban és a follicularis folyadékban jelenlevő afamin fiziológiás szerepe tisztázatlan, egyes vizsgálatok azonban összefüggést találtak az afamin koncentráció és a meddőség között. Nuñez-Calonge és mtsai által végzett vizsgálatban meddő férfiak esetében mind az ondó, mind pedig a plazma afamin koncentrációja jelentősen magasabbnak mutatkozott az egészséges kontrollokhoz képest (29). A vizsgálatok az afamin genetikai variációi és a férfi meddőség közötti összefüggésre is felhívták a figyelmet (29). Egy másik vizsgálat emelkedett afamin koncentrációt talált korai petefészek-elégtelenség esetében, amely ismertén meddőség kialakulásához vezet (30). Köninger és mtsai polycystás ovarium szindrómában (PCOS) is emelkedett afamin szinteket detektáltak (31), egy későbbi vizsgálat eredményei viszont rámutattak, hogy az afamin emelkedését vélhetően nem maga a PCOS, hanem az inzulinrezisztencia okozza (32), amely a PCOS-ben szenvedő nők akár 50-60%-át is érintheti (33). Hubalek és mtsai komplikációmentes terhesség során a plazma afamin koncentráció lineáris emelkedését, majd a szülést követően a terhességi előtti értékre történő visszatérését detektálták (34). Az afamin lipidekhez hasonló progresszív emelkedését a terhesség során végbemenő hormonális változásoknak tulajdonították (10). Preeclampsziás várandósok esetében a komplikációmentes várandósokhoz képest lényegesen magasabb afamin

szinteket mérték (34). A későbbiekben több vizsgálat (35-37), közöttük egy metaanalízis (38) is megerősítette, hogy a várandósság első trimeszterében végzett afamin meghatározás alkalmas a preeclampsia előrejelzésére, a terhesség későbbi szakaszában pedig segítheti a preeclampsia diagnosztikáját (35). A szerzők az emelkedett afamin koncentrációt a fokozott oxidatív stresszel hozták összefüggésbe, amely fontos tényező a preeclampsia patogenezisében (39,40).

A koraterhességben mért magasabb afamin koncentrációt az elmúlt években a terhességi cukorbetegség fokozott kockázatával is összefüggésbe hozták (38,41,42). Továbbá magasabb afamin szinteket észleltek olyan terhességben, ahol a magzat esetében késői méhen belüli retardáció állt fenn (43), és olyan terhességi cukorbeteg anyáknál is, akiknek a születési korhoz képest nagy súlyú újszülöttjük (large for gestational age, LGA) született (42). Egy 2021-ben publikált, COVID-19 fertőzésben szenvedő várandósokat vizsgáló tanulmányban, magasabb anyai szérum afamin koncentráció és alacsony E-vitamin szint esetében a kedvezőtlen prenatalis kimenetel gyakoribbnak bizonyult (44). Megjegyzendő, hogy egy, a közelmúltban publikált proteomikai vizsgálatban az afamint nem várandós betegek esetében is alkalmasnak találták a mérsékelt/súlyos és enyhe COVID-19 egymástól való elkülönítésében (45).

2.1.4. Neurodegeneratív kórképek, kognitív zavarok diagnosztikája

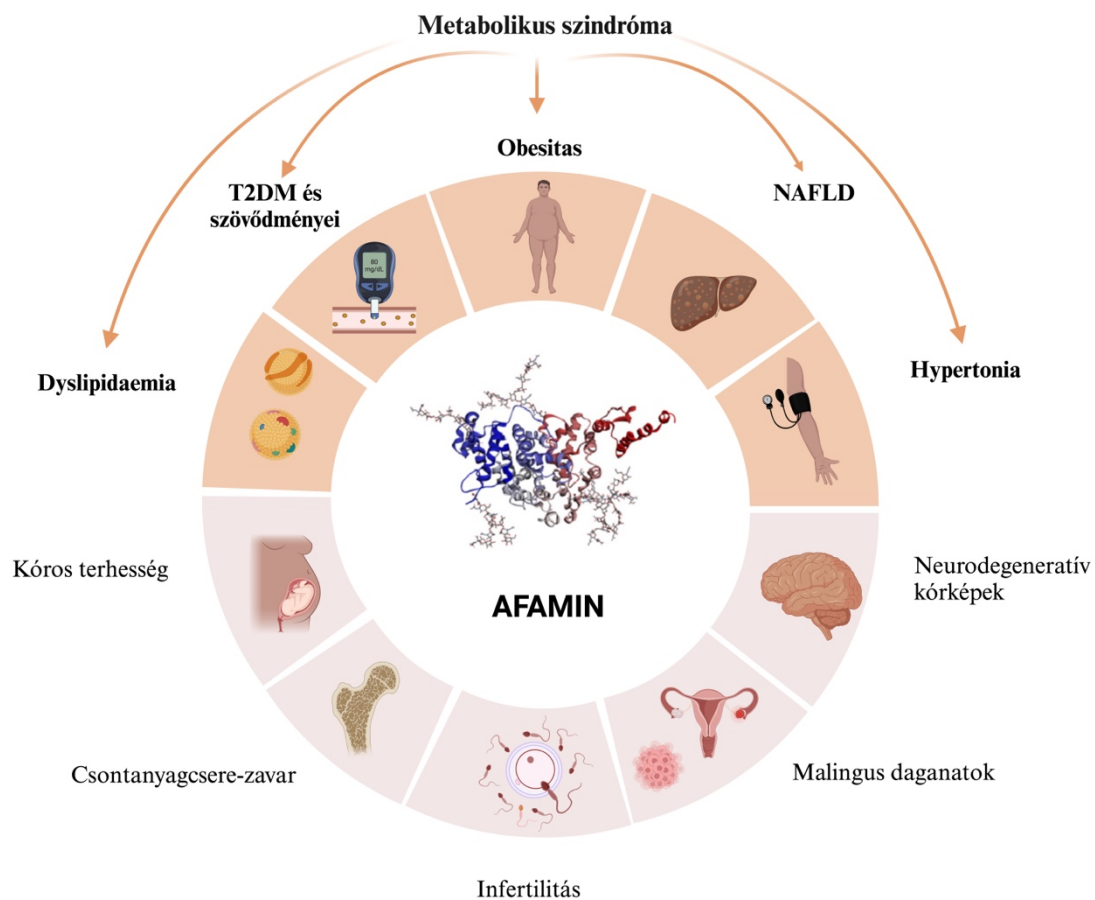
A vér-agy gáton történő E-vitamin transzportban szerepet játszó afamint több neurodegeneratív és neuropszichiátriai kórképpel, így az Alzheimer demenciával, az azt gyakran megelőző enyhe kognitív zavarral (46,47), továbbá a sclerosis multiplex-szel (48), és a Parkinson-kórral (49) is összefüggésbe hozták. Érdekes módon, a leggyakoribb mentális retardációt okozó kórképek, a Fragilis X-szindróma (50) és a Down-szindróma esetében is eltérést találtak az afamin plazmakoncentrációjában (51).

2.1.5. Kardiometabolikus kockázat felmérése

Az afamin koncentráció és a metabolikus szindróma közötti igen szoros kapcsolat felderítése elsősorban Kronenberg munkacsoportjához köthető. A munkacsoport kezdetben az afamin gént fokozott mértékben expresszáló transzgenikus egereket vizsgált, amelyeknél jellemzően elhízást, hyperglycaemiát, magasabb nem nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterin (non-HDL koleszterin) és triglicerid szinteket észleltek. Eredményeik alapján azt feltételezték, hogy az afamin koncentráció és a kardiometabolikus kockázati tényezők között szoros kapcsolat van (52). Ebből a hipotézisből kiindulva egy igen nagy elemszámú epidemiológiai vizsgálatot végeztek, amely során bebizonyosodott, hogy az afamin koncentráció pozitívan korrelál a metabolikus szindróma elemeinek számával, és a metabolikus szindróma valamennyi

elemével külön-külön is szorosan összefügg (52). A metabolikus szindróma komponensei közül a haskőrfogat mutatta a legszorosabb összefüggést az afamin koncentrációjával, amely illeszkedik abba a teóriába, amely szerint a metabolikus szindróma patogenezisében az egészségtelen táplálkozás és mozgásszegény életmód mellett az abdominális elhízás játssza a legfontosabb szerepet, azáltal, hogy szisztémás gyulladást előidézve hozzájárul az inzulinrezisztencia, és végül a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásához (52,53). A későbbi kutatások során Shen és mtsai pajzsmirigy carcinomás sejtvonalakon végzett vizsgálataik során igazolták, hogy az afamin a glükózmétabolizmusban szerepet játszó kulcsfontosságú enzimekre hatva, közvetlenül befolyásolja a szénhidrátanyagcserét (54,55). Ezt követően egy szintén nagy vizsgálatban (n=20136) bizonyításra került, hogy az afamin koncentráció szorosan összefügg a 2-es típusú cukorbetegség prevalenciájával és incidenciájával, valamint, hogy az afamin alkalmas lehet a cukorbetegség kialakulásával fenyegetett betegek korai azonosítására is (55). Későbbi vizsgálatok eredményei arra engedtek következtetni, hogy az afamin meghatározásának a diabetes szövődményeinek a korai felismerésében is lehet szerepe. Kaburagi és mtsai által végzett vizsgálatban a vizelet afamin-kreatinin arány emelkedése előre jelezte a diabeteses nephropathia kialakulását (56), míg egy másik vizsgálatban a szérumban afamin meghatározás alkalmasnak bizonyult a diabeteshez társuló szív- és érrendszeri megbetegedések progressziójának az előrejelzésére is (57). Az afamin továbbá a metabolikusan egészséges elhízott (metabolically healthy obese, MHO) betegek esetében is emelkedettnek bizonyult az egészséges kontrollcsoportéhoz képest (58), amely arra utal, hogy az afamin alkalmasabb lehet a kardiometabolikus kockázat felmérésére, mint a gyakorta alkalmazott kritériumrendszerek. Ezzel ellentétben Kurdiova és mtsai csupán prediabeteses és manifest 2-es típusú cukorbeteg esetében észleltek emelkedett afamin koncentrációt, az elhízott betegek afamin szintje nem különbözött szignifikánsan az egészséges kontrollcsoportétól, amelyből arra következtettek, hogy az afamin emelkedését nem konkrétan az elhízás, hanem a szénhidrátanyagcseré-zavar okozza (59). A vizsgálat fontos eredményeként a szerzők erős pozitív korrelációt észleltek az afamin koncentráció és a máj lipidtartalma, valamint a zsírmáj index között, amely korábbi proteomikai vizsgálatok (60,61) eredményeivel összhangban azt jelzi, hogy az afamin a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) egyik biomarkere is lehet (59). Az NAFLD betegek szignifikánsan magasabb szérumban afamin koncentrációját további vizsgálatokban is megerősítették (62,63). Egy 10 éves követéses vizsgálatban a kiindulási afamin koncentrációt lényegesen magasabbnak találták azoknál az egyéneknél, akiknél a követés során NAFLD alakult ki, amely alapján az afamin nem csak diagnosztikus, hanem

prediktív szereppel is rendelkezhet (63). Az afamin, mint potenciális biomarker szerepét az **1. ábra** foglalja össze.



1. ábra Az afamin lehetséges élettani, kórtani funkciói és szerepe potenciális biomarkerként. Dieplinger és mtsai (10) alapján készített saját ábra. Az afamin koncentrációt az eddigi tanulmányok során számos kórképpel összefüggésbe hozták, így a metabolikus szindrómával és annak komponenseivel, a 2-es típusú cukorbetegséggel, nem alkoholos zsírmájjal, szülészeti szövődményekkel, neurodegeneratív kórképekkel, malignus daganatokkal, az infertilitással és a csontanyagcsere zavarával is. Rövidítések: T2DM: 2-es típusú cukorbetegség; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj.

2.2. Felnőttkori növekedéshormon-hiány (AGHD)

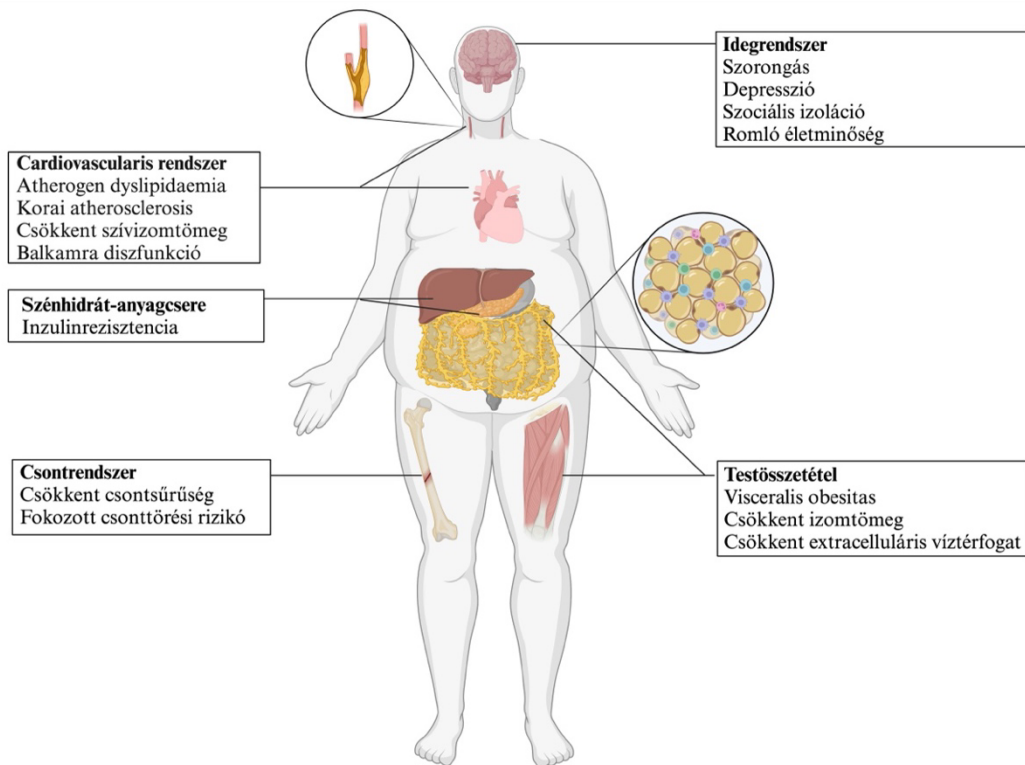
2.2.1. Előfordulás, etiológia és főbb klinikai jellemzők

Az AGHD Európában kb. 100000, hazánkban kb. 1750 beteget érintő (2), csökkent csontsűrűséggel, csökkent terhelhetőséggel, csökkent vázizomtömeeggel, romló életminőséggel, fokozott testzsírtömeeggel és fokozott kardiometabolikus rizikóval jellemezhető kórkép (64,65). Az AGHD kifejezetten heterogén megbetegedés, amely a számos etiológiai tényező (lásd **I. táblázat**) mellett annak is tulajdonítható, hogy a növekedési hormon (GH) hiánya általában nem izoláltan, hanem más hypophysishormon-hiánnyal együttesen fordul elő (66). A betegség nagyjából felnőttkorban manifesztálódik, ebben az esetben AoGHD-ről (adult onset growth hormone deficiency) beszélünk, ritkább a gyermekkorban kezdődő altípus, az ún. CoGHD (childhood onset growth hormone deficiency) (67). A nagy nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján az összes AGHD eset több mint fele hypophysisadenoma vagy craniopharyngeoma következtében alakul ki (68), azonban újabb eredmények rámutattak, hogy egyes, korábban ritkának vélt okok, mint a koponyatrauma vagy a stroke, valójában gyakoribbak, mint gondoltuk (69,70).

Az AGHD okai
Felnőttkori kezdetű növekedéshormon-hiány (AoGHD)
Hypophysisadenoma és kezelése
Hypophysis környéki tumorok: <i>craniopharyngeoma, meningeoma, glioma, áttétek</i>
Sugárkezelés: <i>cranialis, craniospinalis vagy teljes test besugárzás</i>
Sheehan-szindróma
Koponyatrauma
Vascularis katasztrófák: <i>subarachnoidealis vérzés, műtéti beavatkozás, stroke</i>
Központi idegrendszeri fertőzések: <i>bakteriális/vírusos/gombás meningitis</i>
Infiltratív kórképek: <i>sarcoidosis, tuberculosis, histiocytosis</i>
Immunológiai betegségek: <i>lymphocytás hypophysitis</i>
Empty sella szindróma
Idiopathiás
Gyermekkori kezdetű növekedéshormon-hiány (CoGHD)
Veleszületett defektusok: <i>fejlődési rendellenességek, genetikai eredetű kórképek</i>
Szerzett eltérések: <i>tumorok, műtét, irradiáció, infiltratív kórképek, koponyatrauma</i>
Idiopathiás

1. táblázat Az AGHD leggyakoribb okai (67,69,71-73).

A pulzatis GH-szekréció miatt az alacsony szérumszintű GH koncentráció önmagában nem bizonyítja az AGHD fennállását, ezért a betegek többségénél dinamikus tesztek pl. inzulintolerancia teszt (ITT) elvégzésére van szükség (74). Az alacsony inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) szint diagnosztikus értéke szintén igen limitált, mivel AGHD esetében élettani határértéken belüli IGF-1 is előfordulhat, illetve az alacsony IGF-1-nek egyéb, az AGHD-nál gyakoribb okai is lehetnek, mint például az előrehaladott életkor vagy a rosszul kontrollált cukorbetegség (71,74). Tekintve, hogy AGHD esetében egyes szív- és érrendszeri kockázati tényezők, mint a zsigeri elhízás, atherogen lipidprofil és inzulinrezisztencia együttes fennállása jellemző, a klinikai kép nagyban hasonlít a metabolikus szindrómához (66). Az elmúlt évtizedek intenzív kutatásai azt bizonyították, hogy az AGHD során észlelt fokozott cardiovascularis morbiditás és mortalitás hátterében a klasszikus szív- és érrendszeri kockázati tényezők mellett az endotheldiszfunkció, fokozott oxidatív stressz, kóros adipokin profil, csökkent fibrinolitikus aktivitás, szubklinikus systolés diszfunkció és krónikus kisfokú gyulladás is fontos szerepet játszik (75-79). Jelen tudásunk szerint AGHD esetében a GH-szubsztitúció jótékony hatással van a szív- és érrendszeri kockázati tényezőkre, és vélhetően kedvezően befolyásolja a betegségre jellemző fokozott mortalitást is (80,81). Az AGHD főbb klinikai jellemzőit a **2. ábra** szemlélteti.



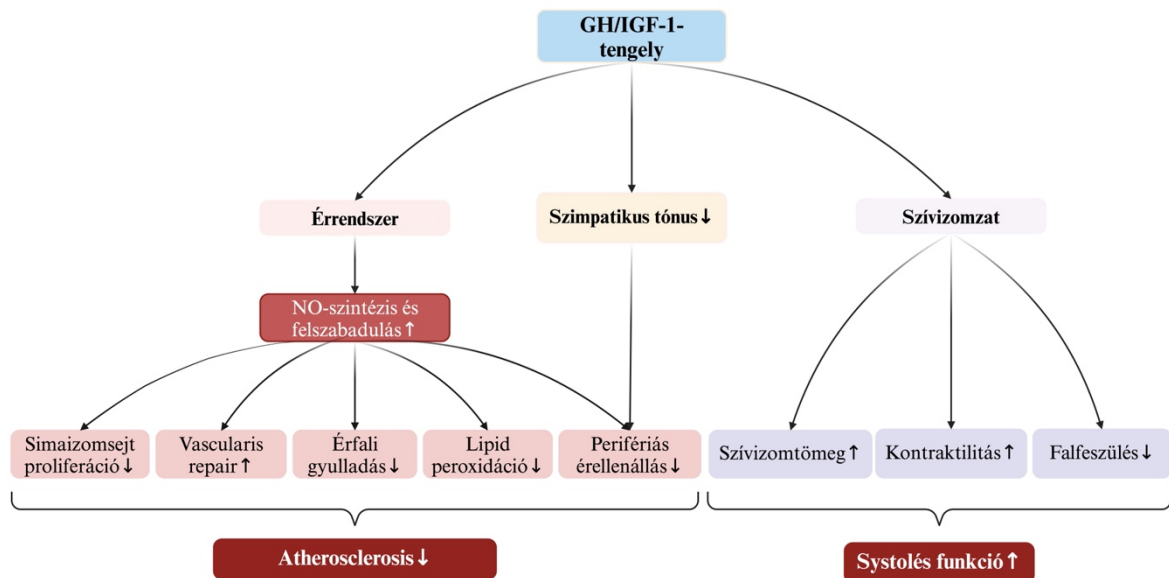
2. ábra Az AGHD főbb klinikai jellemzői (66).

2.2.2. A GH jelentősége a szív- és érrendszer működésében

A hypophysis elülső lebenyében termelődő GH gyermekkorban elsődlegesen a csontok hosszirányú növekedéséért felelős (74). Felnőttkorban a GH anyagcserére és testösszetételre kifejtett hatásai tekinthetők legjelentősebbnek, nem elhanyagolható azonban a szív- és érrendszer fejlődésében és intakt működésében betöltött szerepe sem (74,82). A GH hatásait részben direkt módon saját receptorán keresztül, részben pedig a májban termelődő IGF-1-en keresztül fejt ki. A keringő GH és IGF-1 között csupán gyenge korreláció észlelhető, amely annak köszönhető, hogy az IGF-1 szintézisét a GH-hatásán kívül számos egyéb tényező, például a tápláltsági állapot is befolyásolja (74).

A cardiovascularis rendszerben a GH és az IGF-1 legfontosabb hatása a perifériás érellenállás csökkentése, amely vélhetően centrális és perifériás mechanizmusokon keresztül valósul meg (82). A perifériás mechanizmusok endothelialis és endotheltől független mechanizmusokra oszthatók. Az endothelsejtekben az IGF-1 fokozza a nitrogén-monoxid (NO) szintézisét és felszabadulását, amely az érfal simaizomzatát relaxálva vasodilatációt eredményez (82,83). Kiemelendő, hogy az NO nagyfokú védelmet biztosít az atherogen hatásokkal szemben, azáltal, hogy gátolja a simaizomsejtek proliferációját és migrációját, gátolja az LDL-peroxidációt és a thrombocytá aggregációt (82-84). Fontos érfal-protéktív hatásai továbbá a vascularis repair mechanizmusok és az angiogenesis fokozása is (85). Az ún. nem endothelialis mechanizmusok közé sorolható a Na^+/K^+ -ATP-áz pumpa működésének a serkentése és az ATP-szenzitív K^+ -csatornák expressziójának a fokozása is (86,87). Mindemellett a GH valószínűleg centrálisan, a szimpatikus tónus csökkentésével is mérsékeli a perifériás érellenállást (88).

Az antiatherogen hatások mellett a GH/IGF-1 tengely kedvezően befolyásolja a szívizomtömeg alakulását is azáltal, hogy gátolja a szívizomsejtek apoptosist és elősegíti a szívizom hypertrophiát (82). A szívizom funkcióját tekintve fokozza az összehúzóerő erejét, javítja az energiaigényüket és mérsékeli a systolés falfeszülést (82,87). A kontraktilitás GH-hatására bekövetkezett fokozódása mögött több lehetséges mechanizmus is felmerült, így a myofilamentumok Ca^{2+} -érzékenységének a fokozódása, az intracelluláris Ca^{2+} -tartalom modulálása és a sarcoplasmaticus reticulum kalcium adenozin-trifoszfátáz pumpa (SERCA) fokozott expressziója is (89-92). Összefoglalva tehát a GH/IGF-1 tengely intakt működése védelmet nyújt az atherogen hatásokkal szemben és hozzájárul a normál szívizomtömeg és az ép balkamra-funkció fenntartásához (66). A GH/IGF-1 tengely cardiovascularis hatásait a **3. ábra** foglalja össze.



3. ábra A GH/IGF-1-tengely cardiovascularis hatásai (saját ábra). Rövidítések: GH/IGF-1 tengely: növekedési hormon – inzulinszerű növekedési faktor-1 tengely, NO: nitrogén-monoxid

2.2.3. Kardiometabolikus kockázati tényezők AGHD esetén

2.2.3.1. Hypertonia

A jelenleg elérhető irodalmi adatok alapján a hypertonia kockázata az AGHD különböző altípusaiban eltérő, fokozott kockázattal leginkább a felnőttkori kezdetű betegség esetén számolhatunk. Ennek megfelelően több, AoGHD betegeket vizsgáló tanulmányban a hypertonia magasabb prevalenciájáról számoltak be (93,94), ugyanakkor CoGHD betegeken az egészséges kontrollokhoz viszonyítva alacsonyabb vérnyomást is leírtak (95). A GH-pótlás dyastolés vérnyomásra kifejtett kedvező hatásáról két metaanalízis is beszámolt, amelyet a fokozott NO-szintézisnek, csökkenő perifériás érellenállásnak és az intima-media vastagság csökkenésének tulajdonítottak (96,97).

Egy vizsgálatban 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás során a non-dipperek előfordulása magasnak bizonyult (37,03 %) AGHD betegek körében (98), egy másik, igen kis elemszámú vizsgálatban (n=14) 5 éves GH-szubsztitúciót követően a non-dipperek aránya a várt csökkenés helyett tovább emelkedett (99).

2.2.3.2. Dyslipidaemia

Felnőttkori növekedéshormon-hiány esetében a betegek többségénél emelkedett összkoleszterin és emelkedett kis sűrűségű lipoprotein-koleszterin szintek (LDL-C) észlelhetők, amelyek az atheroscleroticus cardiovascularis megbetegedés jól ismert

rizikófaktorai, és hozzájárulhatnak az AGHD betegeknél tapasztalt kedvezőtlen mortalitáshoz (100). A GH-szubsztitúció összkoleszterinre és LDL-C-re kifejtett pozitív hatásairól több vizsgálat, köztük egy metaanalízis (97) és egy hosszútávú követéses vizsgálat is beszámolt (101). Az utóbbi vizsgálatban hormonszubsztitúció hatására a nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterin (HDL-C) emelkedését is megfigyelték. Úgy tűnik tehát, hogy a GH-szubsztitúció lipidprofilra kifejtett hatása egyértelműen pozitív, de a képet némileg árnyalja, hogy GH-szubsztitúció során a lipoprotein (a) emelkedését is leírták, amely a kardiometabolikus kockázat szempontjából hátrányos lehet (102,103).

2.2.3.3. Kóros testösszetétel

Ahogy az a GH zsírsanyagcserére és izomtömegre gyakorolt hatásai alapján megjósolható, a növekedési hormon hiánya kóros testösszetétel kialakulását eredményezi (104). AGHD betegeknél a testösszetétel legfontosabb eltérései a nem és az életkor alapján várhatóan kb. 7-10%-kal magasabb testzsírtömeg, alacsony vázizomtömeg (6), a csontok csökkent ásványianyag-tartalma és a testsúly alapján várhatóan kb. 2,4-3,2 kg-mal alacsonyabb teljes test víztartalom (104,105). AGHD esetében az obesitas elsődleges oka a GH-hiány miatti csökkent lipolízis, amely elsősorban a visceralis zsírtömeg fokozódásához vezet (106).

Az elmúlt évtizedek eredményei alapján megállapítható, hogy a GH-szubsztitúció legjelentősebb hatása a testösszetétel relatíve gyors javulása, amelynek eredményeként a testzsírtömeg átlagosan 3 kg-mal csökken és a vázizomtömeg kb. ugyanennyivel emelkedik (104). A testösszetétel változásai a terápia első évében igen kifejezetten, a fennállásuk tartóssága ugyanakkor a kis számú hosszútávú követéses vizsgálat eredménye alapján megkérdőjelezhető (107,108).

A zsíreloszlás szabályozása mellett a GH/IGF-1-tengely vélhetően a zsírszövet endokrin funkcióját, az adipokinek szekrécióját is befolyásolja (109). A klasszikus adipokinekkal, azaz az adiponektinnel és leptinnel kapcsolatos kutatások nem hoztak egyértelmű eredményeket, Wang és mtsai ugyanakkor AGHD esetében jelentősen emelkedett adiposzin koncentrációt tapasztalt, amely egy a metabolikus szindrómával szoros összefüggést mutató adipokin (66,79). Az adiposzinnek vélhetően szerepe van a pancreaticus β -sejtek funkciójának a javításában és megtartásában, ezért feltételezhető, hogy ahogyan az korábban obesitas esetében is felmerült, az emelkedett adiposzin koncentráció AGHD esetében is kompenzáló jellegű eltérés (110,111).

2.2.3.4. Csökkent szívizomtömeg és balkamra diszfunkció

Az AGHD betegeken végzett, ma már történelmi jelentőségű vizsgálatokban gyakran számoltak be csökkent bal kamrai izomtömegről, illetve systolés és dyastolés diszfunkcióról is (66). Sok esetben azonban ellentmondásos eredmények is napvilágot láttak, amelyeket a vizsgálatokban általában alkalmazott hagyományos echokardiográfia relatíve alacsony szenzitivitásával magyaráztak (3,66). Az elmúlt évtizedben néhány vizsgálatban a szív mágneses rezonanciás vizsgálatával is csökkent bal kamrai szívizomtömeg-indexet (LVMi) tapasztaltak AGHD betegek esetében, és egy éven át tartó GH-szubsztitúciót követően az LVMi növekedéséről is beszámoltak (112,113). Egy 2 dimenziós speckle-tracking echokardiográfia segítségével végzett vizsgálatban valamennyi bevont AGHD beteg esetében szubklinikus systolés diszfunkciót találtak, holott hagyományos echokardiográfiával vizsgálva a systolés funkció a betegek többségénél megtartott volt (78). A vizsgálat emellett AGHD betegek esetében emelkedett pro B-típusú natriuretikus peptid (pro-BNP) szintekről is beszámolt (78). GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegeknél coronaria komputertomográfia angiográfia segítségével a kontrollcsoporthoz képest magasabb átlagos kalcium-score értékeket detektáltak, amely szoros összefüggést mutat a koszorúerek plakk-terheltségével (114). Érdekes módon a kalcium-score több olyan AGHD beteg esetében is jelentős emelkedést mutatott, ahol a Framingham-pontrendszerrel alacsony rizikót kalkuláltak (114). Boschetti és mtsai egy kis elemszámú vizsgálatban kezeletlen AGHD esetében csökkent coronaria áramlási rezerv (CFR) értékeket észleltek, amely károsodott mikrocirkulációra utal és a coronariabetegség korai markereként tartják számon (115). Egy éven át tartó GH-szubsztitúciót követően a CFR értéke jelentősen javult, és közeledett az egészséges kontrolloknál mért értékhez (115).

2.2.3.5. Inzulinrezisztencia és cukorbetegség

A GH kontrainzuláris hatású hormon lévén antagonizálja az inzulin zsírszövetre, májra és izomszövetre kifejtett hatásait (103). GH-hiányos gyermekek és fiatal felnőttek esetében fokozott inzulinérzékenységről, sőt különösen kisgyermekek esetében spontán hypoglycaemiás roszullétekről is beszámoltak (103,116). Ezzel ellentétben tartósan kezeletlen AGHD betegekben jelentősen csökkent inzulinérzékenységet észleltek, amelynek hátterében a betegeknél észlelt visceralis elhízás, csökkent vázizomizomtömeg, csökkent IGF-1, és a csökkent terhelési kapacitás miatti fizikai inaktivitás szerepe nyilvánvalónak tűnik (117). Az abdominalis elhízás és az ennek talaján kialakuló inzulinrezisztencia kulcsfontosságú tényezői az AGHD szövődményeként kialakuló korai atherosclerosisnak (4. ábra) (103). A GH-

szubsztitúció inzulinrezisztenciára kifejtett hatását vizsgáló tanulmányokban az inzulinrezisztencia romlásáról felnőttek és gyermekek esetében is beszámoltak (6). A GH kedvezőtlen hatása ugyanakkor nagyban függ az alkalmazott dózistól is. Yuen és mtsai a standardnál alacsonyabb GH-dózisok esetében nem észlelték az inzulinérzékenység romlását, ugyanakkor ilyen dózisoknál a testösszetétel és egyéb cardiovascularis kockázati tényezők javulása sem volt jelentős (118). Egy 2021-ben publikált metaanalízis eredményei szerint a 6-12 hónapon át tartó GH-pótlás fokozza az éhomi vércukorszintet, a hemoglobin A1C-t (HbA1C) és a HOMA-IR (Homeostatic model assessment for insulin resistance) értékét is. Egy éves időtartamot meghaladó hormonszubsztitúció esetén azonban már csak az éhomi vércukor emelkedettsége észlelhető, amely alapján elmondható, hogy az inzulinrezisztencia romlása hosszútávú kezelés esetében kevésbé kifejezett (96). Nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján kezeletlen AGHD esetében a cukorbetegség kialakulásának a kockázata magasabb, amely főleg a kóros testösszetételnek tulajdonítható (119). Kezelt AGHD betegek esetében a diabetes fokozott incidenciája nem bizonyított, a fokozott veszélyeztetettség háttérében pedig vélhetően nem a GH diabetogen hatása, hanem az elhízás és a metabolikus szindróma nagyobb prevalenciája áll (120).

2.2.3.6. Krónikus kífokú gyulladás

Az atherosclerosis az artériák falának krónikus kífokú gyulladásával járó megbetegedés (121). A C-reaktív protein (CRP) egy rutinszerűen vizsgált gyulladási marker, amelynek a szív- és érrendszeri veszélyeztetettség megítélésében is igen fontos szerepe van (122). Az emelkedett CRP fokozott szív- és érrendszeri kockázatot jelez és előre jelezheti a cukorbetegség, hipertónia és a metabolikus szindróma kialakulását is (3). Elhízott és normál testsúllyal rendelkező GH-hiányos felnőttek esetében a CRP 4-5-szörös emelkedése figyelhető meg, amely a GH-hiány és a gyulladási folyamat közötti szoros kapcsolatra hívja fel a figyelmet (3). Ezt támasztják alá azok a kutatási eredmények is, amelyek során a GH-szubsztitúció eredményeként a CRP jelentős csökkenését tapasztalták (75,123). Seki és mtsai által nemrégiben közölt tanulmányban a GH-szekréción és a CRP közötti inverz kapcsolatra hívták fel a figyelmet, amely a szerzők szerint a GH érelmeszesedéssel szembeni protektív szerepét támasztja alá. A CRP mellett emelkedett értékeket tapasztaltak egyes gyulladási citokinek, mint például az interleukin-6 (IL-6) és a tumornekrózisfaktor-alfa (TNF- α) esetében is, és a GH-szubsztitúció ezekre kifejtett kedvező hatásáról is beszámoltak (3). Összegezve tehát a GH-hiány vélhetően kulcsszerepet játszik a kífokú érfali gyulladás kialakulásában, ezáltal a GH-pótlás nem csupán az egyéb rizikótényezők pl. a lipidprofil és a testösszetétel

javítása révén, hanem a krónikus gyulladást mérsékelve is csökkenti az atherosclerosis kialakulását.

2.2.3.7. Prothromboticus állapot és endotheldiszfunkció

Az atherothromboticus események AGHD esetében észlelt fokozott rizikója mögött több tanulmány is felvetette a GH-hiány következtében kifejlődő prothromboticus állapot jelentős szerepét is (3). A prothromboticus állapot jelenlétét támasztják alá azok a vizsgálatok, amelyek AGHD esetében emelkedett plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) és fibrinogen koncentrációt (124), csökkent protein S aktivitást (125) és csökkent fibrinolyticus aktivitást észleltek (126), amelyek GH-szubsztitúciót követően javulást mutattak. Egy a közelmúltban végzett vizsgálatban a thrombocyt funkciók esetleges eltéréseit vizsgálták AGHD betegekben (n=13) a GH-szubsztitúció megkezdése előtt és 3 hónappal a stabil GH-dózis elérése után. Kezeletlen AGHD esetében jelentős eltérést észleltek a thrombocyt-von Willebrand faktor interakciókban, amelyek a thrombocyták fokozott adhézión tulajdonságaira utalhatnak. A GH-szubsztitúciót követő mérések során a thrombocyt funkciók javulását tapasztalták (127).

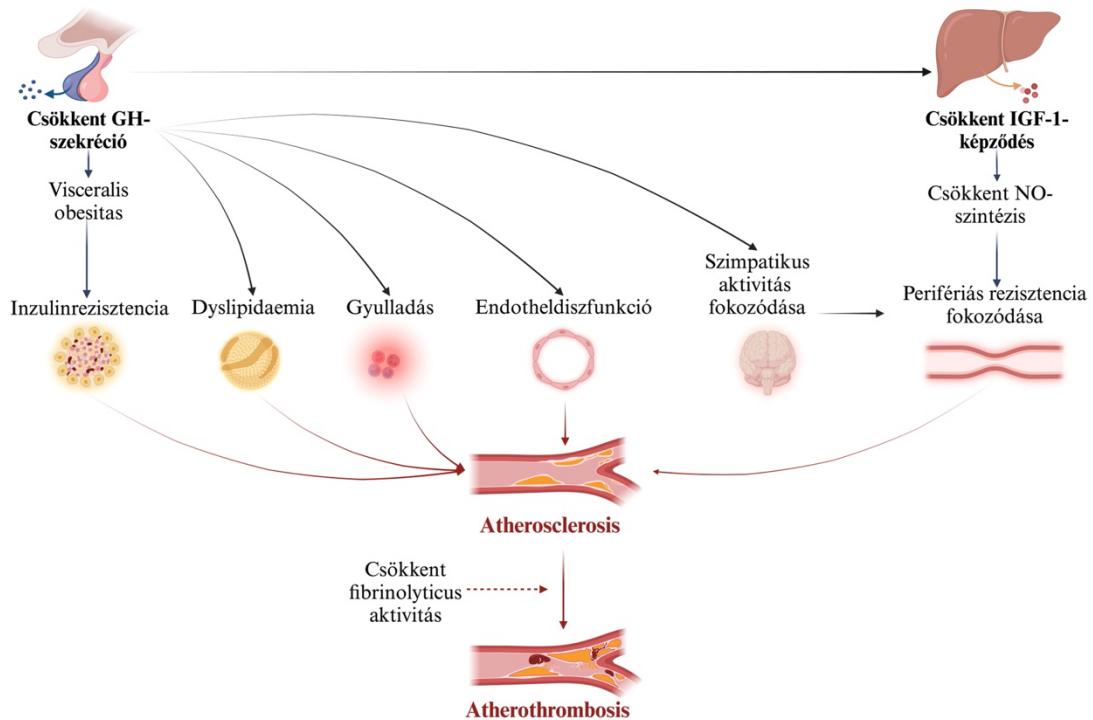
A GH/IGF-1 tengely endothelfunkcióra kifejtett hatásával kapcsolatban in vivo és in vitro vizsgálatok egyaránt bizonyították, hogy az IGF-1 fokozza az endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) expresszióját és a NO felszabadulást (103). AGHD esetében csökkent NO-szintézis és következményes endotheldiszfunkció (128) háttérében az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) szerepe is valószínűsíthető (129). Az ADMA a keringésben fizioiógias körülmények között is jelen van, emelkedett koncentrációban ugyanakkor gátolja az eNOS funkcióját és ezzel a számos érfal-protéktív hatással rendelkező NO csökkent szintézisét idézi elő (130). Setola és mtsai AGHD betegek esetében jelentősen emelkedett ADMA koncentrációt tapasztaltak, amely féléves GH-szubsztitúciót követően az endothelfunkció javulásával együtt szignifikánsan csökkent (129). Érdekes módon az ADMA koncentráció jelentős csökkenését rövid időtartamú GH-kezelést követően egészséges egyéneken is megfigyelték (131).

2.2.3.8. Metabolikus szindróma

A metabolikus szindróma és a növekedési hormon hiánya miatt kialakuló „GHD szindróma” között számos hasonlóság megfigyelhető. Mindkét esetben jellegzetes az abdominalis típusú elhízás és az inzulinrezisztencia megjelenése, amelyek atherosclerosis-hoz vezetve fokozzák a cardiovascularis megbetegedések miatti halálozást (132). Mivel az elhízás esetében gyakran megfigyelhető a csökkent GH-szekréciónal járó ún. „funkcionális GHD”

kialakulása, felmerült, hogy a csökkent GH-szekréción mindkét szindróma patogenezisében központi szerepet játszhat (132,133). Ezt a felvetést támogatva Di Somma és mtsai vizsgálatában a metabolikus szindróma prevalenciája lényegesen magasabb volt azoknál az éhízottaknál, akik megfeleltek a funkcionális GHD kritériumainak, mint azoknál, akiknél a GH-szekréción megtartott volt (133). AGHD esetében több nagy elemszámú vizsgálat is megerősítette, hogy a metabolikus szindróma prevalenciája jelentősen emelkedett (6), bizonyos tanulmányok szerint a normál populációhoz viszonyítva annak kétszeresével (134) vagy azt is meghaladó prevalenciával számolhatunk (135). Megjegyzendő, hogy AGHD betegek esetében a metabolikus szindróma hepaticus manifesztációjaként emlegetett NAFLD előfordulása is igen gyakori. Egy 2012-ben publikált tanulmányban AGHD betegek esetében az NAFLD prevalenciája a testtömegindex (BMI) és életkor szerint illesztett kontrollcsoporténak többszöröse volt (77% vs. 12%; $p < 0,001$) (136). Bár a jelenlegi eredmények alapján széleskörű egyetértés van abban, hogy AGHD esetében a GH-szubsztitúció hozzájárul a kardiometabolikus kockázat csökkentéséhez, követéses vizsgálatok eredményei szerint a GH-szubsztitúció nem csökkenti a metabolikus szindróma prevalenciáját (8,101,135). A vizsgálatok során a metabolikus szindróma egyes komponenseiben, mint például a haskörfogatban (135) vagy a lipidprofilban észleltek ugyan javulást, de a prevalencia növekedése még így is jelentősen meghaladta azt az értéket, amely az életkor növekedésével magyarázható lenne (101). Több kutatócsoport esetében felmerült a kérdés, hogy AGHD betegek esetében megfelelő eszköz-e a metabolikus szindróma kritériumrendszerének alkalmazása a kockázatbecslésben (8), és hogy a metabolikus szindróma prognosztikai jelentősége vajon megfelel-e az átlagpopulációnál tapasztaltaknak (135). A kérdésekre jelenleg nem lehet konszenzusos választ adni azonban nyilvánvaló, hogy a metabolikus szindróma jelenléte, a nem metabolikus szindrómás AGHD betegekhez képest fokozott kockázatot jelent a cukorbetegséggel valamint a cardiovascularis és cerebrovascularis betegségekkel szemben is (134). Tekintve, hogy az AGHD esetében jelenleg rutinszerűen alkalmazott biomarker, az IGF-1 szintje nem kellően informatív a betegek kardiometabolikus rizikóprofiljáról (137), nagy szükség lenne olyan biomarkerek alkalmazására, amelyek alkalmasak a kardiometabolikus kockázat felmérésére és jól reflektálják a GH-szubsztitúció kardiometabolikus kockázati tényezőkre kifejtett hatásait is (138).

Az AGHD esetében előforduló leggyakoribb cardiovascularis kockázati tényezőket és azok szerepét az atherothromboticus események kialakulásában a **4. ábra** szemlélteti.



4. ábra Az atherosclerosis és az atherothrombosis patogenezeise AGHD esetében (66). Rövidítések: GH: növekedési hormon; IGF-1: inzulinszerű növekedési faktor-1; NO: nitrogén-monoxid.

2.3. Obesitas

2.3.1. Az obesitas és népegészségügyi jelentősége

Az obesitással is gyakran szövődő AGHD egy ritka endokrin kórkép, ennél fogva a népegészségügyi jelentősége is mérsékelt. Ellenben az obesitas, mint önálló entitás járványos méreteket öltve világszerte komoly népegészségügyi problémát jelent (4). Definíció szerint az obesitas olyan komplex multifaktoriális kórkép, ami túlzott zsírszövet-szaporulathoz vezet és az egészséget veszélyezteti (1). A WHO adatai szerint az európai régióban az obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²) és a túlsúly (BMI=25-29,9 kg/m²) együttesen a felnőtt lakosság közel 60%-át érinti (1). Az Eurostat adatai szerint hazánkban az obesitas felnőttekben észlelt prevalenciája lényegesen meghaladja az Európai Unió átlagát (23,9 vs. 16%). A tagállamok közül az obesitas gyakoriságát tekintve csak Málta előzi meg Magyarországot. A probléma további súlyosbodását vetíti előre, hogy az elmúlt 10 évben a WHO európai régiójában egyetlen tagországnak sem sikerült megállítani az obesitas járványszerű terjedését (1). Az elhízás a cardiovascularis megbetegedések széles skálájával szoros összefüggést mutat, beleértve a hypertóniát, coronariabetegséget, szívelégtelenséget, cerebrovascularis betegségeket, pitvarfibrillációt, kamrai ritmuszavarokat és a hirtelen szívhalált is (139). Az obesitas

mindemellett gyakran eredményez obesitas-hypoventilációs szindrómát és obstructív alvási apnoet is, amelyek szintén negatívan hatnak a cardiovascularis rendszer működésére (140). Az AGHD-hoz hasonlóan obesitas esetében is a konvencionális cardiovascularis rizikótényezők, mint a hypertonia, dyslipidaemia, inzulinrezisztencia jelenléte mellett, újonnan felismert kockázati tényezők, például kismértékű gyulladás, prothromboticus állapot, endotheldiszfunkció fennállása is megfigyelhető, amelyek együttesen eredményezik a cardiovascularis események magasabb kockázatát (4,141). Az elmúlt évtizedek tudományos eredményei alapján az obesitas és az obesitas társbetegségeinek kialakulásában – a genetikai, környezeti és életmóddal összefüggő tényezők mellett – a zsírszövet által termelt adipokinek, májban szintetizálódó hepatokinek és a vázizom eredetű myokinek komplex szabályozó szerepe is jelentős lehet (142). Az összefoglaló néven organokineként ismert biológiailag aktív anyagok autokrin, parakrin és endokrin hatásai révén befolyásolják a szervezet energia-homeosztázisát, valamint azokat a folyamatokat, beleértve a krónikus gyulladást, inzulinrezisztenciát és az oxidatív stresszt is, amelyeknek komoly szerepük van az obesitas okozta metabolikus és cardiovascularis rendellenességek kialakulásában (142,143).

2.3.2. Kardiometabolikus kockázati tényezők obesitas esetén

2.3.2.1. Hypertonia

Számos tanulmány alátámasztotta, hogy a testsúly és a vérnyomás közötti igen szoros kapcsolat van (144). A Framingham tanulmányban az újonnan felismert esszenciális hypertoniás esetek 70%-a túlsúllyal volt összefüggésbe hozható (145). Egy nagy elemszámú vizsgálatban a hypertoniás betegek 43,7%-a, míg a normális vérnyomással bíró egyéneknek csupán 10,6%-a volt elhízott (144). Egy másik vizsgálatban pedig lineáris kapcsolatot találtak a testsúly és a vérnyomás között, amely szerint a testsúly 5%-os emelkedése, 20-30%-kal fokozza a magasvérnyomás-betegség kockázatát (146). Az obesitas következtében kialakuló hypertonia mögött számos lehetséges mechanizmus felmerült. Rahmouni és mtsai a szimpatikus idegrendszer túlzott aktivitására hívták fel a figyelmet, amelynek kialakulása az emelkedett leptin, angiotenzin II, inzulin és szabadzsírsav koncentrációra vezethető vissza (147). Az obesitas során a vesék szerkezeti és működésbeli eltéréseit is megfigyelték, amelyek közül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer fokozott aktivitása, fokozott só- és vízvisszatartás szintén hozzájárul az artériás vérnyomás emelkedéséhez, de a vesék zsírszövet általi kompressziójának a szerepe sem zárható ki (148). Mindezek mellett a csökkent NO-

szintézis és a kisfokú gyulladás okozta endotheldiszfunkció valamint a fokozott PAI-1 és tromboxán A2 koncentrációk is eredményezhetik a perifériás érellenállás fokozódását (149).

2.3.2.2. Inzulinrezisztencia és cukorbetegség

A cukorbetegség jelenleg a népesség csaknem 10,5%-át érintő megbetegedés, amelynek több mint 90%-át a 2-es típusú diabetes mellitus teszi ki (150). A cukorbetegség előfordulásában megfigyelhető exponenciális növekedés egyik nyilvánvaló mozgatója nem más, mint az elhízás. Bár a kapcsolat nyilvánvalónak tűnik, az elhízást, inzulinrezisztenciát és a cukorbetegséget összekötő mechanizmusok továbbra is csak részben tisztázottak (151). Az inzulinrezisztencia kezdetétől a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásáig tartó folyamat tulajdonképpen három fázisra osztható. Az első egy hosszú kompenzált fázis, amelyet a pancreas β -sejtjeinek megnövekedett száma és fokozott inzulinszekréciója jellemez. Az ezt követő fázisban a β -sejtek már képtelenek a teljes kompenzációra, ezért az éhomi és/vagy a posztprandiális vércukorszintek élettani tartományban tartása már aligha lehetséges. A harmadik fázisban a kompenzáció kimerül és a vércukor gyors emelkedése figyelhető meg, amelynek eredményeként a prediabetesből manifeszt cukorbetegség fejlődik ki (152).

Az obesitas következtében kifejlődő inzulinrezisztencia és 2-es típusú diabetes patogenezisében döntő szerepe van a zsírszövet szerkezetében és működésében végbemenő kóros változásoknak. Obesitas során a zsírsejtek megnagyobbodása, a zsírszövet tömegének növekedése és ezzel egyidejűleg csökkenő oxigénellátottsága diszfunkcionális zsírszövet kialakulását eredményezi (151). A diszfunkcionális zsírsejtek jelentős mennyiségű szabadzsírsavat, reaktív oxigéngyököket (ROS) és gyulladásos citokineket, többek között monocita kemotaktikus protein-1-et (MCP-1), $\text{TNF}\alpha$ -t, IL-6-ot és interleukin-1 bétát (IL-1 β) valamint leptint és rezisztint juttatnak a keringésbe (153,154). Az MCP-1 hatására kialakuló makrofáginfiltráció, a makrofágok által is szekretált proinflammatorikus citokinek és az antiinflammatorikus citokinek és adipokinek, mint az IL-10 (interleukin-10) és adiponektin csökkent szintézise elmélyíti az obesitast kísérő metabolikus gyulladást, az ún. metainflammatot (150,155). A fokozott szisztémás $\text{TNF}\alpha$ koncentráció aktiválja a nukleáris faktor κB -gátló kináz (IKK), mitogén aktiválta proteinkináz (p38 MAPK), c-Jun N-terminális kináz (JNK) és a proteinkináz C útvonalakat, amely az inzulin jelátvitelében fontos inzulinreceptor szubsztrát (IRS) foszforilációját károsítva a zsírszövetben, májban és izomszövetben egyaránt inzulinrezisztencia kialakulásához vezet (156).

A zsírszöveti lipid akkumuláció mellett az inzulinrezisztencia és cukorbetegség kifejlődésében az izomzatot és májat is érintő ektópiás zsírdepozíciónak is jelentős szerepe van,

amely a lipotoxicitásként ismert folyamat eredményeként toxikus lipideket pl. ceramidokat és diacilglicerolt szintetizál, ezzel tovább rontja a gyulladós folyamatot, valamint a β -sejtek apoptosishoz és endoplasmaticus reticulum (ER) stressz kialakulásához vezet (157,158).

Eukarióta sejtekben az ER elsődleges feladatai a fehérjék szintézise, szállítása és a Ca^{2+} - homeosztázis fenntartása. Az ER stressz eredményeként nem megfelelően hajtogatott (ún. unfolded) fehérjék szaporodnak fel, amelyek aktiválják az ER funkció helyreállítását célzó, UPR-nek (unfolded protein response, „selejt fehérjeválasz”) nevezett jelátviteli útvonalhálózatot, amely végsősoron a gyulladás fokozódásához, a β -sejtek dedifferenciációjához és apoptosishoz vezet (150,151). Az ER stressz és az UPR a tudomány jelenlegi állása szerint fontos szerepet tölt be a 2-es típusú diabetes, égést követően kialakuló inzulinrezisztencia és a stressz indukálta cukorbetegség patogenezisében is (159,160). Fontos megemlíteni, hogy obesitas esetében nem csupán az ER, hanem egyéb sejtorganellumok, így a mitochondriumok is károsodnak (160). A mitochondriumok sokféle funkciója között kiemelendő az energiaellátáshoz szükséges ATP biztosítása, valamint a káros szabad gyökök termelődése és az antioxidáns védelem közötti egyensúly fenntartása (161). Túlzott táplálékfelvétel hatására mitochondrialis diszfunkció alakulhat ki, amely ROS képződéshez vezetve fokozott oxidatív stresszt eredményezhet. Végül az emelkedett vércukorszint olyan kóros változásokat indít el a β -sejtekben, amelyek károsítják a mitochondrialis anyagcserét, csökkentik az ATP-termelést, és hozzájárulhatnak a β -sejtek progresszív károsodásához (161).

A metabolikus megbetegedések, így az inzulinrezisztencia és a cukorbetegség kialakulása és a bélmikrobiom között számos vizsgálat eredménye alapján szoros kapcsolat van (150). Vizsgálatok során megerősítették, hogy az elhízott és normál testsúlyú egyének baktériumflórája jelentősen eltér egymástól (162). Ez az eltérés a bélfal permeabilitásának a fokozódásával jár, amely miatt a lipopoliszacharidok (endotoxinok) abszorpciója fokozódik, amelyek aktiválják a Toll-like receptor-4-et és 3-at (TLR-4-et és TLR-3) (162,163). A TLR-4 aktiválja a nukleáris faktor – kappa B (NF- κ B) útvonalat, amely proinflammatorikus citokinek fokozott szekrécióját és az inzulinjelátvitel zavarát idézi elő (164,165). Egereken végzett preklinikai vizsgálatok során a lipopoliszacharidok krónikus infundálása cukorbetegség kialakulásához vezetett (166). A bakteriális DNS keringésben való jelenléte és a cukorbetegség kockázata közötti kapcsolatot pedig humán vizsgálatokban is megerősítették, amely alapján feltételezhető, hogy obesitas esetén a fokozott intestinalis permeabilitásnak és a bélnyálkahártya csökkent barrier funkciójának szerepe lehet a cukorbetegség kialakulásában (150,167).

2.3.2.3. Atherogen dyslipidaemia és atherosclerosis

Obesitas esetében jellemzően dyslipidaemia is megfigyelhető, amely típusos esetben emelkedett triglicerid, csökkent HDL-C szintekkel, HDL diszfunkcióval, valamint normális vagy kissé emelkedett LDL-C és emelkedett kicsi denz LDL szintekkel jellemezhető. Az atherosclerosis szempontjából legjelentősebb a kicsi denz LDL emelkedése, amely kifejezetten hajlamos az oxidációra, és az atherogenitását tovább fokozva igen lassan metabolizálódik (168). Az elmúlt évtizedek kutatásai egyértelműen rámutattak, hogy a korábban lipidtárolási betegségeknek tartott obesitas és atherosclerosis patofiziológiai szempontból hasonló kórképek (169). Jelen tudásunk szerint ugyanis a krónikus gyulladásnak mindkét kórkép kialakulásában és lefolyásában kiemelt szerepe van (170,171). Visceralis obesitas esetében a zsírszövet által termelt adipokinek hozzájárulnak az inzulinrezisztencia, endotheldiszfunkció, hypercoagulabilitas kifejlődéséhez, amellyel tovább súlyosbítják az atheroscleroticus folyamatokat (169,172). A komplex, egymást erősítő kórfolyamatok eredményeként az atherosclerosis elhízott betegekben normál testsúlyúakhoz képest korábban kialakul, és gyorsabban progrediál (173-175). Magasabb BMI esetében az atheroscleroticus érelváltozások szintén gyakoribbak és előrehaladottabbak mint normál súlyú egyéneknél (176). A visceralis elhízást a coronaria plakkok fokozott vulnérabilitásával is összefüggésbe hozták, és ismert coronariabetegség esetében a visceralis elhízás a mortalitást fokozó tényezőnek bizonyult (174,177). A coronariasclerosis kialakulásában a visceralis elhízás mellett az epicardialis és pericardialis zsírszövet felhalmozódásának is szerepe lehet (4). Az obesitas atheroscleroticus eseményekre gyakorolt hatását jól szemléltetik azok a vizsgálatok, amelyek szerint 10 kg-os testsúlygyarapodás 12%-kal fokozza a coronariabetegség kockázatát, továbbá a testtömegindex élettani érték feletti 1 kg/m²-es emelkedése az ischaemiás stroke rizikóját 4%-kal a vérzéses stroke rizikóját pedig 6%-kal emeli (139).

2.3.2.4. Prothromboticus állapot

Az obesitas mind az artériás thrombosis mind pedig a vénás thromboembolia (VTE) igen jelentős rizikófaktora (178). A VTE incidenciája szoros összefüggést mutat az epicardialis zsírszövet vastagságával és a haskörfogat alapján definiált visceralis elhízással (179,180). Az ektópiás zsírszöveti akkumuláció mellett a VTE fokozott kockázatához hozzájárul a krónikus gyulladás, és thrombin képződés, a prothromboticus molekulák, mint például a PAI-1, szöveti faktor és a VII-es faktor fokozott jelenléte, csökkent fibrinolyticus aktivitás és a thrombocyták fokozott aktivitása is (4,178,181). A különféle terápiás modalitások, beleértve a diétát,

testmozgást és a bariátriai műtéteket is igazoltan csökkentik a prothromboticus mediátorok szintjét, mérsékelik a krónikus gyulladást és helyreállítják az élettani thrombocyta funkciót (178,182).

2.3.2.5. Szívelégtelenséghez vezető funkcionális és strukturális változások

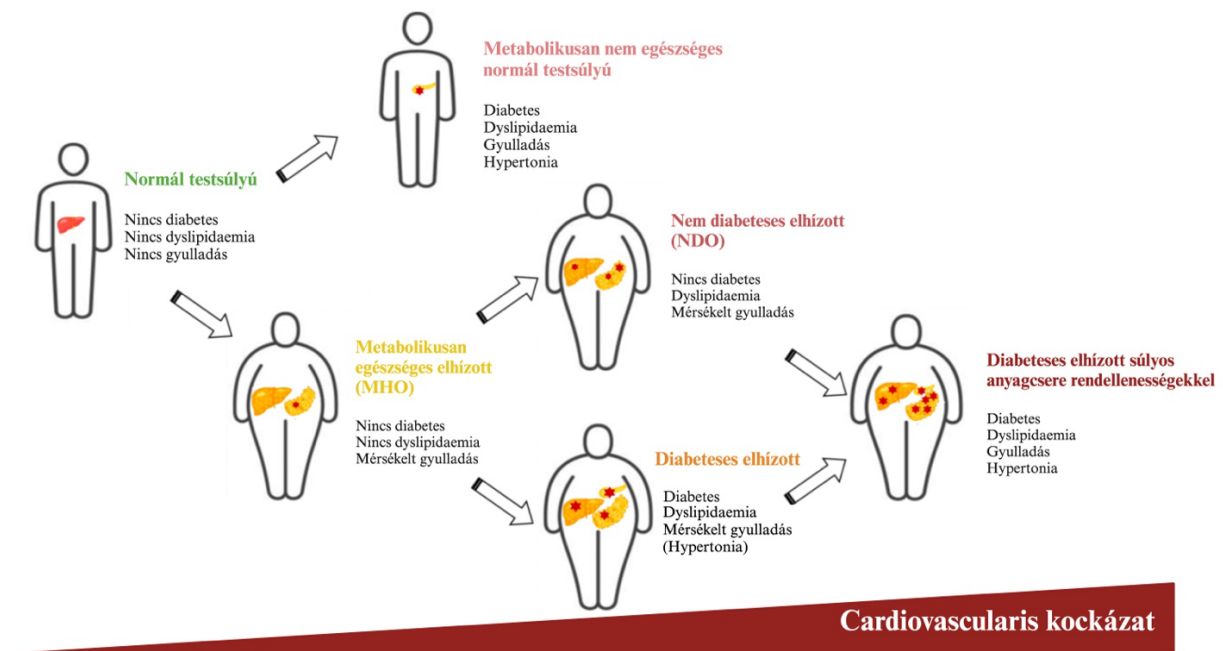
Az obesitas által előidézett hemodinamikai változások a cardiovascularis rendszert káros szerkezeti és működésbeli változásokra kényszerítik. A megnövekedett keringő vértérfogat, a szimpatikus túlsúly miatt emelkedő szívfrekvencia és fokozott perifériás rezisztencia a perctérfogat növekedését eredményezi (139). A keringő térfogat, perctérfogat és a falfeszülés növekedése miatt a bal kamra progresszív dilatatioja és hypertrophiája alakul ki, amelyek tartós fennállás esetén kezdetben dyastolés majd systolés diszfunkciót eredményeznek (139,183). A bal pitvar dilatatioja is gyakran megfigyelhető, amely a pitvarfibrilláció és ezzel együtt a szívelégtelenség és stroke kockázatát is fokozza (4). Az obesitashoz társuló cardiomyopathia (ún. „adipositas cordis”) kifejlődésében azonban az említett hemodinamikai változásokon felül egyéb tényezők, így a myocardium zsíros infiltrációja, fokozott fibrosis és csökkent vezetési sebesség is szerepet játszik, amelyek a szívelégtelenség mellett ritmuszavarok kialakulására is hajlamosítanak (184). Az ektópiás zsírdepozitumok szívizomsejtekre gyakorolt kompressziója, az adipocyták által termelt adipokinek toxikus hatása a szívizomsejtek diszfunkcióját és atrophiját okozzák (139,185).

Az obesitashoz társuló cardiomyopathia eredményeként minden elhízásban eltöltött két év 7%-kal fokozza a cardiovascularis mortalitás kockázatát (186). Elhízás esetén továbbá, normális testsúlyú egyénekhez viszonyítva a szívelégtelenség kb. 10 évvel korábban jelentkezik (4). A szív elektromos működését érintő változások, mint az ionsatornák átalakulása, vegetatív idegrendszeri diszfunkció hozzájárulnak a kamrai arrhythmiák gyakoribb megjelenéséhez, amely miatt a hirtelen szívhalál kockázata obesitas esetében manifeszt szívelégtelenség nélkül is kb. negyvenszeres (187).

2.3.3. Obesitas fenotípusok és kapcsolatuk a kardiometabolikus kockázattal

Az elhízás és a túlsúly fennállását a WHO klasszifikációja szerint a BMI alapján határozzuk meg. A magas BMI szoros összefüggést mutat a várható élettartam csökkenésével, amely a cukorbetegség, cardiovascularis betegségek, dyslipidaemia, hypertonia és többféle malignus betegség fokozott kockázatának tulajdonítható (188). Az egységes terminológia, valamint a BMI értéke és a kedvezőtlen egészségi állapot közötti lineáris összefüggés miatt a klinikai gyakorlatban fontos a BMI szerinti klasszifikáció, az egyén szintjén azonban a BMI

egészségi állapottal és kardiometabolikus kockázattal való kapcsolata meglehetősen laza (188). Mindez azt jelenti, hogy ugyanolyan BMI-vel rendelkező elhízott (és normál testsúlyú) egyének és csoportok esetében a kardiometabolikus kockázat jelentősen eltérő lehet (5. ábra) (189).



5. ábra Az obesitas különböző fenotípusai és kapcsolatuk a cardiovascularis kockázattal (142).

Az obesitas és a metabolikus szindróma gyakori együttes fennállása az elhízott betegek között egy olyan fenotípus megjelenését eredményezi, akik esetében a kardiometabolikus kockázat jelentősen fokozott (5). Az elhízott betegeknek ezen csoportját a szakirodalom gyakran metabolikusan nem egészséges elhízottként (metabolically unhealthy obese, MUO) definiálja, kutatócsoportunk azonban a fenotípus azonosítására, egységes definíció híján a nem diabeteses obesitas (NDO) elnevezést alkalmazza (142). Az elhízott betegeknek létezik ugyanakkor egy olyan fenotípusa is, amelyben nyilvánvaló cardiovascularis és anyagcsere szövődmények nem észlelhetők. Ezt az egészségesebbnek vélt fenotípust nevezik metabolikusan egészséges obesitasnak (metabolically healthy obesity, MHO) (188). A MHO klinikai relevanciáját ma gyakran megkérdőjelezzük, főként azért mert a metabolikus egészségnek nincs általánosan elfogadott, egységes definíciója (7). Rey-López és mtsai 2014-ben publikált közleményükben 30 olyan definíciót találtak, amelyet klinikai vizsgálatokban az MHO meghatározására alkalmaztak (190). Az MHO különböző kritériumai és definíciói között az egyetlen minden definícióban megjelenő elem, a 30 kg/m^2 feletti BMI volt, és attól függően,

hogy éppen melyik kritériumrendszert alkalmazták, az MHO prevalenciája az elhízottak körében 10-51% között változott (190). Az egységes kritériumrendszer hiányának következményeit jól szemlélteti, hogy a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III program résztvevőinek 40%-a volt MHO az National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) kritériumai alapján, egy szigorúbb kritériumrendszert alkalmazva azonban a bevont egyének csupán 20%-a tartozott az MHO csoportba (191,192). Függetlenül az alkalmazott definíciótól, megállapítható, hogy az MHO nem ritka állapot (193). A prevalencia nőknél magasabb, mint férfiaknál és az életkorral jelentősen csökken (194). Az elérhető tudományos eredmények alapján az MHO továbbá nem tekinthető stabil állapotnak és a kardiometabolikus kockázat szempontjából benignus állapotnak sem. Egy követéses vizsgálat során 10 év elteltével az eredendően MHO-ként definiált betegek 65%-a már nem felelt meg az MHO kritériumainak, más vizsgálatokban pedig kiderült, hogy a normál testsúlyú egyénekhez képest az MHO egyének esetében magasabb az atheroscleroticus szívbetegség, cerebrovascularis betegségek és a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulása is (7,195).

Az MHO koncepció klinikai alkalmazhatósága jelenleg igen vitatott. Tekintve azonban, hogy az obesitas népbetegség, a rendelkezésre álló erőforrások pedig világszerte végesek, a leghatékonyabb kezelési modalitások (pl. bariátriai kezelés) és az agresszív testsúlycsökkentési stratégiák esetében szükség lehet a legkedvezőtlenebb kardiometabolikus rizikóprofillal bíró betegek azonosítására, és az előnyben részesítésükre is (7). Az említett ellentmondások ismeretében azonban kérdéses, hogy a jelenleg alkalmazott kritériumrendszerek önmagukban alkalmasak-e a betegek kardiometabolikus kockázat szerinti elkülönítésére. Az elmúlt évtizedek kutatásai rámutattak, hogy bizonyos organokinek eltérő koncentrációt mutatnak az obesitas különböző fenotípusaiban. MHO esetében például az MUO betegekhez képest több vizsgálat során magasabb adiponektin és alacsonyabb progranulin és retinol-kötő fehérje-4 (RBP4) szinteket észleltek (7). Ezek alapján felmerülhet, hogy bizonyos organokinek koncentrációja, az organokinek jellegzetes mintázata, illetve más plazma biomarkerek meghatározása pontosíthatja, javíthatja a betegek kockázat alapú elkülönítését.

3. Célkitűzések

Munkánk során célul tűztük ki GH-szubsztitúcióban részesülő (GHS) és GH-szubsztitúcióban nem részesülő (GHN) AGHD betegekben és az illesztett egészséges kontrollcsoportban:

- az afamin szérumszintjének meghatározását,
- összefüggések feltárását az afamin szérumszintje és az antropometriai adatok, szénhidrátanyagcsere-, lipid- és testösszetétel paraméterek között.

Célul tűztük ki továbbá a GHS betegcsoportban:

- az afamin szérumszint, antropometriai adatok, szénhidrátanyagcsere-, lipid- és testösszetétel paraméterek meghatározását és összehasonlítását tartós GH-szubsztitúció mellett, kéthónapos GH-megvonást követően és egy hónappal a GH visszaindítása után,
- összefüggések feltárását az afamin szérumszint változása és az antropometriai adatok, szénhidrátanyagcsere-, lipid- és testösszetétel paraméterek változása között.

Nem diabeteses elhízott betegek (NDO), elhízott 2-es típusú cukorbeteg (T2DM) és az illesztett egészséges kontrollcsoportban célul tűztük ki:

- az afamin szérumszint meghatározását,
- összefüggések feltárását az afamin szérumszintje és az antropometriai adatok, szénhidrátanyagcsere- és a lipidparaméterek között, beleértve az LDL és HDL szubfrakciókat is,
- az RBP4 és a PAI-1 szérumszint meghatározását és összefüggések feltárását az afamin és az RBP4 és PAI-1 szérumszintek között.

4. Betegek és módszerek

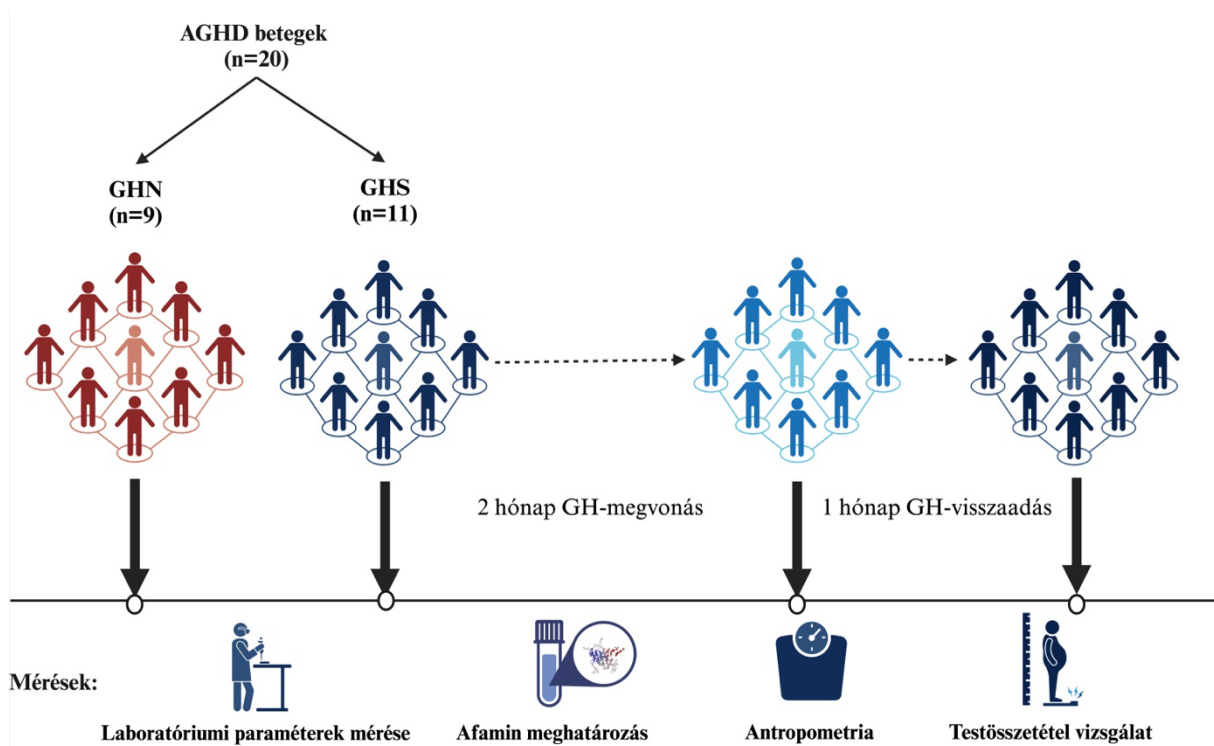
4.1. Vizsgálati populáció

4.1.1. AGHD betegek és kontrollszemélyek

Az első vizsgálatba 2021. május és 2023. május között összesen 20 AGHD beteget (11 GHS és 9 GHN beteget) valamint 37 kontrollszemélyt vontunk be. Minden AGHD beteg a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Endokrinológiai Járóbeteg Szakrendelésén gondozott betegek közül került bevonásra. Az egészséges kontrollcsoport tagjait az Országos Mentőszolgálat munkatársai közül választottuk ki. AGHD betegek esetében a diagnózis megerősítése inzulintolerancia teszt (ITT) elvégzésével történt. A vizsgálatba történő bevonás idejében minden GHS beteg legalább egy éve stabil GH-pótlásban részesült. A GHN betegek közül 2 beteg esetében a felmerülő kockázatok (tumor recidiva, progresszió kockázata) miatt nem indult GH-szubsztitúció, míg 7 beteg esetében a GH-szubsztitúciót legalább 2 évvel a bevonás előtt felfüggesztették mellékhatások miatt (n=2), vagy azért, mert a beteg nem tapasztalt pozitív hatásokat a kezelés alatt (n=5). A kizárási kritériumok közé tartozott az aktív malignus betegség, szívelégtelenség, veseelégtelenség, cirrhosis hepatis, terhesség, szoptatás, és a vizsgálati protokoll be nem tartása is. Minden bevont AGHD beteg esetében többszörös hypophysishormon-hiány, panhypopituitarismus állt fenn. Bevonáskor a betegek egyéb hormonhiányok miatti szubsztitúciós kezelése megfelelően beállított volt. A férfiak és nők aránya, az életkor és a CoGHD betegek aránya nem tért el szignifikánsan a GHS és GHN betegek között. A három csoport (GHN, GHS és kontrollcsoport) összehasonlításán alapuló keresztmetszeti vizsgálat mellett a GHS betegeket egy rövid időtartamú GH-megvonással járó prospektív vizsgálatba is bevontuk. A 11 GHS beteg esetében az első, tartós GH-pótlás mellett végzett laboratóriumi, antropometriai és testösszetétel vizsgálatokat követően a GH-pótlást 2 hónapra felfüggesztettük. A kéthónapos GH-megvonás időtartama alatt a többi hormonszubsztitúciós kezelésen és az egyéb társbetegségek kezelésén nem változtattunk. Két hónap GH-megvonást követően az említett vizsgálatokat ismét elvégeztük, majd a GH-szubsztitúciót az eredeti dózisban újraindítottuk. A GH visszaadását követően egy hónappal a vizsgálatokat a korábbi protokollnak megfelelően megismételtük. A kutatásba előzetes tájékoztatást követően minden résztvevő írásbeli beleegyezését adta. A vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően végeztük. A vizsgálati protokollt a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága előzetesen jóváhagyta (RKIB/IKEB 5576-2020). A GHS és GHN betegek főbb klinikai jellemzőit a **2. táblázat** foglalja össze, a vizsgálat folyamatát a **6. ábra** szemlélteti.

2. táblázat A vizsgálatba bevont AGHD betegek főbb klinikai jellemzői.		
	GHS betegek (n=11)	GHN betegek (n=9)
Férfi/nő	6/5	5/4
Átlagéletkor években (min-max)	43,18 (26-59)	42,22 (21-61)
Gyermekkori kezdetű betegség (n)	5	3
GH-szubsztitúció átlagos időtartama években (min-max)	18,73 (4-43)	
Átlagos GH dózis mg/d (min-max)	0,31 (0,1-0,6)	
Etiológia (n)		
Hormonálisan inaktív hypophysadenoma	1	2
Hormontermelő hypophysadenoma	1	1
Craniopharyngeoma	1	4
Empty sella	3	1
Idiopathiás	2	0
Egyéb*	3	1
Koponyaműtét (n)	4	8
Cranialis besugárzás (n)	2	1
Egyéb hypophysishormon-hiányok (n)		
TSH-hiány	11	9
ACTH-hiány	8	8
LH/FSH-hiány	7	8
ADH-hiány	5	3
Egyéb releváns társbetegségek (n)		
2-es típusú diabetes mellitus	2	2
1-es típusú diabetes mellitus	1	0
Hypertonia	1	1
Osteopenia	3	4
Rendszeresen szedett gyógyszerek (n)		
Bromocriptin	1	1
Béta-blokkoló	1	1
ARB	0	1
Sztatin	0	2
Fibrát	0	2
Ezetimib	2	2
Metformin	2	1
GLP-1-RA	0	1
SGLT2i	0	1
Inzulin	1	0
Orális antikoaguláns	2	0

*Sheehan-szindróma (n=1), ependymoma miatti műtét és besugárzás (n=1), astrocytoma (n=2). Rövidítések: ACTH: adrenocorticotrop hormon; ADH: antidiuretikus hormon; ARB: angiotenzin receptor blokkoló; FSH: folliculus stimuláló hormon; GH: növekedési hormon; GHN: GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegek; GHS: GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek; GLP-1-RA: glukagonszerű peptid-1 receptor agonista; LH: luteinizáló hormon; SGLT2i: nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló; TSH: thyroidea stimuláló hormon



6. ábra Az AGHD betegek vizsgálatának folyamatábrája. Rövidítések: AGHD: felnőttkori növekedéshormonhiány; GHN: GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegek; GHS: GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek.

4.1.2. NDO betegek, elhízott T2DM betegek és kontrollszemélyek

A második vizsgálatba összesen 106 nem diabeteses elhízott (NDO) és 62 elhízott 2-es típusú cukorbeteg (T2DM) vontunk be a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézetének Obezitológiai és Diabetológiai Szakrendeléséről. Az NDO és az elhízott T2DM betegcsoportokhoz nemben és korban is illesztett kontrollcsoportba 49 egészséges egyént választottunk be. Az elhízást $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ BMI szerint definiáltuk. A máj-, vese-, tüdő-, vagy gasztroenterológiai betegségben vagy további endokrin betegségben szenvedő egyéneket, továbbá az autoimmun betegségben, akut infekcióban vagy malignus betegségben szenvedő betegeket a vizsgálatból kizártuk. A kizárási kritériumok közé tartozott még a várandósság, szoptatás, dohányzás és a rendszeres alkoholfogyasztás is. A vizsgálatba valamennyi bevont személy szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően írásbeli beleegyezését adta. A vizsgálati protokollt a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága és az Egészségügyi Tudományos Tanács előzetesen jóváhagyta (regisztrációs szám: DE RKEB/IKÉB 5513B-2020 és IV/7989-1/2020/EKU).

4.2. Antropometriai mérések

Valamennyi vizsgálati személy esetében testsúly- és testmagasságmérés történt, amelyet kabát és cipő nélkül, könnyű ruházatban 0,1 cm és 0,1 kg pontossággal határoztunk meg a vizitek előtt. A betegek BMI-jét a kilogrammban mért testtömeg és a méterben mért testmagasság négyzetének hányadosával számoltuk ki. A betegek és kontrollszemélyek haskörfogatát is meghatároztuk kalibrált mérőszalaggal mérve, álló helyzetben a legalsó borda és a csípőcsont közötti távolság felénél mérve, 0,1 cm pontossággal.

4.3. Testösszetétel mérés AGHD betegek és a kontrollszemélyek esetében

AGHD betegek és a kontrollcsoport esetében testösszetételvizsgálatot végeztünk a bioimpedancia (BIA) elvén működő, multifrekvenciás InBody720 készülék (InBody720, InBody Co., LTD, Szöul, Dél-Korea) alkalmazásával. A vizsgálatokat a gyártó utasításainak megfelelően végeztük. A betegek a testösszetétel vizsgálatra könnyű ruházatban, 12 óras éhezést követően érkeztek. AGHD betegek esetében minden vizit alkalmával meghatároztuk a testzsírtömeget, testzsír százalékot, zsírintes testtömeget, vázizomtömeget, zsigeri zsír területet, teljes test-, extracelluláris-, és intracelluláris víztartalmat és a csontok ásványianyagtartalmát.

4.4. Vérvétel és laboratóriumi paraméterek mérése

A bevont betegektől és a kontrollszemélyektől 12 óras éhezést követően 12 ml vénás vért vettünk, amelyet Vacutainer® csövekbe (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) gyűjtöttünk. A szérum mintákat 10 percen át, 4 °C-on 3500 g-n centrifugáltuk. A levett mintákból a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében Cobas c600 típusú analizátorral (Roche Ltd, Mannheim, Németország) standard laboratóriumi módszerekkel meghatározták a rutin laboratóriumi paramétereket, beleértve a CRP, éhomi vércukor, C-peptid, HbA1C, becsült glomerulus filtrációs ráta (eGFR), glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT), triglicerid, összkoleszterin, LDL-C, HDL-C, thyroidea stimuláló hormon (TSH) és a tiroxin (T4) értékét. AGHD betegek esetében kortizol, tesztoszteron, és IGF-1 meghatározás is történt. A HOMA-IR-t az (éhomiai inzulin koncentráció × éhomi vércukor koncentráció)/22,5 (196) képlet segítségével számoltuk ki. További laboratóriumi mérésekre a mintákat 200 µl-es alikvotokban -70 °C-on tároltuk.

4.5. A szérum afamin koncentráció meghatározása

A szérum afamin koncentrációk meghatározása a kereskedelmi forgalomban kapható enzimhez kötött immunszorbens próba (ELISA) kit (katalógusszám: RD194428100R, BioVendor, Brno, Cseh Köztársaság) segítségével történt, a gyártó utasításainak megfelelően. Az intra assay variációs koefficiens (CV) <3,61% az inter assay CV pedig <3,4% volt. A mintákat 100-szoros hígításban használtuk.

4.6. Szérum RBP4 és PAI-1 meghatározás

A szérum RBP4 koncentrációkat ELISA (Human RBP4 Quantikine ELISA Kit, katalógusszám: DRB400, R&D Systems, Abingdon, UK) módszerrel határoztuk meg, a gyártó utasításai szerint, 5,7-8,1 %-os intra assay és 5,8-8,6%-os inter assay CV-vel. A mintákat 1000-szeres hígításban használtuk. A plazma PAI-1 szintek mérését a kereskedelmi forgalomban kapható DuoSet ELISA (katalógusszám: DY1786, R&D Systems, Abingdon, UK) kit alkalmazásával végeztük. A PAI-1 meghatározásokhoz hígítatlan mintát használtunk.

4.7. Szérum LDL szubfrakciók meghatározása

Az LDL szubfrakciók elválasztása Lipoprint gélelektroforézissel (Quantimetrix Corporation, Redondo Beach, CA, USA) történt a gyártó által megadott útmutató szerint. 25 µl mintát és 200 µl gél oldatot tartalmazó szudánfeketét poliakrilamid gélcsővekbe mértünk. A csöveket 30 percen át fotopolimerizáltuk, ezt követően 3 mA/cső áramerősséggel 64 percen át elektroforézis kádban futtattuk. Minden elektroforézis kád tartalmazott egy a Quantimetrix Corp. által biztosított liofilizált szérumot is, minőségellenőrzés céljából (Lipasure Serum Lipoprotein Control, Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA). A szubfrakciós sávokat ArtixScan M1 digitális szkennel (Microtec International Inc., CA, USA) segítségével szkenneltük és a Lipoware szoftverrel (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA) elemeztük.

A lipoprotein szubfrakciók méretük szerint válnak el a gélben a futtatás alatt. A nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (VLDL) sávja a felvitel helyén marad ($r_f=0$), míg a leggyorsabban mozgó frakció a HDL sávja ($r_f=1$). A két sáv között jól láthatóan elkülönülnek az IDL (Midband A, B, C) és LDL szubfrakciók (max. 7 sáv). A nagy LDL százalékos arányát (nagy LDL%) az LDL1 és LDL2 százalékanak az összeadásával, míg a kis LDL százalékos arányát (kis denz LDL%) az LDL3-LDL7 összeadásával határoztuk meg. Az LDL szubfrakciók koleszterin koncentrációját a szubfrakciók görbe alatti területének (AUC) és a koleszterin koncentrációnak a szorzataként számítottuk ki. Az intra assay CV a VLDL esetében 0,58-

7,28%, midbands esetében 3,85-11,14% az LDL esetében pedig 1,05-1,52% volt. Az inter assay CV a VLDL esetében 7,12-9,40%, midbands esetében 7,47-10,90 %, az LDL esetében pedig 1,26-1,57% volt.

4.8. Szérum HDL szubfrakciók meghatározása

Lipoprint rendszerrel (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA) a gyártó instrukciói szerint eljárva méretük alapján maximálisan 10 HDL szubfrakció különíthető el. 25 μ l mintát és 300 μ l gél oldatot tartalmazó szudánfeketét poliakrilamid gélcsővekbe mértünk. A csöveket 30 percen át fotopolimerizáltuk, ezt követően 54 percen át, 3 mA/cső áramerősség mellett elektroforézis kádban futtattuk.

A HDL szubfrakciók meghatározása során a VLDL+LDL és albumin sávok között megkülönböztetünk: nagy (HDL1- HDL3), közepes (HDL4-HDL7) és kis HDL szubfrakciót (HDL8-10). A HDL szubfrakciók koleszterin koncentrációját a minták teljes HDL-C koncentrációjának és a szubfrakciós sávok görbe alatti területének (AUC) a szorzataként kalkuláltuk. Az intra assay CV 0,90-1,47% az inter assay CV pedig 2,49-4,75% volt.

4.9. Statisztikai módszerek

Amennyiben azt egyéb módon nem jelöltük, az adatokat az átlag \pm szórás vagy a medián és az interkvartilis terjedelem (IQR1-IQR3) megadásával fejeztük ki. A statisztikai próbákat a Statistica 13.5.0.17 szoftver (TIBCO Software Inc., Tulsa, OK, USA) segítségével végeztük, az ábrák elkészítéséhez pedig a GraphPad Prism 9.4.1 (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA, USA) szoftvert használtuk. Az adatok normalitásának vizsgálatára a Kolmogorov-Smirnov és a Shapiro-Wilk tesztek alkalmaztuk. Nem normális eloszlású adatok esetén logaritmikus transzformációt végeztünk. A különböző csoportok közötti összehasonlításokhoz egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA) és Tukey posthoc tesztet végeztünk. GHS betegekben a GH-szubsztitúció elhagyásának és visszaindításának a hatásait összetartozó mintás (másnéven ismételt méréses) ANOVA és Tukey posthoc teszt alkalmazásával vizsgáltuk. Minden változó esetében Greenhouse-Geisser korrekciót alkalmaztunk. Amennyiben logaritmikus átalakítással sem sikerült elérnünk a normális eloszlást, úgy Kruskal-Wallis tesztet vagy Friedman tesztet végeztünk. A kategorikus változók közötti kapcsolatot Khí-négyzet próbával és Fischer-féle egzakt teszttel vizsgáltuk. A kiválasztott változók közötti kapcsolat feltárására Pearson és Spearman korrelációt végeztünk. Az eredményeket $p \leq 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

5. Eredmények

5.1. AGHD betegek vizsgálatának eredményei

5.1.1. Afamin szintek, antropometriai és laboratóriumi paraméterek

GHN betegek esetében a GHS betegcsoporthoz és a kontrollcsoporthoz viszonyítva szignifikánsan magasabb BMI-t ($p=0,04$ és $p=0,01$) tapasztaltunk, míg GHS betegek és a kontrollok esetében a BMI hasonlóan alakult (7. *ábra a*). A kontrollokhoz képest GHN betegekben a haskörfogat, a derék-csípő arány és a testzsír százalék szignifikánsan magasabb volt (7. *ábra b-d*).

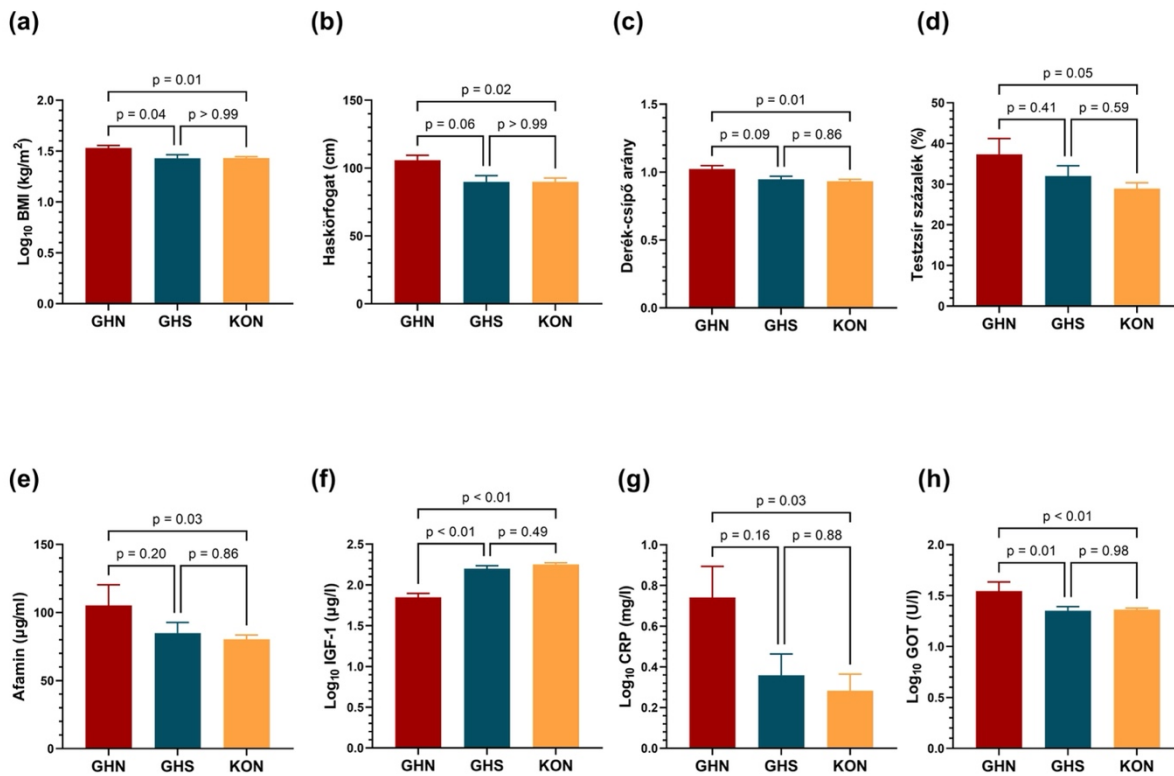
Az átlagos afamin koncentráció GHN betegek esetében 31%-kal magasabb volt, mint a kontrollokban ($p=0,03$), nem tapasztaltunk azonban szignifikáns különbséget a GHN és GHS betegek között (3. *táblázat*, 7. *ábra e*). GHN betegekben a szérum IGF-1 koncentráció mind a GHS, mind pedig a kontrollcsoporthoz képest alacsonyabb volt (3. *táblázat*, 7. *ábra f*). Az adekvát GH-szubsztitúció eredményeként az IGF-1 koncentrációja a GHS betegek és a kontrollok esetében nem tért el szignifikánsan (3. *táblázat*, 7. *ábra f*). A CRP szintje szintén magasabb volt GHN betegekben, mint a kontrollokban ($p=0,03$), a GHN és a GHS csoportok közötti különbség azonban nem volt statisztikailag szignifikáns (3. *táblázat*, 7. *ábra g*). A kontrollokhoz képest mind a GHN, mind a GHS csoport esetében magasabb inzulin ($p=0,03$ és $p=0,05$) és magasabb HOMA-IR értékeket ($p=0,05$ és $p=0,05$) tapasztaltunk. A GOT koncentrációja GHN betegekben mind a GHS betegeknél ($p=0,01$), mind pedig a kontrolloknál ($p<0,01$) szignifikánsan magasabbnak mutatkozott (3. *táblázat*, 7. *ábra h*). Az éhomi vércukor, HbA1C, eGFR, tiroxin, kortizol és a lipidparaméterek (triglicerid, összkoleszterin, HDL-C, LDL-C) nem tértek el jelentősen a három csoportban (3. *táblázat*).

3. táblázat Az AGHD betegek és a kontrollcsoport főbb antropometriai-, testösszetétel-, és laboratóriumi paramétereit.

	GHN (n=9)	GHS (n=11)	KON (n=37)	p-értékek
Férfi/nő (n)	5/4	6/5	17/20	ns
Életkor (év)	42,2±14,6	43,2±10,2	47,6±10,6	ns
Antropometria és testösszetétel				
Magasság (cm)	168,8±14,6	163,7±10,9	170,6±10,3	ns
Testsúly (kg)	91,4±25,8	76,2±27,0	80,9±19,4	ns
Testtömeg index (kg/m ²)	32,4 (28,8-39,6)*, #	27,8 (21,6-36,0)	27,1 (22,9-29,3)	0,04* 0,01#
Haskörfogat (cm)	105,8±10,9#	89,8±15,2	89,9±16,1	0,02#
Derék-csípő arány	1,02±0,08#	0,95±0,08	0,93±0,08	0,01#
Testzsír százalék (%)	37,3±11,6#	32,0±8,4	28,9±8,9	0,05#
Zsigeri zsír terület (cm ²)	153,5±28,5	130,5±51,6	127,8±53,0	ns
Laboratóriumi paraméterek				
Afamin (µg/ml)	105,2±45,2#	85,0±25,5	80,3±19,2	0,03#
IGF-1 (µg/l)	67,5 (53,6-96,5)*, #	162,0 (146,0-180,0)	185,2 (153,2-223,4)	<0,01* <0,01#
CRP (mg/l)	3,4 (2,7-12,2)#	2,1 (1,4-3,5)	1,6 (0,7-3,0)	0,03#
Vércukor (mmol/l)	4,8 (4,3-5,5)	5,0 (4,7-5,7) (n=10)	5,0 (4,7-5,3)	ns
C-peptid (pmol/l)	1253 (675-1710)	1096 (916-1410) (n=10)	1180 (798-1813)	ns
Inzulin (mU/l)	23,6 (9,9-56,5)#	19,9 (9,7-54,1) (n=10)§	14,9 (8,1-34,1)	0,03# 0,05§
HbA1C (%)	5,4 (5,2-5,9)	5,4 (5,2-6,5) (n=10)	5,4 (5,2-5,6)	ns
HOMA-IR	4,7 (2,1-12,3)#	4,5 (2,2-12,6) (n=10)§	2,7 (1,5-4,8)	0,05# 0,05§
eGFR (ml/1,73 m ²)	90,0 (83,5-90,0)	90,0 (78,0-90,0)	83 (73,0-90,0)	ns
GOT (U/l)	30,0 (22,0-68,5)*, #	25,0 (17,0-29,0)	22,5 (20,0-26,0)	0,01* <0,01#
Tiroxin (pmol/l)	15,7±4,4	16,9±4,9	15,4±2,1	ns

	GHN (n=9)	GHS (n=11)	KON (n=37)	p-értékek
Kortizol (nmol/l)	126,5 (49,9-267,7)	172,1 (57,4-332,8)	86,2 (63,0-115,1)	ns
Triglicerid (mmol/l)	2,3 (1,5-3,6)	1,7 (1,2-2,6)	1,7 (1,1-2,4)	ns
Összkoleszterin (mmol/l)	5,1±1,4	5,3±0,7	5,8±1,0	ns
HDL-C (mmol/l)	1,1±0,3	1,2±0,3	1,4±0,4	ns
LDL-C (mmol/l)	3,2±0,9	3,0±0,6	3,4±0,7	ns

Az adatokat az átlag ± szórás vagy nem normál eloszlású adatok esetén a medián és az interkvartilis terjedelem (IQR1-IQR3) megadásával fejeztük ki. A csoportok összehasonlítása egyszempontos ANOVA segítségével történt. A feltüntetett p-értékek a posthoc Tukey-teszt p-értékei, amelyeket azokban az esetben szerepeltettünk, ahol az ANOVA p-értéke $\leq 0,05$ volt. A csoportok közötti férfi/nő arány összehasonlítása Khí-négyzet próbával és Fischer-féle egzakt teszttel történt. A GHS csoportba bevont 1-es típusú diabeteses beteg paramétereit a szénhidrátanyagcsere-paraméterek elemzése során nem vettük figyelembe. Jelmagyarázat: * $p \leq 0,05$ a GHN és GHS betegcsoportok között. # $p \leq 0,05$ a GHN és a kontrollcsoport között. § $p \leq 0,05$ a GHS és a kontrollcsoport között. Rövidítések: AGHD: felnőttkori növekedéshormon-hiány; CRP: C-reaktív protein; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; GHN: GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegek; GHS: GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; HbA1C: Hemoglobin A1C; HDL-C: nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance; IGF-1: inzulinszerű növekedési faktor-1; KON: egészséges kontrollszemélyek; LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; ns: nem szignifikáns.



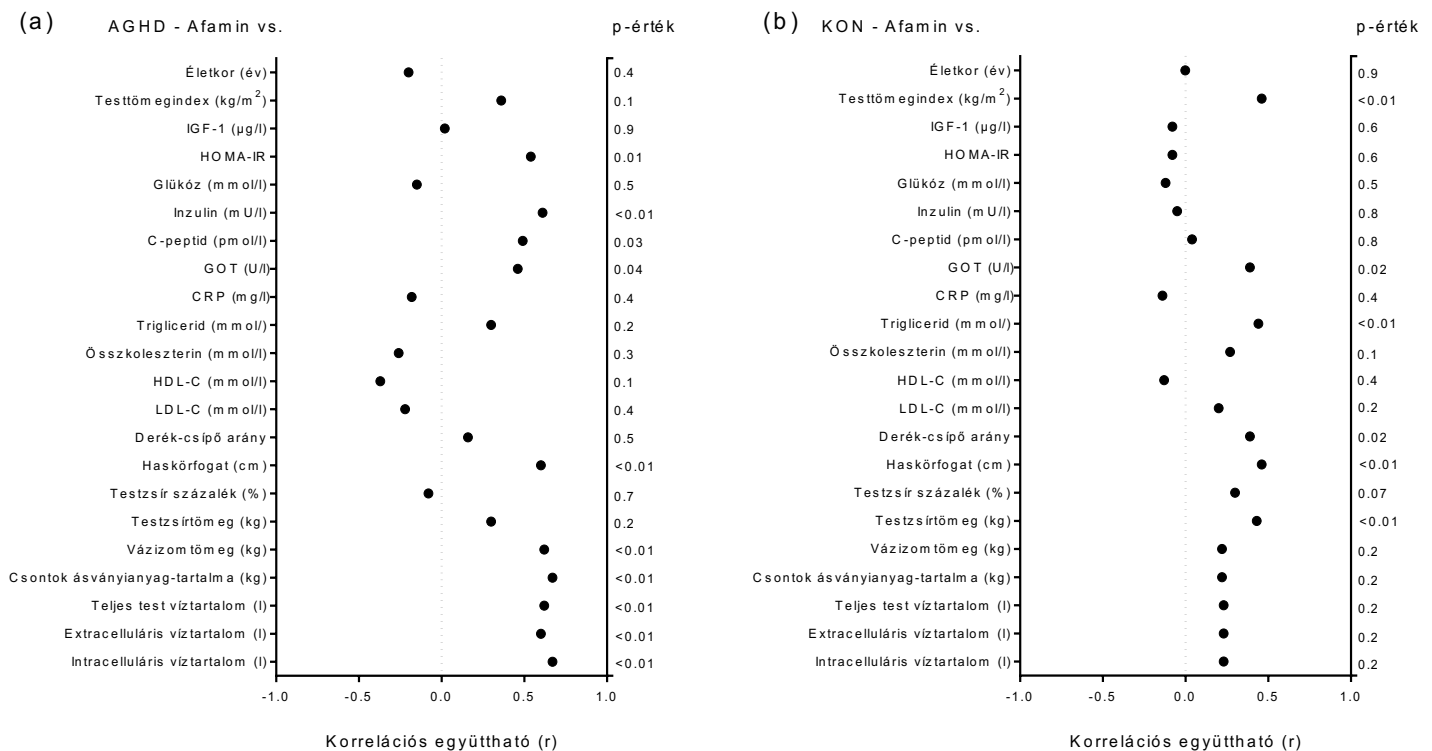
7. ábra A (a) BMI, (b) haskőrfogat, (c) derék-csípő arány, (d) testzsír százalék, (e) afamin koncentrációk, (f) szérumban IGF-1 szintek, (g) CRP és a (h) GOT összehasonlítása GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegek (GHN, bordó oszlopok, n=9), GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek (GHS, kék oszlopok, n=11) és az egészséges kontrollszemélyek között (KON, sárga oszlopok, n=37). Az összehasonlítást egyutas ANOVA segítségével végeztük. Az oszlopok az átlagot, a hibásávok pedig a SEM-et reprezentálják. A feltüntetett p-értékek a posthoc Tukey-teszt p-értékei. Rövidítések: BMI: testtömeg index; CRP: C-reaktív protein; GHN: GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegek; GHS: GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; IGF-1: inzulinseru növekedési factor-1; KON: egészséges kontrollszemélyek.

5.1.2. Az afamin koncentráció összefüggései

A szérumban afamin koncentrációja és az egyéb mért paraméterek közötti összefüggések vizsgálata során az alacsony elemszámra való tekintettel a kezelt (GHS) és kezeletlen (GHN) AGHD betegcsoportokat együtt, egy kohorszként vizsgáltuk.

AGHD betegekben erős pozitív korrelációt tapasztaltunk az afamin szérumban koncentrációja és a vázizomtömeg, csontok ásványianyag-tartalma, teljes test víztartalom, valamint az extracelluláris és intracelluláris víztartalom között ($p < 0,01$ minden említett korreláció esetében). Egészséges kontrollszemélyek esetében az afamin szérumban koncentrációja az említett testösszetétel paraméterek egyikével sem korrelált. AGHD esetében az afamin pozitívan korrelált a HOMA-IR ($p = 0,01$), inzulin ($p < 0,01$) és a C-peptid ($p = 0,03$) szintekkel, míg a kontrollok esetében az afamin egyik mért szénhidrátanyagcsere-

paraméterrel sem mutatott szignifikáns korrelációt. A kontrollcsoportban az afamin pozitív korrelációt mutatott a trigliceridszinttel ($p < 0,01$), BMI, derék-csípő arány és testzsírtömeg értékével, míg AGHD betegekben ezek az összefüggések nem voltak kimutathatók. Végül az afamin mind az AGHD betegek, mind a kontrollcsoport alanyai esetében pozitívan korrelált a GOT, ($p = 0,04$; $p = 0,02$) és a haskőrfogat ($p < 0,01$; $p < 0,01$) értékével. Az afamin és az IGF-1 között AGHD betegek és a kontrollcsoport esetében sem mutattunk ki szignifikáns korrelációt.



8. ábra Az afamin szérumkoncentráció és a főbb antropometriai, testösszetétel és laboratóriumi paraméterek közötti korrelációk **(a)** AGHD betegekben ($n=20$) és az **(b)** életkor, nem és testtömeg index szerint illesztett egészséges kontrollcsoportban (KON, $n=37$). Rövidítések: AGHD: felnőttkori növekedéshormon-hiány; CRP: C-reaktív protein; GOT: glutamát-oxalacetát-transzamináz; HDL-C: nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance; IGF-1: inzulinszerű növekedési faktor-1; KON: egészséges kontrollszemélyek; LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin.

5.1.3. A GH-megvonás és visszaindítás hatásai

GHS betegekben 2 hónapos GH-megvonás nem eredményezett szignifikáns változást az antropometriai paraméterekben, ideértve a testsúlyt, BMI-t, haskőrfogatot és a derék-csípő arányt is. Két hónap GH-megvonást követően a testzsír százalék kismértékben emelkedett (átlagos különbség: 1,73%, $p = 0,04$), és az egyhónapos visszaindítást követően sem tért vissza a kiindulási értékre (**4. táblázat**). A GH rövid megvonása szignifikáns csökkenést

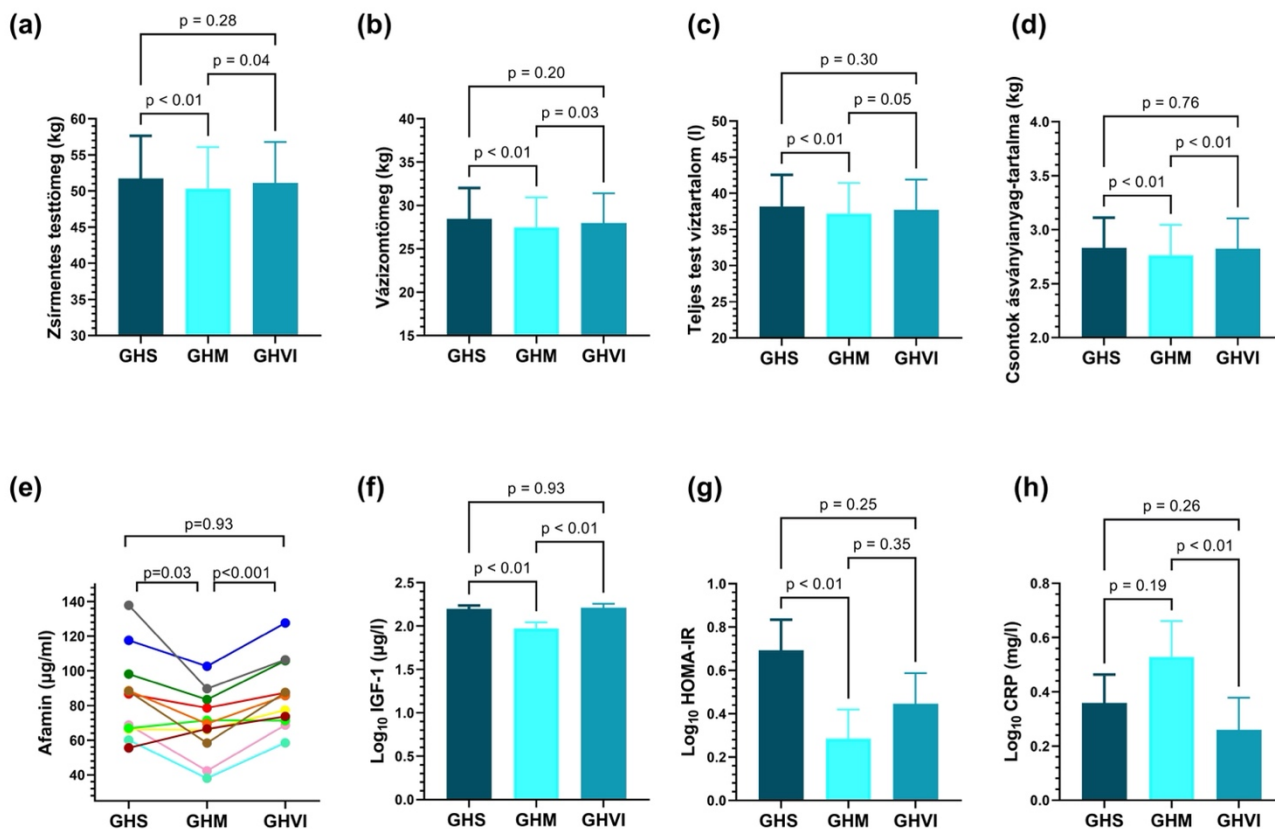
eredményezett a zsírintes testtömegben, vázizomtömegben, teljes test víztartalomban és a csontok ásványianyag tartalmában is, ezek az értékek azonban egyhónapos GH-visszaindítást követően csaknem teljesen visszatértek a kiindulási értékekre (**4. táblázat, 9. ábra a-d**). A testzsírtömeg, zsigeri zsírterület és az extracelluláris víztartalom nem változott a GH-megvonás hatására (**4. táblázat**). A szérumszintje IGF-1 koncentrációja, a vártnak megfelelően, GH-megvonást követően csökkent ($p < 0,01$), majd a GH-visszaindítást követően emelkedett ($p < 0,01$) (**9. ábra f**). Az afamin szérumszintje kéthónapos GH-megvonást követően szintén csökkent ($p = 0,03$), a GH-visszaindítást követően pedig a kiindulási értékre tért vissza (**9. ábra e**). A C-peptid, inzulin és HOMA-IR is csökkent a GH-megvonást követően, de az értékük egy hónappal a visszaindítást követően nem tért vissza az eredeti értékre (**4. táblázat, 9. ábra g**). A CRP GH-megvonást követő emelkedése nem volt szignifikáns, a visszaindítást követően azonban a CRP szignifikánsan csökkent ($p < 0,01$) (**4. táblázat, 9. ábra h**). A GOT, eGFR, tiroxin, kortizol, hematocrit, hemoglobin és a lipidparaméterek szignifikánsan nem változtak a prospektív vizsgálat során (**4. táblázat**). Az afamin változása (Δ afamin) (=GH-visszaindítást követően mért afamin – GH-megvonást követően mért afamin) pozitívan korrelált a HOMA-IR változásával (Δ HOMA-IR; $r = 0,80$; $p < 0,01$) és az inzulin változásával (Δ inzulin; $r = 0,71$; $p = 0,02$) is.

4. táblázat A GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek főbb antropometriai, testösszetétel és laboratóriumi paramétereinek hosszútávú GH-szubsztitúció (GHS) mellett, 2 hónapos GH-megvonást (GHM) és 1 hónapos GH-visszaindítást (GHVI) követően.

	GHS (n=11) (=Első vizsgálat)	GHM (n=11) (=Második vizsgálat)	GHVI (n=11) (=Harmadik vizsgálat)	p-értékek
Antropometria				
Testsúly (kg)	76,2±27,0	75,7±25,4	76,9±25,7	ns
Testtömeg index (kg/m ²)	25,6 (21,6-36,0)	25,3 (23,3-35,7)	25,7 (23,6-36,3)	ns
Haskörfogat (cm)	89,8±15,2	90,2±12,8	89,6±13,5	ns
Derék-csípő arány	0,95±0,08	0,95±0,07	0,95±0,07	ns
Testösszetétel				
Testzsír százalék (%)	32,0±8,4*	33,7±8,5	33,5±8,6	0,04*
Zsigeri zsírtérület (cm ²)	130,5±51,6	134,2±43,1	131,60±44,6	ns
Testzsírtömeg (kg)	24,5±11,1	25,4±10,4	25,8±11,0	ns
Zsírmentes testtömeg (kg)	51,8±19,6*	50,3±19,1 [#]	51,1±18,9	<0,01* 0,04 [#]
Vázizomtömeg (kg)	28,5±11,8*	27,5±11,5 [#]	28,0±11,3	<0,01* 0,03 [#]
Teljes test víztartalom (l)	38,2±14,5*	37,2±14,1	37,7±14,0	<0,01*
Intracelluláris víztartalom (l)	23,4±9,0*	22,6±8,8 [#]	23,0±8,7	<0,01* 0,03 [#]
Extracelluláris víztartalom (l)	14,8±5,5	14,6±5,3	14,7±5,3	ns
Csontok ásványianyag-tartalma (kg)	2,83±0,9*	2,76±0,9 [#]	2,82±0,9	<0,01* <0,01 [#]
Laboratóriumi paraméterek				
Afamin (µg/ml)	85,0±25,5*	69,7±19,1 [#]	86,4±20,1	0,03* <0,01 [#]
IGF-1 (µg/l)	162,0 (146,0-180,0)*	95,1 (67,4-141,7) [#]	164,3 (134,3-222,7)	<0,01* <0,01 [#]
CRP (mg/l)	2,1 (1,4-3,5)	3,6 (1,4-8,2) [#]	1,3 (1,2-4,0)	<0,01 [#]
Vércukor (mmol/l)	5,0 (4,7-5,7)	4,7 (4,0-5,2)	4,9 (4,4-5,1)	ns
C-peptid (pmol/l)	1096 (915-1410)* (n=10)	731 (424-1148) (n=10)	807 (532-1670) (n=10)	0,04*
Inzulin (mU/l)	19,9 (9,7-54,1)* (n=10)	11,1 (7,5-14,9) (n=10)	16,6 (6,1-22,3) (n=10)	0,01*
HbA1C (%)	5,4 (5,2-6,5) (n=10)	5,5 (5,1-6,2) (n=10)	5,5 (5,1-6,3) (n=10)	ns

	GHS (n=11) (=Első vizsgálat)	GHM (n=11) (=Második vizsgálat)	GHVI (n=11) (=Harmadik vizsgálat)	p-értékek
HOMA-IR	4,5 (2,2-12,6)* (n=10)	2,3 (1,4-3,4) (n=10)	3,8 (1,2-5,7) (n=10)	<0,01*
eGFR (ml/1.73 m ²)	90,0 (78,0-90,0)	90,0 (82,0-90,0)	90,0 (90,0-90,0)	ns
GOT (U/l)	25,0 (17,0-29,0)	20,0 (17,0-35,0)	21,0 (17,0-29,0)	ns
Tiroxin (pmol/l)	16,9±4,9	18,6±2,7	17,3±2,6	ns
Triglicerid (mmol/l)	1.7 (1.2- 2.6)	1.6 (1.1-2.2)	1.6 (1.2-1.8)	ns
Összkoleszterin (mmol/l)	5.3±0.7	4.9±0.9	5.3±0.8	ns
HDL-C (mmol/l)	1.2±0.3	1.5±0.3	1.4±0.2	ns
LDL-C (mmol/l)	3.0±0.6	3.1±0.9	3.1±0.6	ns
Hemoglobin (g/l)	155.6±12.4	149.7±12.0	149.1±10.0	ns
Hematocrit	0.46±0.04	0.45±0.03	0.45±0.03	ns

Az adatokat az átlag ± szórás vagy nem normál eloszlású adatok esetén a medián és az interkvartilis terjedelem (IQR1-IQR3) megadásával fejeztük ki. A különböző mérések során nyert adatok összehasonlítása összetartozó mintás ANOVA segítségével történt. A feltüntetett p-értékek a posthoc Tukey-teszt p-értékei, amelyeket abban az esetben szerepeltettünk, ha az ANOVA p-értéke ≤0,05 volt. Az 1-es típusú diabeteses beteg paramétereit a szénhidrátanyagcsere-paraméterek elemzése során nem vettük figyelembe. Jelmagyarázat: * p≤0,05 GHS és GHM között. # p≤0,05 GHM és GHVI között. Statisztikailag szignifikáns különbség GHS és GHVI között nem volt kimutatható. Rövidítések: AGHD: felnőttkori növekedéshormon-hiány; CRP: C-reaktív protein; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; GHM: GH-megvonás; GHS: GH-szubsztitúció; GHVI: GH-visszaindítás; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; HbA1C: Hemoglobin A1C; HDL-C: nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance; IGF-1: inzulinszerű növekedési faktor-1; LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; ns: nem szignifikáns



9. ábra A **(a)** zsírmentes testtömeg, **(b)** vázizomtömeg, **(c)** teljes test víztartalom, **(d)** csontok ásványianyag-tartalma, **(e)** egyéni afamin értékek, **(f)** szérumban IGF-1 szintek, **(g)** HOMA-IR **(h)** és CRP szintek alakulása tartós GH-szubsztitúció alatt (GHS, sötétkék oszlopok, n=11), kéthónapos GH-megvonást követően (GHM, világoskék oszlopok, n=11) és egyhónapos GH-visszaindítás után (GHVI, középkek oszlopok, n=11). Az adatok összehasonlítása összetartozó mintás ANOVA segítségével történt. Az oszlopok az átlagokat, a hibásávok pedig a SEM-eket reprezentálják. A feltüntetett p-értékek a posthoc Tukey-teszt p-értékei. Rövidítések: CRP: C-reaktív protein; GHM: GH-megvonás; GHS: GH-szubsztitúció; GHVI: GH-visszaindítás; HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance; IGF-1: inzulinszerű növekedési faktor-

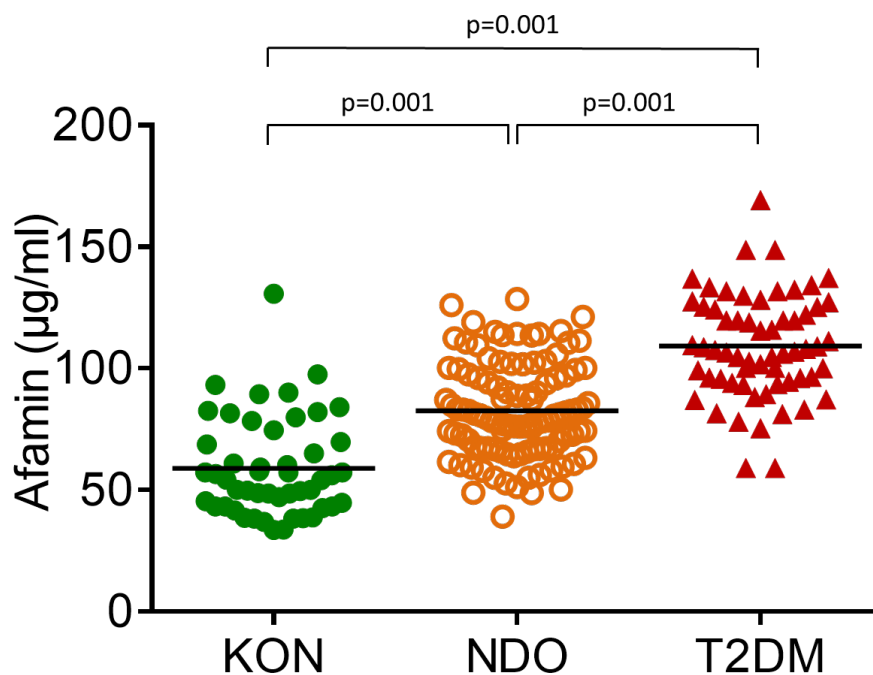
1

5.2. Elhízott betegek vizsgálatának eredményei

5.2.1. Afamin szintek, antropometriai és laboratóriumi paraméterek

Az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, mind az NDO, mind pedig az elhízott T2DM betegek esetében magasabb BMI-t, haskörfogatot, CRP-t, éhomi vércukor-, és inzulinszintet, trigliceridet, glutamát-piruvát alanin-aminotranszferáz (GPT) valamint gamma glutamil-transzferáz (GGT) szinteket észleltünk. Az éhomi vércukor, TSH és a triglicerid elhízott T2DM betegek esetében szignifikánsan magasabb volt, mint NDO betegekben. A HDL-C koncentráció az elhízott T2DM betegekben alacsonyabb volt, mint a kontrollokban (5.táblázat).

A kontrollokhoz viszonyítva az átlagos afamin szérumkoncentráció NDO betegekben 32,2%-kal magasabbnak bizonyult ($56\pm 20,3$ vs. $82,6\pm 19,7$ $\mu\text{g/ml}$; $p=0,001$), míg elhízott T2DM betegekben az egészségeseknél mért értéknek közel a duplája volt ($56\pm 20,3$ vs. $109,2\pm 21,4$ $\mu\text{g/ml}$, $p=0,001$). Az afamin koncentrációja emellett a két különböző obesitas fenotípust reprezentáló NDO és T2DM csoportban is szignifikánsan ($p=0,001$) eltért egymástól (10. ábra).



10. ábra Az afamin szérumkoncentrációja egészséges kontrollok (KON, n=49), nem diabeteses elhízott (NDO, n=106) és elhízott 2-es típusú diabeteses (T2DM, n=62) betegekben. A csoportok összehasonlítása egyszempontos ANOVA segítségével történt. A feltüntetett p-értékek a posthoc Tukey-teszt p-értékei. Jelmagyarázat: ● KON; ○ NDO; ▲ T2DM.

5. táblázat Az NDO betegek, elhízott T2DM betegek és egészséges kontrollszemélyek antropometriai adatai, laboratóriumi paramétereik és rendszeresen szedett gyógyszereik.

	KON (n = 49)	NDO (n = 106)	T2DM (n = 62)
Antropometria			
Férfi/nő (n)	13/36	23/83	22/40
Életkor (év)	43,2±9,1	44,3±12,5	47,6±7,7
Testtömeg index (kg/m ²)	24,7±2,8	42,6±8,1*	43,1±9,1 [§]
Haskőrfogat (cm)	85,2±12,3	123,7±17,4*	128,3±18,5 [§]
Rendszeresen szedett gyógyszerek			
Metformin (n, %)	0; 0	11; 10,4	45; 72,8
Inzulin (n, %)	0; 0	0; 0	14; 35,5
GLP-1-RA (n, %)	0; 0	0; 0	14; 35,5
Sztatin (n, %)	0; 0	12; 11,3	26; 41,9
ACEI/ARB (n, %)	1; 2	41; 38,7	28; 45,2
CCB (n, %)	1; 2	15; 14,2	14; 22,6
Diuretikum (n, %)	0; 0	22; 20,8	8; 12,9
Laboratóriumi paraméterek			
afamin (µg/ml)	56,0±20,3	82,6±19,7*	109,2±21,4 ^{§,#}
CRP (mg/l)	1,3 (0,6–2,5)	8,0 (3,4–15,7)*	6,8 (3,1–13,7) [§]
Vércukor (mmol/l)	4,8 (4,5–5,1)	5,2 (4,9–5,8)*	6,4 (5,5–10,5) ^{§,#}
HbA1C (%)	5,1±0,3	5,7±0,8*	7,2±1,7 ^{§,#}
Inzulin (mU/l)	10,9 (6,6–12,9) (n = 16)	15,0 (11,2–21,6)*	25,4 (14,1–31,5) (n = 16) [§]
eGFR (ml/1.73 m ²)	90,0 (90,0–90,0)	90,0 (90,0–90,0)	90,0 (90,0–90,0)
GOT (U/l)	19,0 (17,0–24,0)	20,0 (17,0–27,0)	25,0 (17,0–30,0)
GPT (U/l)	17,5 (13–25)	26,0 (18,0–35,0)*	28,0 (21,0–44,0) [§]
GGT (U/l)	19,0 (16,0–28,0)	28,5 (19,0–44,0)*	35,0 (25,0–53,0) [§]
TSH (mU/l)	1,7 (1,2–2,1)	2,0 (1,5–2,7)	2,3 (1,3–1,5) (n = 33) [#]
Triglicerid (mmol/l)	1,1 (0,9–1,5)	1,5 (1,1–1,9)*	1,7 (1,2–2,7) ^{§,#}
Összkoleszterin (mmol/l)	5,0±0,8	5,0±0,8	5,0±1,2
HDL-C (mmol/l)	1,5±0,4	1,3±0,3	1,2±0,3 [§]
LDL-C (mmol/l)	2,9±0,5	3,2±0,7	3±0,9

Az adatokat az átlag ± szórás vagy nem normál eloszlású adatok esetén a medián és az interkvartilis terjedelem (IQR1-IQR3) megadásával fejeztük ki. A csoportok összehasonlítása normál eloszlású adatok esetén egyszempontos ANOVA segítségével, nem normál eloszlású adatok esetén Kruskal-Wallis-próba segítségével történt. A csoportok közötti férfi/nő arány összehasonlítása Khí-négyzet próbával történt. Jelmagyarázat: * p≤0,05 a kontrollok és az NDO csoport között. § p≤0,05 a kontrollok és a T2DM csoport között. # p≤0,05 az NDO és a T2DM csoportok között. Rövidítések: ACEI: angiotenzin-konvertáló enzim gátló; ARB: angiotenzin receptor blokkoló; CCB: kalciumcsatorna blokkoló; CRP: C-reaktív protein; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; GGT: gamma glutamil-transzferáz; GLP-1-RA: glukagonszerű peptid-1 receptor agonista; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT: glutamát-piruvát alanin-aminotranszferáz; HbA1C: Hemoglobin A1C; HDL-C: nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; KON: egészséges kontrollszemélyek; LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; NDO: nem diabeteses obesitas; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus; TSH: thyroidea stimuláló hormon.

5.2.2. Lipoprotein szubfrakciók

Az LDL-szubfrakciók vizsgálata során a VLDL, nagy LDL és a kicsi denz LDL százalékos aránya NDO és elhízott T2DM betegekben a kontrollokhoz képest szignifikánsan magasabb volt (6. táblázat). Az átlagos LDL méret NDO és elhízott T2DM betegekben is alacsonyabb volt, mint a kontrollokban, emellett a T2DM és NDO csoportok között is különbözött. A szakirodalmi adatokkal összhangban NDO és elhízott T2DM betegekben eltolódást észleltünk a kisebb HDL-szubfrakciók felé, azaz a nagy HDL szubfrakciók mennyisége és százalékos aránya alacsonyabb, míg a kis HDL szubfrakciók százalékos aránya magasabb volt ezekben a csoportokban (6. táblázat, 11. ábra).

6. táblázat A lipoprotein szubfrakciók mennyisége és százalékos aránya.			
	KON (n = 49)	NDO (n = 106)	T2DM (n = 62)
VLDL (%)	17,69±3,2	19,9±4,1*	20,8±5,2 §
IDL (%)	26,6±6,3	25,3±4	24,6 ± 3,9
nagy LDL (%)	23,2±6,1	28±4,7*	26,9±5,4§
kicsi denz LDL (%)	0,6 (0–1,9)	1,15 (0–2,4)	1,65 (0–3,3)§
átlagos LDL méret (nm)	27,3 (27–27,4)	27,1 (26,9–27,3)*	26,9 (26,9–27,3)§,#
nagy HDL (%)	29±8,7	22,9±7*	18,9±6,5§,#
közepes HDL (%)	50,3±4,6	51,1±3,7	48,8±4,1
kicsi HDL (%)	20,7±6,3	26±6,8*	32,2±7,7§,#
VLDL (mmol/l)	0,89±0,19	1,0±0,24*	1,1±0,49§
IDL (mmol/l)	1,34±0,41	1,25±0,30	1,23±0,33
nagy LDL (mmol/l)	1,17±0,38	1,41±0,36*	1,33±0,41
kicsi denz LDL (mmol/l)	0,032 (0–0,093)	0,058 (0–0,13)	0,075 (0–0,185)
nagy HDL (mmol/l)	0,46±0,26	0,30±0,14*	0,24±0,12§
közepes HDL (mmol/l)	0,73±0,17	0,67±0,17	0,58±0,14§,#
kicsi HDL (mmol/l)	0,29±0,07	0,34±0,10*	0,37±0,10§

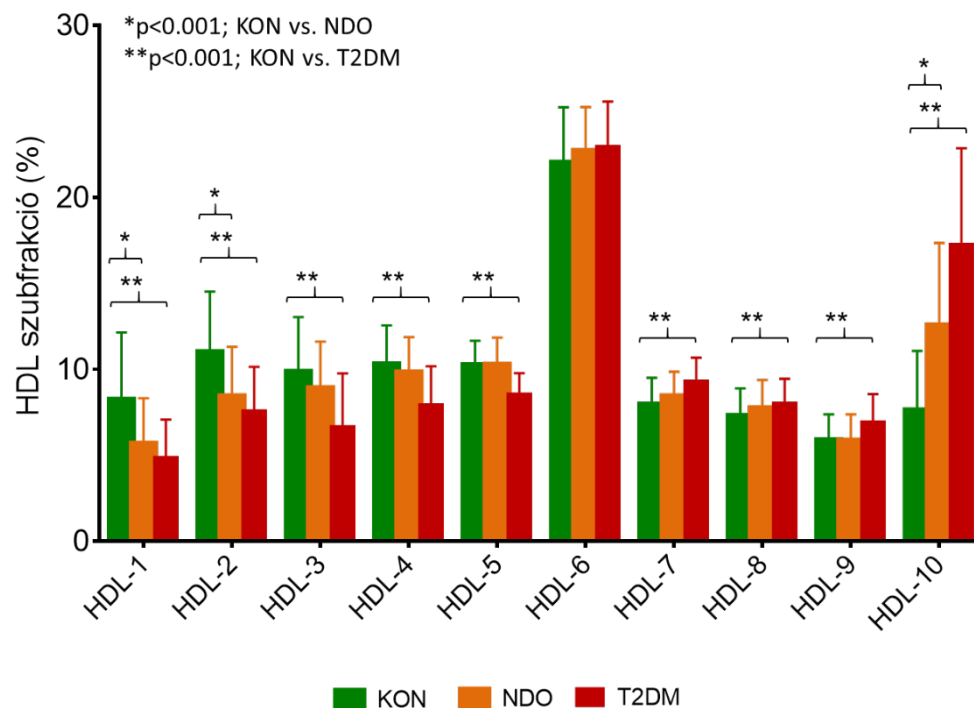
Az adatokat az átlag ± szórás vagy nem normál eloszlású adatok esetén a medián és az interkvartilis terjedelem (IQR1-IQR3) megadásával fejeztük ki. A csoportok összehasonlítása normál eloszlású adatok esetén egyszempontos ANOVA, egyéb esetben Kruskal-Wallis-próba segítségével történt. Jelmagyarázat: * p≤0,05 a kontrollok és az NDO csoport között. § p≤0,05 a kontrollok és a T2DM csoport között. # p≤0,05 az NDO és a T2DM csoportok között. Rövidítések: HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; IDL: közepes sűrűségű lipoprotein; KON: egészséges kontrollszemélyek; LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein; NDO: nem diabeteses obesitas; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus; VLDL: nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein.

5.2.3. Az afamin koncentráció összefüggései

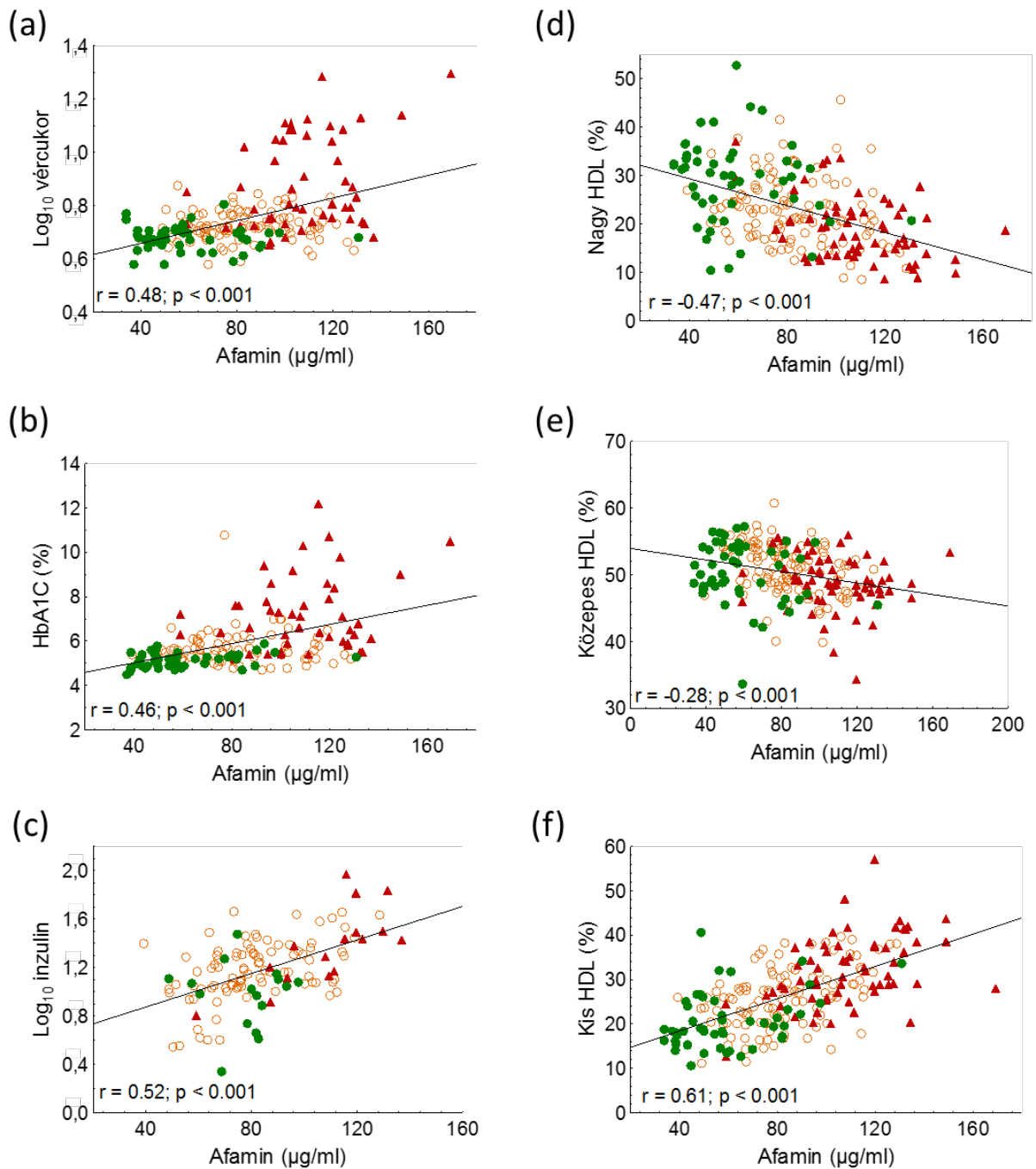
A teljes vizsgálati populációt tekintve az afamin szérumkoncentráció szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az életkorral (r=0,17; p=0,01), BMI-vel (r=0,39, p<0,001), és a haskőrfogattal (r=0,55; p<0,001). Az afamin továbbá pozitívan korrelált a vércukor, HbA1C és az éhomi inzulin értékekkel is (12. ábra a-c). Az IDL szubfrakció aránya és az átlagos LDL méret negatívan korrelált az afamin szintekkel (r=-0,29; p<0,001 és r=-0,29; p<0,001). Az

afamin és a nagy LDL aránya, valamint az afamin és a kicsi denz LDL aránya között pozitív korrelációt észleltünk ($r=0,38$; $p<0,001$ és $r=0,19$; $p<0,001$) a teljes vizsgálati populáció esetében. A VLDL szubfrakció aránya nem korrelált az afamin szintekkel.

A nagy és részben közepes HDL szubfrakciónak megfelelő szubfrakciók HDL-1-től HDL-5-ig a teljes vizsgálati populációban negatívan korreláltak az afamin koncentrációjával (7. táblázat, 12. ábra d, e). Ezzel ellentétben, a közepes és még inkább a kis HDL szubfrakciónak megfelelő HDL-7-10 szubfrakciók a teljes vizsgálati populációban pozitívan korreláltak az afamin szérumkoncentrációval (7. táblázat, 12. ábra f).



11. ábra A nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) szubfrakciók százalékos aránya egészséges kontrollszemélyekben (KON) (zöld oszlopok, $n=49$), nem diabéteses elhízott (NDO) betegekben (narancssárga oszlopok, $n=106$) és elhízott 2-es típusú cukorbetegben (T2DM) (piros oszlopok, $n=62$). Az adatokat átlag \pm szórás megadásával fejeztük ki. A három csoport összehasonlítása egyszempontos ANOVA segítségével történt. Jelmagyarázat: * $p<0,001$ kontrollok és NDO között. ** $p<0,001$ kontrollok és T2DM között.



12. ábra Korrelációk az afamin koncentráció és a **(a)** Log_{10} vércukor, **(b)** HbA1C, **(c)** Log_{10} inzulin, **(d)** a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) nagy szubfrakciójának (HDL-1-3) a százalékos aránya, **(e)** a HDL közepes szubfrakciójának (HDL-4-7) a százalékos aránya és a **(f)** HDL kis szubfrakciójának (HDL-8-10) a százalékos aránya között, egészséges kontrollszemélyekben (●), nem diabetikus elhízott betegekben (○) és elhízott 2-es típusú diabetéses (T2DM) betegekben (▲).

7. táblázat A szérumbafamin és a magas sűrűségű lipoprotein (HDL) szubfrakciók közötti korrelációk a teljes vizsgálati populációban (n=217).

Afamin vs.	korrelációs koefficiens (r)	p-érték
HDL-1 (%)	-0,404	<0,001
HDL-2 (%)	-0,298	<0,001
HDL-3 (%)	-0,462	<0,001
HDL-4 (%)	-0,491	<0,001
HDL-5 (%)	-0,521	<0,001
HDL-6 (%)	0,069	0,3
HDL-7 (%)	0,408	0,001
HDL-8 (%)	0,221	<0,001
HDL-9 (%)	0,391	<0,001
HDL-10 (%)	0,483	<0,001
Nagy HDL (%)	-0,47	<0,001
Közepes HDL (%)	-0,28	<0,001
Kis HDL (%)	0,61	<0,001

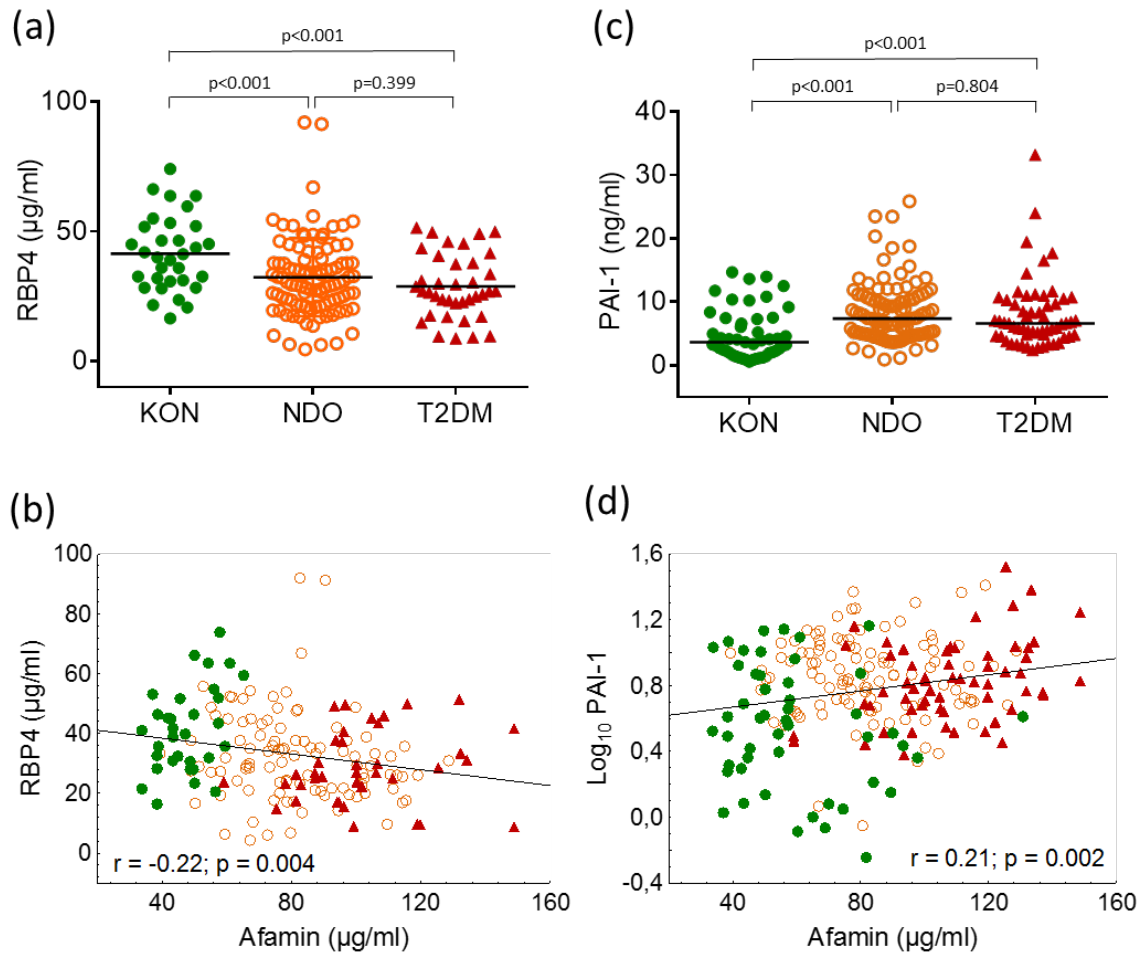
5.2.4. RBP4 és PAI-1 szintek és összefüggéseik az afaminnal

A kontrollokhoz viszonyítva a keringő RBP4 koncentráció szignifikánsan alacsonyabb volt NDO és elhízott T2DM betegekben (kontroll: $41,4 \pm 14,4$ $\mu\text{g/ml}$ vs. NDO: $32,3 \pm 15$ $\mu\text{g/ml}$ vs. T2DM: $28,8 \pm 12,3$ $\mu\text{g/ml}$; egyszempontos ANOVA $p < 0,001$) (**13. ábra a**). Az afamin és az RBP4 koncentráció között negatív korrelációt észleltünk ($r = -0,21$, $p = 0,004$) (**13. ábra b**). A plazma PAI-1 koncentráció szignifikánsan magasabb volt NDO és T2DM betegekben, mint a kontrollcsoportban (kontroll: $3,63$ ($1,99-7,29$) ng/ml vs. NDO: $7,37$ ($4,94-10,42$) ng/ml vs. T2DM: $6,62$ ($4,6-10,28$) ng/ml ; Kruskal-Wallis H teszt: $p < 0,001$) (**13. ábra c**). A plazma PAI-1 és az afamin a teljes vizsgálati populációt tekintve pozitívan korreláltak ($r = 0,21$; $p = 0,002$) (**13. ábra d**). Az NDO és T2DM csoportok esetében nem volt szignifikáns különbség az RBP4 ($p = 0,399$) és a PAI-1 ($p = 0,804$) koncentrációk között.

5.2.5. Az afamin prediktorai

Mivel az afamin és az antropometriai, laboratóriumi paraméterek között számos szignifikáns korrelációt észleltünk, az afamin legjobb prediktorainak a meghatározásához többszörös regressziós analízist is végeztünk. A modell magában foglalta az életkort, nemet, BMI-t, átlagos LDL méretet, éhomi vércukor értéket valamint a nagy, közepes és a kis HDL mennyiségét (mmol/l) is. Az analízis eredménye alapján az afamin független prediktorai voltak:

a BMI ($\beta=0,214$; $p<0,001$), éhomi vércukor ($\beta=0,291$; $p<0,001$), közepes HDL ($\beta= -0,36$; $p<0,001$) és a kis HDL mennyisége ($\beta=0,446$; $p<0,001$).



13. ábra A **(a)** retinokötő-kötő fehérje-4 (RBP4) szérumszintje a különböző vizsgálati csoportokban; **(b)** az afamin és az RBP4 közötti korreláció a teljes vizsgálati populációban; **(c)** a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) szérumszintje a különböző vizsgálati csoportokban és a **(d)** PAI-1 és az afamin közötti korreláció a teljes vizsgálati populációban. Az egészséges kontrolllok (KON, $n=49$), nem diabeteses elhízott (NDO, $n=106$) és elhízott 2-es típusú diabeteses (T2DM, $n=62$) betegcsoportok összehasonlítása RBP4 esetében egyszempontos ANOVA, PAI-1 esetében pedig Kruskal-Wallis-próba segítségével történt. Jelmagyarázat: ● KON; ○ NDO; ▲ T2DM.

5.3. Az új eredmények összefoglalása

AGHD betegekben:

1. GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegekben az afamin szérumkoncentrációja szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges kontrollszemélyekben, azonban a GH-szubsztitúcióban részesülő betegektől nem tért el szignifikánsan.
2. A teljes AGHD betegcsoport esetében az afamin pozitívan korrelált a vázizomtömeggel, teljes test-, extracelluláris és intracelluláris víztartalommal, a csontok ásványianyag-tartalmával továbbá a haskörfogattal, HOMA-IR értékével, inzulin, C-peptid és GOT szintekkel is.
3. Az egészséges kontrollszemélyek esetében az afamin pozitívan korrelált a BMI-vel, derék-csípő aránnyal, haskörfogattal és a testzsírtömeggel, továbbá a GOT és a triglicerid szintekkel.
4. Kéthónapos GH-megvonás hatására a vázizomtömeg, teljes test víztartalom, intracelluláris víztartalom és a csontok ásványianyag-tartalma szignifikánsan csökkent, ezek a változások azonban az egyhónapos GH-visszaindítást követően reverzibilisnek bizonyultak.
5. Az afamin koncentráció kéthónapos GH-megvonást követően szignifikánsan csökkent, az egyhónapos GH-visszaindítás után pedig szignifikánsan emelkedett.
6. GH-megvonás majd visszaindítás során a Δ afamin erős pozitív korrelációt mutatott a Δ HOMA-IR értékével és a Δ inzulinnal.

NDO betegekben, elhízott T2DM betegekben és a kontrollcsoportban:

7. Elhízott T2DM betegekben az afamin szérumkoncentrációja az egészséges kontrollszemélyekhez képest és az NDO betegekhez képest is szignifikánsan magasabb volt.
8. A teljes vizsgálati populációban az IDL szubfrakció aránya és az átlagos LDL méret negatívan, míg a nagy és a kis, denz LDL szubfrakció aránya pozitívan korrelált az afamin koncentrációjával.
9. A teljes vizsgálati populációban a HDL-1-5 szubfrakciók negatívan, míg a HDL-7-HDL-10 szubfrakciók pozitívan korreláltak az afamin koncentrációval.
10. A teljes vizsgálati populációban az RBP4 negatívan, a PAI-1 pedig pozitívan korrelált az afamin koncentrációval.

6. Megbeszélés

Az AGHD betegeken végzett keresztmetszeti vizsgálatunk során igazoltuk, hogy GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegeknél (GHN) az egészséges kontrollokhoz viszonyítva 31%-kal magasabb afamin koncentráció észlelhető. Korábban ugyan publikálták, hogy az afamin meghatározás egészséges atléták esetében alkalmas lehet a GH alkalmazásának a felismerésére (197), legjobb tudásunk szerint a mi tanulmányunk az első, amely az afamin szerepét vizsgálja AGHD betegeknél.

Bár az afamin fiziológiai szerepével kapcsolatos ismereteink korlátozottak, számos tanulmányban igazolták az afamin metabolikus szindrómával (52), 2-es típusú cukorbetegséggel (55), inzulinrezisztenciával (10,32) és az NAFLD-vel (63) való szoros kapcsolatát. Egy nagy elemszámú vizsgálat eredményei szerint az afamin szérumkoncentráció 10 mg/dl-es emelkedése a metabolikus szindróma elemeinek a számát 19 %-kal emeli (52). Említésre méltó, hogy vizsgálatunkban GHN betegeknél az átlagos afamin koncentráció az elhízott T2DM betegekéhez hasonlóan alakult (105,2 vs. 109,2 $\mu\text{g/ml}$), amely utalhat a GHN betegeknél fennálló anyagcserekárosodás súlyosságára is. A GHN betegeknél észlelt magasabb BMI, haskörfogat, derék-csípő arány és testzsír százalék elviekben magyarázhatja a magasabb afamin koncentrációt, azonban AGHD betegeknél az említett paraméterek közül az afamin csak a haskörfogattal mutatott pozitív korrelációt.

A májkárosodás jól ismert biomarkere, a GOT (198), szintén emelkedett volt GHN betegeknél, és korábbi tanulmányok eredményeivel összhangban pozitívan korrelált az afamin szinttel (59,62,63). Egy korábbi nagyobb elemszámú vizsgálatban szintén magasabb GOT értékeket (39.3 ± 28.4 IU/l) észleltek GHN betegeknél (136). Ezt az eredményt magyarázhatja, hogy GHN betegeknél lényegesen nagyobb arányban észleltek NAFLD-t, mint a kontrollokban (77 vs. 12 %; $p < 0,001$) (136). Szakirodalmi adatok alapján az afamin szérumkoncentrációja szorosan összefügg a máj zsírtartalmával, és képes előre jelezni az NAFLD kialakulását is (63). Irodalmi adatok (136,199,200) alapján észszerű feltételezésnek tűnik, hogy a vizsgálatunkban a GHN betegeknél észlelt magasabb GOT és afamin szintek az NAFLD magasabb előfordulását jelezhetik, azonban tekintve, hogy kutatásunkban az NAFLD fennállását nem vizsgáltuk, ezt a feltételezésünket alátámasztani jelenleg nem tudjuk.

AGHD betegeknél az afamin szintje számos testösszetétel paraméterrel, így a vázizomtömeggel, a csontok ásványianyag-tartalmával, az intracelluláris és a teljes test víztartalommal mutatott szignifikáns pozitív korrelációt. Megjegyzendő, hogy egészséges kontrollszemélyek esetében egyik említett paraméter sem korrelált az afamin szinttel. Ez idáig

mindössze két vizsgálat foglalkozott az afamin és a testösszetétel közötti összefüggésekkel, az egyik vizsgálatban nem találtak összefüggést a testösszetétellel elhízott és normál testsúlyú gravidákban (201), míg a másik vizsgálatban túlsúlyos és elhízott felnőttekben pozitív korrelációt észleltek az afamin koncentráció és a zsírmentes testtömeg között (59).

Tekintve, hogy az osteopenia és a fokozott csonttörési kockázat jól ismert szövődménye az AGHD-nak, a csontsűrűség és a csontok ásványianyag-tartalmának a rendszeres vizsgálata fontos része a betegek gondozásának (71,73). A klinikum a BIA-t a csontok ásványianyag-tartalmának a meghatározására – a módszer lehetséges limitációi miatt és kellő ismeretek híján – jelenleg nem alkalmazza. Egy nemrégiben végzett összehasonlító vizsgálatban ugyanakkor erős korrelációt észleltek ($r=0,83$) a kétspektrumú röntgenabszorpciometria és a BIA alapú mérés segítségével meghatározott ásványianyag-tartalom között (202). Vizsgálatunkban AGHD betegekben az afamin szérumkoncentrációja pozitívan korrelált ($r=0,67$; $p<0,01$) a csontok ásványianyag-tartalmával. Sajnálatos módon humán vizsgálatok nem történtek az afamin csont-anyagcserében betöltött szerepének a tisztázására, egy egérmodellen végzett vizsgálat eredményei alapján azonban az afamin a csontok fokozott átépülését (turnover) idézheti elő, és biomarkerként alkalmas lehet a felgyorsult csontfogyás és az osteoporoticus csonttörések előrejelzésében (19,20).

Korábban több inzulinrezisztenciával járó kórképben találtak összefüggést az afamin és a szénhidrátanyagcsere paraméterek között (52,55,59). Ezek eredményeivel összhangban, az afamin AGHD betegekben is jelentős pozitív korrelációt mutatott a HOMA-IR-rel, valamint az inzulin és a C-peptid szintekkel is. Bár a pontos mechanizmus nem tisztázott, az afamin és a szénhidrátanyagcsere paraméterek közötti szoros összefüggés, valamint az afamin gént fokozott mértékben expresszáló transzgenikus egereknél észlelt hyperglycaemia, arra utalnak, hogy az afaminnak szerepe lehet a 2-es típusú cukorbetegség patogenezisében (52,63). Ezt a hipotézist támogatva Shen és mtsai igazolták, hogy az afamin in vitro a glükóz-metabolizmus több kulcsfontosságú enzimének az expresszióját is képes szabályozni (54). Kezeletlen AGHD esetében a 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája fokozott, ami döntően a kedvezőtlen testösszetételnek tulajdonítható (119). Egy igen nagy elemszámú ($n=20,000$) vizsgálat eredményei alapján az afamin képes előre jelezni a 2-es típusú cukorbetegség kialakulását (55). Következésképpen a GHN betegek esetében észlelt magasabb HOMA-IR, inzulin és afamin értékek a 2-es típusú cukorbetegséggel iránti fokozottabb veszélyeztetettséget is jelezhetik.

Több korábbi klinikai vizsgálatban észleltek jelentős összefüggéseket az afamin és a lipidanyagcsere paraméterek között (32,52,55,58). Jelen vizsgálatunkban az afamin pozitívan

korrelált a triglicerid szintjével egészséges kontrollszemélyekben, de AGHD esetében nem találtunk szignifikáns korrelációt az afamin koncentrációja és a lipidparaméterek között.

Prospektív vizsgálatunkban a kéthónapos GH-megvonás nem eredményezett jelentős változásokat a standard antropometriai paraméterekben, de szignifikáns emelkedést észleltünk a testzsír százalékban, valamint csökkenést a zsírintes testtömeg, vázizomtömeg, teljes test víztartalom, intracelluláris víztartalom értékében és a csontok ásványianyag-tartalmában. A vizsgálatunkban észlelt változatlan BMI melletti jelentős testösszetétel változások megegyeznek más kutatók eredményeivel, és felhívják a figyelmet arra, hogy GH-szubsztitúció során a BMI követése nem elégséges, mert a vázizomtömegben és testzsírtömegben észlelt ellentétes irányú változásokat a BMI nem reflektálja (203). Más vizsgálatokkal ellentétben a GH-megvonás után nem észleltünk jelentős emelkedést a betegek testzsírtömegében, fontos különbség azonban, hogy azok a vizsgálatok, amelyekben a testzsírtömeg növekedését is detektálták, hosszabb GH-megvonást (3-18 hónap) alkalmaztak (204). Kohno és mtsai a mi eredményeinkhez hasonlóan magasabb testzsír százalékot észleltek kéthónapos GH-megvonást követően, ugyanakkor a mi vizsgálatunkkal ellentétben nem találtak jelentős csökkenést a zsírintes testtömegben (205). Meg kell említeni, hogy az eddigi vizsgálatok többségével ellentétben a mi vizsgálatunk azt is igazolja, hogy a kéthónapos GH-megvonás hatására kialakuló testösszetétel-változások többsége egyhónapos GH-visszaindítást követően már rendeződik. A korábbi vizsgálatokkal összhangban GH-megvonás során a mi eredményeink is egyértelműen igazolták az inzulinérzékenység javulását (206,207), ugyanakkor eltérően más kutatóktól nem észleltünk szignifikáns eltérést a lipidparaméterekben (206-208). A vártnak megfelelően, GH-megvonást követően az IGF-1 szint szignifikánsan csökkent, majd a visszaindítást követően a kiindulási értékre tért vissza. Mivel korábban rövid GH-megvonás esetében is tapasztalták a kardiometabolikus kockázati tényezők romlását (207), vizsgálatunkban GH-megvonást követően az afamin koncentráció emelkedésére számítottunk. Ezzel ellentétben azonban a GH-megvonás hatására az afamin szint az IGF-1-hez hasonlóan szignifikánsan csökkent, a GH-visszaindítását követően pedig szignifikánsan emelkedett. Mivel a Δ afamin erős pozitív korrelációt mutatott a Δ HOMA-IR értékével és a Δ inzulinnal, arra következtítettünk, hogy az afamin szérumkoncentráció változásait a GH-megvonás és visszaindítás okozta inzulinérzékenységben bekövetkezett javulás, majd romlás eredményezi. Bár az afamin koncentrációt tanulmányozó intervenciós vizsgálatok száma meglehetősen alacsony, három korábbi vizsgálatban szintén összefüggésbe hozták az afamin szint csökkenését az inzulinrezisztencia javulásával. Két vizsgálatban bariátriai műtétet követően észlelték az afamin szint csökkenését (209,210), míg a harmadikban metabolikus szindrómás

betegek kéthónapos antidiabeticus hatású gyógynövényes készítménnyel történő kezelést követően észlelték az inzulinrezisztencia javulását, és az afamin szérumkoncentráció csökkenését (211). Az előbbiekkal ellentétben az inzulinérzékenységet jól ismertén rontó glükokortikoid kezelés estében, az afamin szint emelkedéséről számoltak be (212).

Kutatásunk érdekes eredményeként igazoltuk, hogy a tartósan fennálló GHD és a rövidtávú GH-megvonás ellentétes módon befolyásolja az afamin koncentrációt. Bár további, nagyobb elemszámú vizsgálatok nyilvánvalóan szükségesek, de az eredményeink azt mutatják, hogy rövidtávú GH-megvonás esetén az afamin szérumkoncentrációját leginkább a GH diabetogen hatásának a megszűnése befolyásolja. Ellenben tartós GH-hiány esetében, az afamin és a haskőrfogat, valamint a GOT és az inzulinérzékenység közötti szoros kapcsolat alapján, az emelkedett afamin szérumkoncentráció vélhetően az abdominalis elhízás, következményes inzulinrezisztencia és az NAFLD eredménye. Tekintve, hogy a GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek átlagos afamin szérumkoncentrációja az egészséges kontrollszemélyekhez hasonlóan alakult ($85,0 \pm 25,5$ vs. $80,3 \pm 19,2$ $\mu\text{g/ml}$; $p=0,86$) a mi eredményeink is arra engednek következtetni, hogy a GH-szubsztitúció csökkentheti a kardiometabolikus kockázatot AGHD betegekben (203).

Vizsgálati eredményeinkre alapozva vélelmezzük, hogy az afamin rendszeres mérésének számos előnye lehet az AGHD betegek követésében. Az afamin meghatározása elősegítheti a kardiometabolikus kockázat becslését és monitorozását GH-szubsztitúcióban részesülő és GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegek esetében egyaránt. Másrésről az afamin alkalmas lehet a glükóz-homeosztázis GH-szubsztitúció okozta változásainak a követésében, amelynek a monitorozása GH-szubsztitúció alatt – különösen a prediabetese betegek esetében – elengedhetetlen (73,213). Fontos megemlíteni, hogy az afamin számos olyan tulajdonsággal rendelkezik, amelyek alkalmassá tehetik a napi klinikai gyakorlatban való felhasználásra. Tekintve, hogy a szérumkoncentrációja időben nem mutat jelentős variabilitást, alkalmas a követés során alkalmazott rendszeres mérésekre (14). Továbbá, ellentétben a jelenleg rutinszerűen alkalmazott szénhidrátanyagcsere paraméterek többségével, az afamin koncentrációját nem befolyásolja a betegek prandialis státusza (14). Az AGHD betegek követésében jelenleg alkalmazott IGF-1-ről elmondható, hogy a koncentrációját számos biológiai tényező, például az életkor és a nem is befolyásolja, emellett a kapcsolata egyes a kezelés hatékonyságát jelző markerekkel, mint például a testösszetétellel, meglehetősen gyenge (138,214). Az afamin szérumkoncentrációját jelen tudásunk szerint kevésbé befolyásolja a nem, az életkor és az etnikai hovatartozás (10), ugyanakkor eredményeink alapján AGHD

betegekben az afamin koncentráció több olyan testösszetétel paraméterrel is szorosan összefügg, amelyek GH-szubsztitúció hatására jellemzően változnak.

Az NDO betegek, elhízott T2DM betegek és egészséges kontrollszemélyek körében végzett keresztmetszeti vizsgálatunk eredményei, korábbi vizsgálatok eredményeivel összhangban megerősítették az atherogen lipidprofil jelenlétét obesitasban. Az egészséges kontrollokhoz viszonyítva NDO és elhízott T2DM betegek esetében magasabb triglicerid, VLDL, nagy LDL, kicsi denz LDL szinteket és kisebb átlagos LDL méretet észleltünk. Emellett, egy kisebb elemszámú, MHO betegeket vizsgáló tanulmány (58) eredményeit megerősítve, NDO és elhízott T2DM betegek esetében is eltolódást észleltünk a kisméretű HDL szubfrakciók felé. A HDL funkció tanulmányozásának fontos tényezője a HDL proteóm és lipidóm vizsgálata, amelyek többek között a HDL sejthalál ellenes, gyulladáscsökkentő, antioxidáns és antithromboticus hatásaiért felelősek (215). Mai felfogás szerint a HDL szubfrakciók vizsgálata egyre nagyobb jelentőséggel bír, mivel az összHDL-C koncentráció önmagában nem ad kellő információt a HDL antiatherogen funkciójáról (216), ezért a cardiovascularis kockázat megítélésében is korlátozott szerepe van. Az eredményeinkhez hasonlóan Janac és mtsai vizsgálatuk során a kisméretű HDL részecskék akkumulációját detektálták metabolikusan nem egészséges elhízott (MUO) betegek esetében (217). Továbbá, a magasabb kis HDL és alacsonyabb nagy HDL szubfrakciók és a 2-es típusú cukorbetegség fennállása közötti szoros összefüggést egy nagy elemszámú (n=920) vizsgálatban is megerősítették (218).

Korábbi vizsgálatok egyaránt beszámoltak az egészséges kontrollszemélyekével megegyező (59), és annál szignifikánsan magasabb (58) afamin koncentrációról is elhízott betegek esetében. Vizsgálatunkban NDO betegekben az egészséges kontrollokhoz képest 32,2 %-kal magasabb afamin koncentrációt észleltünk, míg elhízott T2DM betegekben az afamin koncentráció az egészséges kontrollszemélyeknél mért koncentráció közel kétszerese volt. Vizsgálatunk alapján az afamin koncentráció, ellentétben a RBP4 és PAI-1 koncentrációkkal, az NDO és az elhízott T2DM betegek között is szignifikánsan eltért. A korábban Juhász és mtsai által MHO betegekkal kapcsolatban közölt eredményeket (58) is figyelembe véve úgy tűnik, hogy az átlagos afamin koncentráció a különböző obesitas fenotípusok (MHO, NDO, elhízott T2DM) esetében is eltér, és koncentrációja vélhetően jól tükrözi az adott fenotípus esetében fennálló anyagcserekárosodás súlyosságát és a szív-és érrendszeri kockázatot.

Több vizsgálat során észleltek pozitív korrelációt az afamin koncentráció és az obesitashoz kapcsolódó antropometriai paraméterek, dyslipidaema, szénhidrátanyagcsere paraméterek és a szisztolés vérnyomás között, amelyek alapján feltételezhető, hogy az

afaminnak szerepe van a kedvezőtlen kardiometabolikus kockázathoz vezető kórfolyamatok kialakulásában (52,219). Vizsgálatunkban a teljes vizsgálati populációban és az NDO és T2DM betegek esetében az afamin pozitívan korrelált a BMI-vel, haskőrfogattal, valamint a HbA1C, éhomi vércukor és éhomi inzulin értékekkel is. A korábbi kisebb elemszámú, MHO betegcsoportot és kontrollcsoportot involváló tanulmány (58) eredményeivel megegyezően szoros összefüggést észleltünk az afamin és az átlagos LDL-méret, nagy LDL szubfrakció százalékos aránya, valamint a kicsi denz LDL százalékos aránya között. Lipoprint elektroforézis során a teljes vizsgálati populációban, illetve az NDO és elhízott T2DM csoportban kétirányú korrelációt észleltünk a HDL-szubfrakciók és az afamin koncentráció között. A nagyméretű HDL-szubfrakciók (HDL-1-5) negatívan, a kisméretű HDL-szubfrakciók (HDL-7-10) pedig pozitívan korreláltak az afamin szérumkoncentrációjával. Korábbi vizsgálatokban a kis HDL szubfrakció nagyobb mennyisége és százalékos aránya esetén a koszorúérbetegség nagyobb kockázatát észlelték (220), ezzel ellentétben a nagy HDL szubfrakció mennyisége és százalékos aránya és a korai életkorban (≤ 40 év) kialakuló szívizom infarktus rizikója között inverz kapcsolatot írtak le (221). Elhízott betegekben tehát az afamin a cardiovascularis kockázat szempontjából kedvezőnek vélt HDL-szubfrakciók mennyiségével/százalékos arányával negatívan, míg a kockázat szempontjából kedvezőtlennek tartott szubfrakciók mennyiségével pozitívan korrelált. A többszörös regressziós analízis eredménye alapján a BMI és az éhomi vércukor mellett a kis HDL és a közepes HDL mennyisége is az afamin független prediktorának bizonyult.

A különböző organokinek obesitas patogenezisében betöltött kedvező, illetve kedvezőtlen hatásairól számos vizsgálatban beszámoltak. Ezen eredmények alapján úgy tűnik, hogy a dinamikus kölcsönhatásuk miatt, egy-egy organokin vizsgálatánál informatívabb és a klinikum szempontjából talán hasznosabb lehet több organokin koncentrációjának az együttes, komplex értékelése (142). Ebből kiindulva vizsgálatunkban az afamin tanulmányozása mellett további két olyan organokint is vizsgáltunk, amelyek az afaminhoz hasonlóan szoros összefüggésben állnak a metabolikus szindrómával. A PAI-1 a fibrinolízisben betöltött fontos szabályozó szerepe mellett vélhetően komoly szerepet tölt be az obesitashoz társuló betegségek kialakulásában (222,223). Hasonlóan az afaminhoz, a PAI-1 szérumkoncentrációja is szoros összefüggést mutat a metabolikus szindróma elemeivel, a koszorúérbetegség kockázatával (224) és alkalmas lehet a 2-es típusú cukorbetegség előrejelzésére (225). Az RBP4 a retinol transzportjában betöltött szerepe mellett egy igen ellentmondásos organokin, amelynek komoly szerepet tulajdonítanak az elhízás szövődményeinek, különösen az inzulinrezisztenciának, cukorbetegségnek és a metabolikus szindrómának a kialakulásában (226-228).

Bár az organokinek kölcsönhatásairól kevés információ áll rendelkezésre, komplex vizsgálatuk mellett szól például az Araumi és mtsai által publikált tanulmány is, amely szerint a vizelet afamin és RBP4 meghatározása segítheti a különböző etiológiájú vesebetegségek (minimal change nephropathia, membranosis nephropathia és a diabeteses nephropathia) elkülönítését, amellyel elkerülhető lehet az invazív vesebiopszia elvégzése (229). Egy másik, hasonló vizsgálatban pedig az NAFLD diagnózisának a noninvazív lehetőségeit kutatva merült fel az afamin és az RBP4 meghatározás esetleges szerepe (60).

Más vizsgálatok eredményeivel megegyezően, a kontrollokhoz képest NDO és T2DM betegekben is jelentősen magasabb PAI-1 szinteket észleltünk (230-232). Vizsgálatunk további új eredményeként a PAI-1 és afamin koncentrációk között szignifikáns pozitív korrelációt találtunk. A korábbi vizsgálatok túlnyomó többsége emelkedett RBP4 szinteket talált obesitas és T2DM esetében (233). Ezekkel ellentétben vizsgálatunkban NDO és elhízott T2DM betegek esetében az egészséges kontrollszemélyekhez viszonyítva alacsonyabb RBP4 koncentrációkat észleltünk. Ahogyan a PAI-1, úgy az RBP4 koncentráció sem különbözött szignifikánsan az NDO és az elhízott T2DM betegekben. Az RBP4 és az afamin koncentrációk között negatív korrelációt detektáltunk. Az általunk NDO és T2DM esetében észlelt alacsony RBP4 szintekkel kapcsolatban meg kell említeni, hogy Olsen és mtsai nemrégiben publikált közleményükben felhívják a figyelmet a különböző vizsgálatok eredményei közötti ellentmondásokra (233). A lehetséges okok között megemlítik, hogy egyes, a kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA kit-ek a kvantitatív Western blothoz viszonyítva normoglycaemiás betegekben magasabb, míg csökkent glükóztolerancia esetén alacsonyabb RBP4 értékeket mérnek (234). Másrésről Fan és mtsai nagy elemszámú (n=1,011) prospektív prediabeteses betegeket vizsgáló tanulmányukban rámutattak az RBP4 szérumkoncentráció és a cukorbetegség kockázata között fennálló U-alakú összefüggésre is, amely alapján elmondható, hogy a kockázat nem csak magas, hanem alacsony RBP4 esetében is fokozott (HR: 2,01 és 1,97) (235). Bár az említett vizsgálat és a kutatócsoportunk korábbi eredményei (227) is a jelenlegi eredményeink mellett szólnak, az RBP4 és az obesitas közötti kapcsolat tisztázása céljából – a számos ellentmondásos adat miatt – további vizsgálatok szükségesek.

Vizsgálataink erősségei között meg kell említeni az AGHD betegek körében végzett kutatásunk prospektív önkontrollos elrendezését, amellyel a kis elemszám ellenére is szignifikáns eltéréseket tudtunk kimutatni. Az egyhónapos visszaindítás alkalmazása szintén a vizsgálatunk erősségei közé sorolandó, mivel segítségével igazolni tudtuk, hogy a GH-megvonás hatására kialakuló változások többsége a GH-visszaindítása után gyorsan rendeződik. Számításba véve, hogy korábban egy több mint 200 különböző metabolitot

vizsgáló proteomikai analízis során sem sikerült a GH-szubsztitúció monitorozására alkalmas biomarkert azonosítani (236), külön kiemelő, hogy eredményeink alapján az afamin egy ígéretes biomarker, amely a hormonszubsztitúció rövid leállítására és visszaindítására során a kis elemszám ellenére is szignifikánsan változott. Az NDO és T2DM betegek keresztmetszeti vizsgálatával kapcsolatban fontos megemlíteni, hogy a vizsgálatokat az egészséges kontrollcsoport mellett két obesitas fenotípus (NDO és elhízott T2DM) esetében is elvégeztük, illetve, hogy a vizsgált organokinek egymással való összefüggéseit is tanulmányoztuk.

Az erősségek mellett mindenképpen meg kell említenünk a vizsgálataink korlátait is. Az AGHD vizsgálat esetében a kutatásunk legjelentősebb korlátja az alacsony elemszám volt, amely miatt az eredményeink előzetes eredményekként kezelendők és megerősítésükhöz további, nagyobb elemszámú vizsgálatok szükségesek. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy az AGHD egy igen ritka endokrin kórkép, ezért a prospektív, GH-megvonást alkalmazó vizsgálatok esetében a hasonlóan alacsony elemszám egyáltalán nem ritka. Az AGHD vizsgálatban az afamin és a különböző testösszetétel-, laboratóriumi- és antropometriai paraméterek közötti korrelációk vizsgálata során a GH-szubsztitúcióban részesülő (GHS) és nem részesülő (GHN) betegeket, az alacsony elemszámok miatt egy AGHD kohorszként kezeltük, amelyet az eredmények interpretálása során figyelembe kell venni. Az NDO és elhízott T2DM betegek vizsgálata során limitációnak tekintjük a férfiak relatív alacsony számát is. Emellett meg kell említeni, hogy a vizsgált organokinek obesitas és társbetegségei patogenezisében betöltött szerepének pontosabb tisztázásához, ok-okozati összefüggések feltárásához, az elvégzett keresztmetszeti vizsgálat mellett hosszútávú követéses vizsgálatok is szükségesek.

7. Új megállapítások

AGHD betegekre vonatkozó megállapítások:

1. A GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegeknél észlelt jelentősen emelkedett afamin szérumkoncentráció vélhetően a betegek fokozott kardiometabolikus kockázatának tulajdonítható.
2. GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek esetében a GH-szubsztitúció kéthónapos megszakítása az inzulinérzékenység javulását és a testösszetétel kedvezőtlen változásait eredményezi, változatlan antropometriai paraméterek (BMI, testsúly, haskörfogat) mellett. Az inzulinérzékenység javulása valószínűleg a GH diabetogén hatásának a megszűnéséből fakad.

3. GH-szubsztituált AGHD betegekben a kéthónapos GH-megvonás eredményezte testösszetétel-változások a GH-szubsztitúció visszaindítását követően gyorsan visszarendeződnek.
4. GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek esetében a GH-szubsztitúció rövid, kéthónapos megszakítását követően az afamin szérumszint koncentráció szignifikánsan csökken, amelyet elsősorban az inzulinérzékenység javulása eredményez. A GH-szubsztitúció visszaindítására – a testösszetételben bekövetkező változásokhoz hasonlóan – az afamin szérumszint koncentráció is gyorsan visszarendeződik.
5. AGHD betegek esetében az afamin szérumszint koncentráció és a testösszetétel paraméterek, valamint a HOMAI-IR, inzulin és a C-peptid szintek között észlelt összefüggések okán, az afamin alkalmas lehet a GH-szubsztitúció hatékonyságának és a glükóz-homeosztázisra kifejtett hatásának a követésére is.

Elhízott betegekre vonatkozó megállapítások:

1. Elhízott betegek esetében az afamin és az antropometriai értékek, szénhidrátanyagcsere paraméterek és a PAI-1 közötti szoros összefüggésekre alapozva megállapítható, hogy az afamin szérumszint koncentráció jól szemlélteti az obesitas során fennálló fokozott kardiometabolikus kockázatot.
2. NDO és T2DM betegekben az emelkedett afamin szérumszint koncentráció utal a lipoprotein szubfrakciók eloszlásában bekövetkező, cardiovascularis kockázat szempontjából kedvezőtlen eltérésekre is.
3. A TC, LDL-C és HDL-C esetében észlelt minimális különbségek ellenére a lipoprotein szubfrakciók elemzése során elhízott T2DM betegek és NDO betegek esetében a kontrollokhoz viszonyítva jelentős, cardiovascularis rizikó szempontjából hátrányos eltérések (kisebb átlagos LDL-méret, kicsi denz LDL magasabb aránya, alacsonyabb nagy HDL%, magasabb kis HDL%) tapasztalhatók. A T2DM betegek esetén látott eltérések jelentősebbek az NDO csoporthoz viszonyítva. Ezek alapján megállapítható, hogy NDO és elhízott T2DM betegekben a lipoprotein szubfrakciók elemzése elősegíti, pontosítja a cardiovascularis veszélyeztetettség felmérését.

8. Összefoglalás

Az elhízás a zsírszövet túlzott felszaporodásával jellemezhető multifaktoriális kórkép, amely világszerte súlyos népegészségügyi problémát okoz. A felnőttkori növekedési hormonhiány az elhízással ellentétben egy ritka és meglehetősen heterogén endokrin megbetegedés. Bár a két kórkép népegészségügyi jelentőségüket tekintve jelentősen eltér egymástól, a cardiovascularis rizikótényezők halmozódása és a fokozott szív- és érrendszeri veszélyeztetettség mindkét esetben megfigyelhető. A szív- és érrendszeri morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében mindkét kórkép kezelésében szükség lenne olyan prediktív biomarkerekre, amelyek lehetővé teszik a legnagyobb kockázatnak kitett betegek korai azonosítását és ezzel a mielőbbi adekvát kezelést is.

Az afamin egy hepatokin, amely szoros összefüggést mutat az inzulinrezisztenciával, metabolikus szindrómával, a 2-es típusú cukorbetegséggel és a nem alkoholos zsírmájjal. Irodalmi adatok alapján az is valószínű, hogy az afamin a T2DM és a szövődményeinek az előrejelzésére is alkalmas laboratóriumi biomarker. Korábban AGHD betegek esetében az afamin szérumkoncentrációját egyáltalán nem vizsgálták, obesitas esetében pedig az afaminnal kapcsolatban csak kevés információ áll rendelkezésre. Első vizsgálatunkban célul tűztük ki az afamin meghatározását GH-szubsztitúcióban nem részesülő (GHN, n=9) és tartós GH-szubsztitúcióban részesülő (GHS, n=11) AGHD betegekben és a nem és életkor szerint illesztett kontrollcsoportban (n=37). A GHS csoportban az afamin szérumkoncentrációját egyéb antropometriai-, laboratóriumi és testösszetétel paraméterek mérése mellett kéthónapos GH-megvonást majd egyhónapos GH-visszaindítást követően is meghatároztuk. A második vizsgálatunkban az egészséges kontrollcsoport (n=49) mellett két különböző obesitas fenotípust reprezentáló betegcsoportban, egy nem cukorbeteg elhízott (NDO, n=106) és egy elhízott T2DM betegcsoportban (n=62) vizsgáltuk az afamin szérumkoncentrációját és összefüggéseket kerestünk az afamin, valamint az antropometriai-, szénhidrátanyagcsere paraméterek, standard lipidparaméterek, lipoprotein szubfrakciók és a PAI-1 és RBP4 szérumkoncentrációk között.

GHN betegekben az afamin szérumkoncentrációja magasabb volt, mint az egészséges kontrollszemélyekben, azonban a GHS betegektől nem tért el jelentősen. A teljes AGHD (GHN és GHS) betegcsoport esetében szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk az afamin és a vázizomtömeg, teljes test-, extracelluláris és intracelluláris víztartalom, a csontok ásványianyag-tartalma, haskörfogat, HOMA-IR értéke, valamint az inzulin, C-peptid és GOT szintek között. Egészséges kontrollszemélyekben az afamin pozitívan korrelált a BMI-vel, derék-csípő aránnyal, haskörfogattal és a testzsírtömeggel, továbbá a GOT és a triglicerid

szintekkel. Kéthónapos GH-megvonás hatására szignifikánsan csökkent a vázizomtömeg, teljes test víztartalom, intracelluláris víztartalom és a csontok ásványianyag-tartalma, ezek azonban az egyhónapos GH-visszaindítást követően rendeződtek. Az afamin koncentráció kéthónapos GH-megvonást követően csökkent, az egyhónapos GH-visszaindítás után pedig emelkedett. A Δ afamin erős pozitív korrelációt mutatott a Δ HOMA-IR értékével és a Δ inzulinnal. A második vizsgálatunkban elhízott T2DM betegekben a szérum afamin koncentrációja az egészséges kontrollszemélyekhez és az NDO betegekhez képest is szignifikánsan magasabb volt. A teljes vizsgálati populációban az IDL aránya és az átlagos LDL méret negatívan, míg a nagy LDL szubfrakció és a kicsi, denz LDL aránya pozitívan korrelált az afamin koncentrációjával. A nagy és részben közepes HDL-nek megfelelő szubfrakciók HDL-1-től HDL-5-ig negatívan, míg a közepes és még inkább a kis HDL-nek megfelelő HDL-7-HDL-10 szubfrakciók pozitívan korreláltak az afamin koncentrációval. A teljes vizsgálati populációban az RBP4 koncentráció negatívan, a PAI-1 koncentráció pedig pozitívan korrelált az afamin szérumkoncentrációjával.

Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy AGHD esetében az afamin hatékony biomarker lehet a kardiometabolikus kockázat felmérésében és követésében. GH-szubsztitúció során az afamin vélhetően alkalmas a GH-szubsztitúció glükóz-homeosztázisra gyakorolt hatásának a monitorozására, illetve az afamin és a testösszetétel paraméterek közötti szoros összefüggések miatt, a kezelés hatékonyságának a megítélésére is. Az afamin koncentrációja elhízott betegekben jól reprezentálja a metabolikus diszfunkció súlyosságát. Tekintve az NDO és az elhízott T2DM betegek esetében észlelt összefüggéseket az afamin és az antropometriai, valamint lipidanyagcsere és szénhidrátanyagcsere paraméterek között, az afamin mindkét betegcsoportban elősegítheti a kardiometabolikus kockázat felmérését. Eredményeink megerősítéséhez AGHD betegek vonatkozásában nagyobb elemszámú vizsgálatok, obesitas esetében pedig prospektív vizsgálatok szükségesek.

9. Summary

Obesity, defined as an excessive accumulation of body fat, is a multifactorial disease leading to a global public health issue. On the contrary, adult growth hormone deficiency (AGHD) is a rare endocrine disease with a considerable heterogeneity. Although, these conditions are different regarding their public health significance, both are characterized by the clustering of cardiovascular risk factors and increased risk of cardiovascular diseases. To reduce cardiovascular morbidity and mortality associated with the obesity and AGHD, use of predictive biomarkers allowing early identification and adequate treatment of high-risk patients would be highly necessary.

Human afamin is a hepatokine, which shows strong association with insulin resistance, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and nonalcoholic fatty liver disease. Based on literature data, afamin might be a predictive biomarker for T2DM and its complications. Serum afamin concentrations have not been evaluated in patients with AGHD, while in obesity available data on the regulation of afamin is very limited. Therefore, we aimed at studying serum afamin levels in GH-unsubstituted AGHD patients (n=9), GH-substituted AGHD patients (n=11) as well as in healthy control subjects (n=37). In the group of GH-substituted AGHD patients, afamin levels along with other laboratory, anthropometric and body composition parameters were measured after a 2-month GH-withdrawal and then a one-month GH-reinstitution period. In the second study, in addition to healthy controls (n=49), we evaluated the serum afamin levels in two distinct obesity phenotypes: a group of patients with non-diabetic obesity (NDO, n=106) and a group of obese T2DM patients (n=62) and examined the relationship of afamin with anthropometric and laboratory parameters including parameters of glucose-metabolism, standard lipids and lipoprotein subfractions.

Serum afamin levels were found higher in GH-unsubstituted patients compared to healthy controls but did not differ between GH-substituted and GH-unsubstituted subjects. In the whole AGHD group (GH-substituted + GH unsubstituted subjects) afamin correlated positively with skeletal muscle mass, total body water, extracellular and intracellular water content, bone mineral content, waist circumference, HOMA-IR, insulin, AST, and C-peptide levels. In healthy controls, afamin showed significant positive correlation with BMI, waist-hip ratio, waist circumference, fat mass, AST, and triglyceride levels. Two-month GH-withdrawal reduced skeletal muscle mass, total body water, intracellular water content and bone mineral content but these body composition parameters returned to their baseline following one month GH-reinstitution. Serum afamin concentrations decreased significantly after 2-month GH-

withdrawal and increased even more significantly after GH-reinstitution. Strong positive correlations were observed between afamin and Δ HOMA-IR and Δ insulin levels. In our second study, obese T2DM patients demonstrated higher afamin levels compared to both NDO subjects and healthy controls. In the whole study population, afamin correlated negatively with IDL percentage and mean LDL size and correlated positively with large LDL and the percentage of small-dense LDL subfractions. HDL-1-5 subfractions corresponding to large and partly intermediate HDL correlated negatively, while HDL-7-10 subfractions corresponding to intermediate and small HDL subfractions correlated positively with afamin concentrations. In the whole study population, afamin correlated negatively with RBP4 and positively with PAI-1 levels.

Based on our findings, we have demonstrated that in AGHD afamin could be a promising biomarker in the evaluation and monitoring of individual cardiometabolic risk. During GH-substitution afamin can be a suitable biomarker to monitor GH-induced changes of glucose-metabolism. Furthermore, given the strong associations of afamin with body composition parameters, measuring afamin might help to determine the efficacy of GH replacement therapy. In obese patients, severity of metabolic dysfunction seems to be well reflected by the afamin concentrations. Considering the associations between afamin and parameters of lipid-, and glucose-metabolism in NDO and obese T2DM patients, afamin can promote cardiometabolic risk assessment in both obesity phenotypes. Further studies with larger sample size are required in patients with AGHD to confirm our results, while in obesity long-term prospective studies are necessary.

10. Tárgyszavak

Tárgyszavak: afamin, felnőttkori növekedéshormon-hiány, kardiometabolikus kockázat, növekedéshormon-megvonás, nem diabeteses obesitas, lipoprotein szubfrakciók

Keywords: afamin, adult growth hormone deficiency, cardiometabolic risk, growth hormone withdrawal, non diabetic obesity, lipoprotein subfractions

11. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretném köszönetemet kifejezni a témavezetőmnek Dr. Somodi Sándor tanár úrnak, aki a PhD képzésem során végig irányította, segítette a tudományos munkámat.

Hálával tartozom Dr. Szabó Zoltán professzor úrnak, a Klinikai Központ elnökének, aki lehetővé tette és támogatta a kutatásaim létrejöttét. Hálával tartozom továbbá Prof. Dr. Balla József egyetemi tanárnak a Belgyógyászati Intézet igazgatójának és Prof. Dr. Paragh György egyetemi tanárnak, az Anyagcsere Betegségek Tanszék vezetőjének, akik hozzájárulásukat adták a kutatómunkához.

Hálás köszönetemet fejezem ki Dr. Nagy V. Endre professzor úrnak, az Endokrinológiai Tanszék vezetőjének, aki szakmai tudásával és tapasztalatával a kutatás tervezésében, elvégzésében és a publikációk megírásában is nagy segítségünkre volt.

Szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Harangi Mariann tanárnőnek a Kutatólaboratórium vezetőjének és Dr. Lőrincz Hajnalka tudományos munkatársnak a kutatásaim során nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért. Köszönetet mondok Dr. Bodor Miklós tanár úrnak, az Endokrinológia részleg vezetőjének és a részleg szakorvosainak, különösen Dr. Erdei Annamária adjunktusnőnek, Dr. Berta Eszter adjunktusnőnek, Dr. Sira Livia főorvosnőnek és Dr. Gazdag Annamáriának a betegbevonásban és a kutatás lebonyolításában nyújtott nélkülözhetetlen támogatásukért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a tudományos közleményeim társszerzőinek, akik segítettek a tudományos munkám során. Köszönöm a Sürgősségi Klinika és a Belgyógyászati Intézet „A” épület szakdolgozóinak. Külön köszönettel tartozom Molnárné Dr. Molnár Ágnesnek, Molnár Zsanettnek, Csiha Sárának, Jámborné Szikszai Piroskának, Lénárt Ferencnének, Pap Magdolnának, Veresné Sipos Juliannának és Sándor Margitnak a mintanvételekben és a vizsgálatok szervezésében, kivitelezésében nyújtott segítségükért. Nem utolsósorban pedig köszönöm a családomnak és a barátaimnak, hogy támogattak a tanulmányaimban.

12. Felhasznált irodalom

1. WHO European regional obesity report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022.
2. Martel-Duguech LM, Jorgensen JOL, Korbonits M, Johannsson G, Webb SM, Amadidou F, Mintziori G, Arosio M, Giavoli C, Badiu C, Boschetti M, Ferone D, Ricci Bitti S, Brue T, Albarel F, Cannavò S, Cotta OR, Carvalho D, Salazar D, Christ E, Debono M, Dusek T, Garcia-Centeno R, Ghigo E, Gasco V, Góth MI, Oláh D, Kovacs L, Höybye C, Kocjan T, Mlekuš Kozamernik K, Kužma M, Payer J, Medic-Stojanoska M, Novak A, Miličević T, Pekic S, Miljic D, Perez Luis J, Pico AM, Preda V, Raverot G, Borson-Chazot F, Rochira V, Monzani ML, Sandahl K, Tsagarakis S, Mitravela V, Zacharieva S, Zilaitiene B, Verkauskiene R. ESE audit on management of Adult Growth Hormone Deficiency in clinical practice. *Eur J Endocrinol*. 2020.
3. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, Giubbini R, Giustina A. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH--an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):18-29.
4. Volpe M, Gallo G. Obesity and cardiovascular disease: An executive document on pathophysiological and clinical links promoted by the Italian Society of Cardiovascular Prevention (SIPREC). *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10.
5. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36(9):551-559.
6. Garmes HM. Special features on insulin resistance, metabolic syndrome and vascular complications in hypopituitary patients. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024.
7. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*. 2020;41(3).
8. Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM, Tan M, Ho KY, Kleinberg D, Zimmermann AG, Chanson P. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):74-81.
9. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(3):213-221.
10. Dieplinger H, Dieplinger B. Afamin--A pleiotropic glycoprotein involved in various disease states. *Clin Chim Acta*. 2015;446:105-110.
11. Lichenstein HS, Lyons DE, Wurfel MM, Johnson DA, McGinley MD, Leidli JC, Trollinger DB, Mayer JP, Wright SD, Zukowski MM. Afamin is a new member of the albumin, alpha-fetoprotein, and vitamin D-binding protein gene family. *J Biol Chem*. 1994;269(27):18149-18154.
12. Araki T, Haupt H, Hermentin P, Schwick HG, Kimura Y, Schmid K, Torikata T. Preparation and partial structural characterization of alpha 1 T-glycoprotein from normal human plasma. *Arch Biochem Biophys*. 1998;351(2):250-256.
13. Jerkovic L, Voegelé AF, Chwatal S, Kronenberg F, Radcliffe CM, Wormald MR, Lobentanz EM, Ezech B, Eller P, Dejori N, Dieplinger B, Lottspeich F, Sattler W, Uhr M, Mechtler K, Dwek RA, Rudd PM, Baier G, Dieplinger H. Afamin is a novel human vitamin E-binding glycoprotein characterization and in vitro expression. *J Proteome Res*. 2005;4(3):889-899.
14. Dieplinger B, Egger M, Gabriel C, Poelz W, Morandell E, Seeber B, Kronenberg F, Haltmayer M, Mueller T, Dieplinger H. Analytical characterization and clinical evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of afamin in human plasma. *Clin Chim Acta*. 2013;425:236-241.

15. 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(49):14532-14538.
16. 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(3):707-718.
17. 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(62):337-345.
18. Kim BJ, Koh JM. Coupling factors involved in preserving bone balance. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(7):1243-1253.
19. Kim BJ, Lee YS, Lee SY, Park SY, Dieplinger H, Ryu SH, Yea K, Choi S, Lee SH, Koh JM, Kim GS. Afamin secreted from nonresorbing osteoclasts acts as a chemokine for preosteoblasts via the Akt-signaling pathway. *Bone*. 2012;51(3):431-440.
20. Kim BJ, Lee YS, Lee SY, Park SY, Dieplinger H, Yea K, Lee SH, Koh JM, Kim GS. Afamin stimulates osteoclastogenesis and bone resorption via Gi-coupled receptor and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) pathways. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(10):876-882.
21. Dieplinger H, Ankerst DP, Burges A, Lenhard M, Lingenhel A, Fineder L, Buchner H, Stieber P. Afamin and apolipoprotein A-IV: novel protein markers for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1127-1133.
22. Melmer A, Fineder L, Lamina C, Kollerits B, Dieplinger B, Braicu I, Sehouli J, Cadron I, Vergote I, Mahner S, Zeimet AG, Castillo-Tong DC, Ebenbichler CF, Zeillinger R, Dieplinger H. 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(1):38-43.
23. Song HJ, Xue YL, Qiu ZL, Luo QY. Comparative serum proteomic analysis identified afamin as a downregulated protein in papillary thyroid carcinoma patients with non-131I-avid lung metastases. *Nucl Med Commun*. 2013;34(12):1196-1203.
24. Chantada-Vázquez MDP, Conde-Amboage M, Graña-López L, Vázquez-Estévez S, Bravo SB, Núñez C. Circulating Proteins Associated with Response and Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4).
25. Chang TT, Ho CH. Plasma proteome atlas for differentiating tumor stage and post-surgical prognosis of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238251.
26. Qiu F, Chen F, Liu D, Xu J, He J, Xiao J, Cao L, Huang X. [LC-MS/MS-based screening of new protein biomarkers for cervical precancerous lesions and cervical cancer]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2019;39(1):13-22.
27. Humphries JM, Penno MA, Weiland F, Klingler-Hoffmann M, Zuber A, Boussioutas A, Ernst M, Hoffmann P. Identification and validation of novel candidate protein biomarkers for the detection of human gastric cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1844(5):1051-1058.
28. Choi JW, Liu H, Shin DH, Yu GI, Hwang JS, Kim ES, Yun JW. Proteomic and cytokine plasma biomarkers for predicting progression from colorectal adenoma to carcinoma in human patients. *Proteomics*. 2013;13(15):2361-2374.

29. Nuñez-Calonge R, Cortes S, Peregrín PC, Gonzalez LMG, Kireev R. Correction to: Seminal Plasma and Serum Afamin Levels Are Associated with Infertility in Men with Oligoasthenoteratozoospermia. *Reprod Sci*. 2021;28(5):1507.
30. Liu J, Huang X, Cao X, Feng X, Wang X. Serum biomarker analysis in patients with premature ovarian insufficiency. *Cytokine*. 2020;126:154876.
31. 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(3):120-126.
32. Seeber B, Morandell E, Lunger F, Wildt L, Dieplinger H. Afamin serum concentrations are associated with insulin resistance and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:88.
33. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38(9):1165-1174.
34. 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(100):41-47.
35. Gülücü S, Çelik S, Unver G. Evaluation of first- and third-trimester afamin levels in preeclampsia. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023;69(3):430-433.
36. Çalışkan CS, Celik S, Avcı B. Is afamin a potential early biomarker for subsequent development of preeclampsia? A nested case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(12):2006-2011.
37. Köninger A, Enekwe A, Mach P, Andrikos D, Schmidt B, Frank M, Birdir C, Kimmig R, Gellhaus A, Dieplinger H. Afamin: an early predictor of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(5):1009-1016.
38. Yuan Y, He W, Fan X, Liang J, Cao Z, Li L. Serum afamin levels in predicting gestational diabetes mellitus and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1157114.
39. Oztas E, Ozler S, Tokmak A, Erel O, Ergin M, Uygur D, Danisman N. Oxidative stress markers in severe preeclampsia and preeclampsia-related perinatal morbidity - preliminary report. *Ginekol Pol*. 2016;87(6):436-441.
40. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredo WK, Ephraim RK, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:189.
41. Köninger A, Mathan A, Mach P, Frank M, Schmidt B, Schleussner E, Kimmig R, Gellhaus A, Dieplinger H. Is Afamin a novel biomarker for gestational diabetes mellitus? A pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):30.
42. Wang X, Zheng X, Yan J, Xu R, Xu M, Zheng L, Xu L, Lin Z. The Clinical Values of Afamin, Triglyceride and PLR in Predicting Risk of Gestational Diabetes During Early Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:723650.
43. Alakbarova L, Kale İ, Muhcu M. Investigation of serum afamin concentration in pregnant women diagnosed with late fetal growth restriction or small for gestational age fetus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(2):2240468.
44. Erol SA, Tanacan A, Anuk AT, Tokalioglu EO, Biriken D, Keskin HL, Moraloglu OT, Yazihan N, Sahin D. Evaluation of maternal serum afamin and vitamin E levels in pregnant women with COVID-19 and its association with composite adverse perinatal outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(4):2350-2358.

45. Castro-Pearson S, Samorodnitsky S, Yang K, Lotfi-Emran S, Ingraham NE, Bramante C, Jones EK, Greising S, Yu M, Steffen B, Svensson J, Åhlberg E, Österberg B, Wacker D, Guan W, Puskarich M, Smed-Sörensen A, Luszczyk E, Safo SE, Tignanelli CJ. Development of a proteomic signature associated with severe disease for patients with COVID-19 using data from 5 multicenter, randomized, controlled, and prospective studies. *Sci Rep.* 2023;13(1):20315.
46. Ringman JM, Schulman H, Becker C, Jones T, Bai Y, Immermann F, Cole G, Sokolow S, Gylys K, Geschwind DH, Cummings JL, Wan HI. Proteomic changes in cerebrospinal fluid of presymptomatic and affected persons carrying familial Alzheimer disease mutations. *Arch Neurol.* 2012;69(1):96-104.
47. Song F, Poljak A, Kochan NA, Raftery M, Brodaty H, Smythe GA, Sachdev PS. Plasma protein profiling of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease using iTRAQ quantitative proteomics. *Proteome Sci.* 2014;12(1):5.
48. Rosenling T, Stoop MP, Attali A, van Aken H, Suidgeest E, Christin C, Stingl C, Suits F, Horvatovich P, Hintzen RQ, Tuinstra T, Bischoff R, Luider TM. Profiling and identification of cerebrospinal fluid proteins in a rat EAE model of multiple sclerosis. *J Proteome Res.* 2012;11(4):2048-2060.
49. Jiang R, Rong C, Ke R, Meng S, Yan X, Ke H, Wu S. Differential proteomic analysis of serum exosomes reveals alterations in progression of Parkinson disease. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(41):e17478.
50. Abbasi DA, Nguyen TTA, Hall DA, Robertson-Dick E, Berry-Kravis E, Cologna SM. Characterization of the Cerebrospinal Fluid Proteome in Patients with Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome. *Cerebellum.* 2022;21(1):86-98.
51. Kolialexi A, Tsangaris GT, Papantoniou N, Anagnostopoulos AK, Vougas K, Bagiokos V, Antsaklis A, Mavrou A. Application of proteomics for the identification of differentially expressed protein markers for Down syndrome in maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2008;28(8):691-698.
52. Kronenberg F, Kollerits B, Kiechl S, Lamina C, Kedenko L, Meisinger C, Willeit J, Huth C, Wietzorrek G, Altmann ME, Thorand B, Melmer A, Dähnhardt D, Santer P, Rathmann W, Paulweber B, Koenig W, Peters A, Adham IM, Dieplinger H. Plasma concentrations of afamin are associated with the prevalence and development of metabolic syndrome. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(6):822-829.
53. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007;56(4):1010-1013.
54. Shen CT, Wei WJ, Qiu ZL, Song HJ, Luo QY. Afamin promotes glucose metabolism in papillary thyroid carcinoma. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;434:108-115.
55. Kollerits B, Lamina C, Huth C, Marques-Vidal P, Kiechl S, Seppälä I, Cooper J, Hunt SC, Meisinger C, Herder C, Kedenko L, Willeit J, Thorand B, Dähnhardt D, Stöckl D, Willeit K, Roden M, Rathmann W, Paulweber B, Peters A, Kähönen M, Lehtimäki T, Raitakari OT, Humphries SE, Vollenweider P, Dieplinger H, Kronenberg F. 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(10):1386-1393.
56. Kaburagi Y, Takahashi E, Kajio H, Yamashita S, Yamamoto-Honda R, Shiga T, Okumura A, Goto A, Fukazawa Y, Seki N, Tobe K, Matsumoto M, Noda M, Unoki-Kubota H. Urinary afamin levels are associated with the progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;147:37-46.
57. Piarulli F, Banfi C, Ragazzi E, Gianazza E, Munno M, Carollo M, Traldi P, Lapolla A, Sartore G. Multiplexed MRM-based proteomics for identification of circulating proteins

- as biomarkers of cardiovascular damage progression associated with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):36.
58. Juhász I, Ujfalusi S, Seres I, Lőrincz H, Varga VE, Paragh G, Jr., Somodi S, Harangi M, Paragh G. Afamin Levels and Their Correlation with Oxidative and Lipid Parameters in Non-diabetic, Obese Patients. *Biomolecules*. 2022;12(1).
 59. 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.
 60. Malecki P, Tracz J, Łuczak M, Figlerowicz M, Mazur-Melewska K, Służewski W, Mania A. Serum proteome assessment in nonalcoholic fatty liver disease in children: a preliminary study. *Expert Rev Proteomics*. 2020;17(7-8):623-632.
 61. Miller MH, Walsh SV, Atrih A, Huang JT, Ferguson MA, Dillon JF. Serum proteome of nonalcoholic fatty liver disease: a multimodal approach to discovery of biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(10):1839-1847.
 62. Chen S, Liu Z, Cen L, Wang J, Zhang J, Zhang X, Xu C. Association Between Serum Afamin Levels with Nonalcoholic Associated Fatty Liver Disease. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022;2022:7175108.
 63. Pitkänen N, Finkenstedt A, Lamina C, Juonala M, Kähönen M, Mäkelä KM, Dieplinger B, Viveiros A, Melmer A, Leitner I, Kedenko L, Seppälä I, Viikari JSA, Mueller T, Kronenberg F, Paulweber B, Lehtimäki T, Zoller H, Raitakari OT, Dieplinger H. Afamin predicts the prevalence and incidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(2):243-251.
 64. Webb SM, Mo D, Lamberts SW, Melmed S, Cavagnini F, Pecori Giraldi F, Strasburger CJ, Zimmermann AG, Woodmansee WW. Metabolic, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes in growth hormone-deficient subjects with previous cushing's disease or non-functioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):630-638.
 65. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev*. 2006;27(3):287-317.
 66. Ratku B, Sebestyén V, Szelesné Árokszallási A, Erdei A, Berta E, Szabó Z, Bodor M, Nagy VE, Somodi S. [Unfavourable cardiovascular consequences of adult growth hormone deficiency]. *Orv Hetil*. 2023;164(41):1616-1627.
 67. Lissett CA, Shalet SM. Childhood-onset growth hormone (GH) deficiency in adult life. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(2):209-224.
 68. Webb SM, Strasburger CJ, Mo D, Hartman ML, Melmed S, Jung H, Blum WF, Attanasio AF. Changing patterns of the adult growth hormone deficiency diagnosis documented in a decade-long global surveillance database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):392-399.
 69. Tanriverdi F, Kelestimur F. Classical and non-classical causes of GH deficiency in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(1):3-11.
 70. Herodes M, Legaspi A, Garcia JM. Mild traumatic brain injury as a cause of adult growth hormone deficiency: Diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(6):101818.
 71. Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2551-2562.
 72. Prete A, Salvatori R. Management of Adults with Childhood-Onset Growth Hormone Deficiency. In: Radovick S, Misra M, eds. *Pediatric Endocrinology: A Practical Clinical Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2018:145-174.

73. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, Hoffman AR. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for the management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract.* 2019;25(11):1191-1232.
74. Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(6):335-345.
75. Deepak D, Daousi C, Javadpour M, Clark D, Perry Y, Pinkney J, Macfarlane IA. The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(3):220-225.
76. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2000;133(2):111-122.
77. Mancini A, Bruno C, Vergani E, Guidi F, Angelini F, Meucci E, Silvestrini A. Evaluation of oxidative stress effects on different macromolecules in adult growth hormone deficiency. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236357.
78. Mihaila S, Mincu RI, Rimbas RC, Dulgheru RE, Dobrescu R, Magda SL, Badiu C, Vinereanu D. Growth hormone deficiency in adults impacts left ventricular mechanics: a two-dimensional speckle-tracking study. *Can J Cardiol.* 2015;31(6):752-759.
79. Wang Y, Zheng X, Xie X, Qian W, Zhang L, Ren W. Correlation of increased serum adiponin with increased cardiovascular risk in adult patients with growth hormone deficiency. *Endocr Pract.* 2019;25(5):446-453.
80. Johannsson G, Ragnarsson O. Growth hormone deficiency in adults with hypopituitarism-What are the risks and can they be eliminated by therapy? *J Intern Med.* 2021;290(6):1180-1193.
81. van Bunderen CC, Olsson DS. Growth hormone deficiency and replacement therapy in adults: Impact on survival. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(1):125-133.
82. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine.* 2015;48(1):25-35.
83. Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF, Savanelli MC, Colao A, Pivonello R. The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(11):1021-1029.
84. Münzel T, Feil R, Mülsch A, Lohmann SM, Hofmann F, Walter U. Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase [corrected]. *Circulation.* 2003;108(18):2172-2183.
85. Levine AB, Punahaole D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology.* 2012;122(1):55-68.
86. Standley PR, Obards TJ, Martina CL. Cyclic stretch regulates autocrine IGF-I in vascular smooth muscle cells: implications in vascular hyperplasia. *Am J Physiol.* 1999;276(4):E697-705.
87. Tivesten A, Barlund A, Caidahl K, Klintland N, Cittadini A, Ohlsson C, Isgaard J. Growth hormone-induced blood pressure decrease is associated with increased mRNA levels of the vascular smooth muscle KATP channel. *J Endocrinol.* 2004;183(1):195-202.
88. Sverrisdóttir YB, Elam M, Caidahl K, Söderling AS, Herlitz H, Johannsson G. The effect of growth hormone (GH) replacement therapy on sympathetic nerve hyperactivity in hypopituitary adults: a double-blind, placebo-controlled, crossover, short-term trial

- followed by long-term open GH replacement in hypopituitary adults. *J Hypertens*. 2003;21(10):1905-1914.
89. Cittadini A, Ishiguro Y, Strömer H, Spindler M, Moses AC, Clark R, Douglas PS, Ingwall JS, Morgan JP. Insulin-like growth factor-1 but not growth hormone augments mammalian myocardial contractility by sensitizing the myofilament to Ca²⁺ through a wortmannin-sensitive pathway: studies in rat and ferret isolated muscles. *Circ Res*. 1998;83(1):50-59.
 90. Freestone NS, Ribaric S, Mason WT. The effect of insulin-like growth factor-1 on adult rat cardiac contractility. *Mol Cell Biochem*. 1996;163-164:223-229.
 91. Tajima M, Weinberg EO, Bartunek J, Jin H, Yang R, Paoni NF, Lorell BH. Treatment with growth hormone enhances contractile reserve and intracellular calcium transients in myocytes from rats with postinfarction heart failure. *Circulation*. 1999;99(1):127-134.
 92. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(2):137-154.
 93. Sanmartí A, Lucas A, Hawkins F, Webb SM, Ulied A. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socio-economic impact and health status. Collaborative ODA (Observational GH Deficiency in Adults) Group. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(5):481-489.
 94. de Gregorio C, Curtò L, Marini F, Andò G, Trio O, Trimarchi F, Coglitore S, Cannavò S. Systemic hypertension counteracts potential benefits of growth hormone replacement therapy on left ventricular remodeling in adults with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(4):243-248.
 95. Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Fazio S, Sabatini D, Nicolai E, Colao A, Longobardi S, Lombardi G, Saccà L. Impaired cardiac performance in GH-deficient adults and its improvement after GH replacement. *Am J Physiol*. 1994;267(2 Pt 1):E219-225.
 96. Zhou H, Sun L, Zhang S, Wang Y, Wang G. Effect of long-term growth hormone replacement on glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2021;24(1):130-142.
 97. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2192-2199.
 98. Conceição FL, de Rooij Mansur VA, Brasil RR, Vaisman M. Ambulatory monitoring of blood pressure in growth hormone-deficient adults. *Blood Press Monit*. 2002;7(2):89-94.
 99. Cenci MC, Soares DV, Spina LD, de Lima Oliveira Brasil RR, Lobo PM, Mansur VA, Gold J, Michmacher E, Vaisman M, Conceição FL. Effects of 5 years of growth hormone (GH) replacement therapy on cardiac parameters and physical performance in adults with GH deficiency. *Pituitary*. 2009;12(4):322-329.
 100. Hepprich M, Ebrahimi F, Christ E. Dyslipidaemia and growth hormone deficiency - A comprehensive review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(6):101821.
 101. Claessen KM, Appelman-Dijkstra NM, Adoptie DM, Roelfsema F, Smit JW, Biermasz NR, Pereira AM. Metabolic profile in growth hormone-deficient (GHD) adults after long-term recombinant human growth hormone (rhGH) therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):352-361.
 102. Olivecrona H, Ericsson S, Berglund L, Angelin B. Increased concentrations of serum lipoprotein (a) in response to growth hormone treatment. *Bmj*. 1993;306(6894):1726-1727.

103. Kopchick JJ, Basu R, Berryman DE, Jorgensen JOL, Johannsson G, Puri V. Covert actions of growth hormone: fibrosis, cardiovascular diseases and cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2022;18(9):558-573.
104. Ho KK, O'Sullivan AJ, Burt MG. The physiology of growth hormone (GH) in adults: translational journey to GH replacement therapy. *J Endocrinol*. 2023;257(2).
105. Mukherjee A, Murray RD, Shalet SM. Impact of growth hormone status on body composition and the skeleton. *Horm Res*. 2004;62 Suppl 3:35-41.
106. Vijayakumar A, Yakar S, Leroith D. The intricate role of growth hormone in metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011;2:32.
107. Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J. A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1442-1445.
108. Jørgensen JOL, Johannsson G, Barkan A. Should patients with adult GH deficiency receive GH replacement? *Eur J Endocrinol*. 2021;186(1):D1-d15.
109. Witkowska-Sędek E, Rumińska M, Stelmaszczyk-Emmel A, Majcher A, Pyrzak B. The associations between the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, adiponectin, resistin and metabolic profile in children with growth hormone deficiency before and during growth hormone treatment. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(2):333-340.
110. Tafere GG, Wondafrash DZ, Zewdie KA, Assefa BT, Ayza MA. Plasma Adipsin as a Biomarker and Its Implication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1855-1861.
111. Vasilenko MA, Kirienkova EV, Skuratovskaia DA, Zatolokin PA, Mironyuk NI, Litvinova LS. The role of production of adiponectin and leptin in the development of insulin resistance in patients with abdominal obesity. *Dokl Biochem Biophys*. 2017;475(1):271-276.
112. Andreassen M, Faber J, Kjaer A, Petersen CL, Kristensen L. Cardiac function in growth hormone deficient patients before and after 1 year with replacement therapy: a magnetic resonance imaging study. *Pituitary*. 2011;14(1):1-10.
113. Thomas JD, Dattani A, Zemrak F, Burchell T, Akker SA, Gurnell M, Grossman AB, Davies LC, Korbonits M. Characterisation of myocardial structure and function in adult-onset growth hormone deficiency using cardiac magnetic resonance. *Endocrine*. 2016;54(3):778-787.
114. Cannavò S, Marini F, Curtò L, Torre ML, de Gregorio C, Salamone I, Alibrandi A, Trimarchi F. High prevalence of coronary calcifications and increased risk for coronary heart disease in adults with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(1):32-37.
115. Boschetti M, Agosti S, Albanese V, Casalino L, Teti C, Bezante GP, Brunelli C, Albertelli M, Ferone D. One-year GH replacement therapy reduces early cardiac target organ damage (TOD) in adult GHD patients. *Endocrine*. 2017;55(2):573-581.
116. Press M, Notarfrancesco A, Genel M. Risk of hypoglycaemia with alternate-day growth hormone injections. *Lancet*. 1987;1(8540):1002-1004.
117. Johannsson JO, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson BA. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism*. 1995;44(9):1126-1129.
118. Yuen KC, Frystyk J, White DK, Twickler TB, Koppeschaar HP, Harris PE, Fryklund L, Murgatroyd PR, Dunger DB. Improvement in insulin sensitivity without concomitant changes in body composition and cardiovascular risk markers following fixed administration of a very low growth hormone (GH) dose in adults with severe GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):428-436.
119. Abs R, Mattsson AF, Thunander M, Verhelst J, Góth MI, Wilton P, Kołtowska-Hägström M, Luger A. Prevalence of diabetes mellitus in 6050 hypopituitary patients

- with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2013;168(3):297-305.
120. Attanasio AF, Jung H, Mo D, Chanson P, Bouillon R, Ho KK, Lamberts SW, Clemmons DR. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: a surveillance database analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2255-2261.
 121. Bäck M, Yurdagul A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(7):389-406.
 122. Seki Y, Morimoto S, Bokuda K, Watanabe D, Yamashita K, Takano N, Amano K, Kawamata T, Ichihara A. Effect of GH Deficiency Caused by Nonfunctioning Pituitary Masses on Serum C-reactive Protein Levels. *J Endocr Soc*. 2023;7(12):bvad137.
 123. McCallum RW, Sainsbury CA, Spiers A, Dominiczak AF, Petrie JR, Sattar N, Connell JM. Growth hormone replacement reduces C-reactive protein and large-artery stiffness but does not alter endothelial function in patients with adult growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(4):473-479.
 124. Johansson JO, Landin K, Tengborn L, Rosén T, Bengtsson BA. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(3):434-437.
 125. Cakir I, Tanriverdi F, Karaca Z, Kaynar L, Eser B, Unluhizarci K, Kelestimur F. Evaluation of coagulation and fibrinolytic parameters in adult onset GH deficiency and the effects of GH replacement therapy: a placebo controlled study. *Growth Horm IGF Res*. 2012;22(1):17-21.
 126. Miljic D, Miljic P, Doknic M, Pekic S, Stojanovic M, Cvijovic G, Micic D, Popovic V. Growth hormone replacement normalizes impaired fibrinolysis: new insights into endothelial dysfunction in patients with hypopituitarism and growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2013;23(6):243-248.
 127. Oglesby IK, Slattery D, Glynn N, Gupta S, Duggan K, Cuesta M, Dunne E, Garrahy A, Toner S, Kenny D, Agha A. The modulation of platelet function by growth hormone in growth hormone deficient Hypopituitary patients. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):197.
 128. Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, Brabant G, von zur Muhlen A, Frolich JC. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Invest*. 1996;98(12):2706-2713.
 129. Setola E, Monti LD, Lanzi R, Lucotti P, Losa M, Gatti E, Galluccio E, Oldani M, Fermo I, Giovannelli M, Bosi E, Piatti P. Effects of growth hormone treatment on arginine to asymmetric dimethylarginine ratio and endothelial function in patients with growth hormone deficiency. *Metabolism*. 2008;57(12):1685-1690.
 130. Kovács K, Karvaly GB, Farkas R, Vásárhelyi B. [Clinical and diagnostic relevance of asymmetric and symmetric dimethyl arginine (ADMA/SDMA)]. *Orv Hetil*. 2022;163(13):500-505.
 131. Thum T, Fleissner F, Klink I, Tsikas D, Jakob M, Bauersachs J, Stichtenoth DO. Growth hormone treatment improves markers of systemic nitric oxide bioavailability via insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4172-4179.
 132. Johannsson G, Bengtsson BA. Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 1999;22(5 Suppl):41-46.
 133. Di Somma C, Pivonello R, Pizza G, De Rosa A, Lombardi G, Colao A, Savastano S. Prevalence of the metabolic syndrome in moderately-severely obese subjects with and without growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(3):171-177.

134. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A, Thunander M, Góth MI, Koltowska-Häggström M, Abs R. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):881-889.
135. van der Klaauw AA, Biermasz NR, Feskens EJ, Bos MB, Smit JW, Roelfsema F, Corssmit EP, Pijl H, Romijn JA, Pereira AM. The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(4):455-462.
136. Nishizawa H, Iguchi G, Murawaki A, Fukuoka H, Hayashi Y, Kaji H, Yamamoto M, Suda K, Takahashi M, Seo Y, Yano Y, Kitazawa R, Kitazawa S, Koga M, Okimura Y, Chihara K, Takahashi Y. Nonalcoholic fatty liver disease in adult hypopituitary patients with GH deficiency and the impact of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(1):67-74.
137. Yang H, Chen M, Wang Y, Jiang L, Wang L, Duan L, Gong F, Zhu H, Pan H. High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry-based Metabolic Profiling of Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(9):2272-2281.
138. Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Casanueva FF, Chanson P, Clayton PE, Choong CS, Clemmons D, Dattani M, Frystyk J, Ho K, Hoffman AR, Horikawa R, Juul A, Kopchick JJ, Luo X, Neggers S, Netchine I, Olsson DS, Radovick S, Rosenfeld R, Ross RJ, Schilbach K, Solberg P, Strasburger C, Trainer P, Yuen KCJ, Wickstrom K, Jorgensen JOL. Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. *Endocr Connect*. 2018;7(3):R126-r134.
139. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98-107.
140. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
141. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ, Rogers WJ, Reis SE. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*. 2004;109(6):706-713.
142. Lőrincz H, Somodi S, Ratku B, Harangi M, Paragh G. Crucial Regulatory Role of Organokines in Relation to Metabolic Changes in Non-Diabetic Obesity. *Metabolites*. 2023;13(2).
143. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:71.
144. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension*. 2005;45(4):602-607.
145. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med*. 1987;16(2):235-251.
146. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9294):1682-1686.
147. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45(1):9-14.
148. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41(3 Pt 2):625-633.

149. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010;33(5):386-393.
150. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, Yin X, Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1161521.
151. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother.* 2021;137:111315.
152. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012;379(9833):2279-2290.
153. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, Ohtsuka-Kawatari N, Kumagai K, Sakamoto K, Kobayashi M, Yamauchi T, Ueki K, Oishi Y, Nishimura S, Manabe I, Hashimoto H, Ohnishi Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Nagai R, Kadowaki T. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2006;281(36):26602-26614.
154. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2094-2101.
155. Winkler G, Wittmann I. [Fat tissue as the primary target organ of insulin resistance in diabetes mellitus.]. *Orv Hetil.* 2023;164(1):3-10.
156. Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114(3):183-194.
157. Maris M, Overbergh L, Gysemans C, Waget A, Cardozo AK, Verdrengh E, Cunha JP, Gotoh T, Cnop M, Eizirik DL, Burcelin R, Mathieu C. Deletion of C/EBP homologous protein (Chop) in C57Bl/6 mice dissociates obesity from insulin resistance. *Diabetologia.* 2012;55(4):1167-1178.
158. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis.* 2015;14:121.
159. Jeschke MG, Boehning D. Endoplasmic reticulum stress and insulin resistance post-trauma: similarities to type 2 diabetes. *J Cell Mol Med.* 2012;16(3):437-444.
160. Wondmkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3611-3616.
161. Halmos T, Suba I. [Diseases caused by mitochondrial dysfunction]. *Orv Hetil.* 2022;163(35):1383-1393.
162. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients.* 2013;5(3):829-851.
163. Halmos T, Suba I. [Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome]. *Orv Hetil.* 2016;157(1):13-22.
164. Cani PD, Jordan BF. Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2018;15(11):671-682.
165. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(1):3-15.
166. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761-1772.
167. Amar J, Serino M, Lange C, Chabo C, Iacovoni J, Mondot S, Lepage P, Klopp C, Mariette J, Bouchez O, Perez L, Courtney M, Marre M, Klopp P, Lantieri O, Doré J,

- Charles M, Balkau B, Burcelin R. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia*. 2011;54(12):3055-3061.
168. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-1240.
 169. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3407306.
 170. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(6):399-409.
 171. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
 172. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2169-2180.
 173. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:22.
 174. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1925-1932.
 175. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, Lear SA, Ndumele CE, Neeland IJ, Sanders P, St-Onge MP. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010.
 176. McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105(23):2712-2718.
 177. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, Park JS, Kober L, Torp-Pedersen C, Cottin Y, Lorgis L, Lee SH, Kim YJ, Thomas R, Roger VL, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):1877-1886.
 178. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013;122(20):3415-3422.
 179. Mazzocchi G, Copetti M, Dagostino MP, Grilli M, Fontana A, Pellegrini F, Greco A. Epicardial adipose tissue and idiopathic deep venous thrombosis: an association study. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):378-383.
 180. Vayá A, Martínez-Triguero ML, España F, Todolí JA, Bonet E, Corella D. The metabolic syndrome and its individual components: its association with venous thromboembolism in a Mediterranean population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9(3):197-201.
 181. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev*. 2009;10(5):554-563.
 182. Russo I, Traversa M, Bonomo K, De Salve A, Mattiello L, Del Mese P, Doronzo G, Cavalot F, Trovati M, Anfossi G. In central obesity, weight loss restores platelet sensitivity to nitric oxide and prostacyclin. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(4):788-797.
 183. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Cardenas GA, Mehra MR, Messerli FH. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2007;100(9):1460-1464.
 184. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, Mahajan R, Kuklik P, Zhang Y, Brooks AG, Nelson AJ, Worthley SG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Wittert GA, Sanders P. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):90-100.

185. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, Baetens D, Orci L, Unger RH. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(4):1784-1789.
186. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, Yusuf S, Swedberg K, Michelson EL, Granger CB, McMurray JJ, Solomon SD. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;116(6):627-636.
187. Sjöström LV. Mortality of severely obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2 Suppl):516s-523s.
188. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019;92:51-60.
189. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617-1624.
190. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev*. 2014;15(10):781-790.
191. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-2497.
192. Durward CM, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *J Obes*. 2012;2012:460321.
193. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(13):1506-1531.
194. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Gögele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Jula A, Kootstra-Ros JE, Kvaløy K, Holmen TL, Männistö S, Metspalu A, Midthjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM, Waldenberger M, Perola M, Wolffenbuttel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:9.
195. Hwang YC, Hayashi T, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, Boyko EJ. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(9):1365-1370.
196. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.
197. Tan SH, Lee A, Pascovici D, Care N, Birzniece V, Ho K, Molloy MP, Khan A. Plasma biomarker proteins for detection of human growth hormone administration in athletes. *Sci Rep*. 2017;7(1):10039.
198. Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H, Forouzanfar MH, Abedian S, Tavangar SM, Mohamadkhani A, Ghoujehgi F, Estakhri A, Nouri N, Farzadi Z, Najjari A, Malekzadeh R. Noninvasive markers of liver fibrosis

- and inflammation in chronic hepatitis B-virus related liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2537-2545.
199. Doycheva I, Erickson D, Watt KD. Growth hormone deficiency and NAFLD: An overlooked and underrecognized link. *Hepatol Commun*. 2022;6(9):2227-2237.
 200. Kong T, Gu Y, Sun L, Zhou R, Li J, Shi J. Association of nonalcoholic fatty liver disease and growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J*. 2023;70(10):959-967.
 201. Bellach L, Gard LI, Lindner SD, Baumgartner-Parzer S, Klimek P, Kautzky-Willer A, Leutner M. The Interplay of Adipokines, Body Composition and Glucose Homeostasis in Pregnant Women with a History of RYGB Operation. *Nutrients*. 2023;15(11).
 202. Liao YS, Li HC, Lu HK, Lai CL, Wang YS, Hsieh KC. Comparison of Bioelectrical Impedance Analysis and Dual Energy X-ray Absorptiometry for Total and Segmental Bone Mineral Content with a Three-Compartment Model. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7).
 203. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson B-Å, Góth MI, Wilton P, Koltowska-Häggström M. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults – a KIMS database analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(1):79-90.
 204. Appelman-Dijkstra NM, Rijndorp M, Biermasz NR, Dekkers OM, Pereira AM. Effects of discontinuation of growth hormone replacement in adult GH-deficient patients: a cohort study and a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(6):705-716.
 205. Kohno H, Ueyama N, Honda S. Unfavourable impact of growth hormone (GH) discontinuation on body composition and cholesterol profiles after the completion of height growth in GH-deficient young adults. *Diabetes Obes Metab*. 1999;1(5):293-296.
 206. Maraninchi M, Calabrese A, Nogueira JP, Castinetti F, Mancini J, Mourre F, Piétri L, Bénamo E, Albarel F, Morange I, Dupont-Roussel J, Nicolay A, Brue T, Béliard S, Valéro R. Role of growth hormone in hepatic and intestinal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *J Clin Lipidol*. 2021;15(5):712-723.
 207. Filipsson Nyström H, Barbosa EJ, Nilsson AG, Norrman LL, Ragnarsson O, Johannsson G. Discontinuing long-term GH replacement therapy--a randomized, placebo-controlled crossover trial in adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3185-3195.
 208. Colao A, Di Somma C, Rota F, Di Maio S, Salerno M, Klain A, Spiezia S, Lombardi G. Common carotid intima-media thickness in growth hormone (GH)-deficient adolescents: a prospective study after GH withdrawal and restarting GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2659-2665.
 209. Karlsson C, Wallenius K, Walentinsson A, Greasley PJ, Miliotis T, Hammar M, Iaconelli A, Tapani S, Raffaelli M, Mingrone G, Carlsson B. Identification of Proteins Associated with the Early Restoration of Insulin Sensitivity After Biliopancreatic Diversion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):e4157-4168.
 210. Wewer Albrechtsen NJ, Geyer PE, Doll S, Treit PV, Bojsen-Møller KN, Martinussen C, Jørgensen NB, Torekov SS, Meier F, Niu L, Santos A, Keilhauer EC, Holst JJ, Madsbad S, Mann M. Plasma Proteome Profiling Reveals Dynamics of Inflammatory and Lipid Homeostasis Markers after Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery. *Cell Syst*. 2018;7(6):601-612.e603.
 211. Kheiripour N, Khodamoradi Z, Ranjbar A, Borzouei S. The positive effect of short-term nano-curcumin therapy on insulin resistance and serum levels of afamin in patients with metabolic syndrome. *Avicenna J Phytomed*. 2021;11(2):146-153.

212. Conklin LS, Merkel PA, Pachman LM, Parikh H, Tawalbeh S, Damsker JM, Cuthbertson DD, Morgan GA, Monach PA, Hathout Y, Nagaraju K, van den Anker J, McAlear CA, Hoffman EP. Serum biomarkers of glucocorticoid response and safety in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and juvenile dermatomyositis. *Steroids*. 2018;140:159-166.
213. Møller N, Jørgensen JOL. Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects. *Endocrine Reviews*. 2009;30(2):152-177.
214. Bailes J, Soloviev M. Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) and Its Monitoring in Medical Diagnostic and in Sports. *Biomolecules*. 2021;11(2).
215. Thakkar H, Vincent V, Sen A, Singh A, Roy A. Changing Perspectives on HDL: From Simple Quantity Measurements to Functional Quality Assessment. *J Lipids*. 2021;2021:5585521.
216. Santos-Gallego CG. HDL: Quality or quantity? *Atherosclerosis*. 2015;243(1):121-123.
217. Janac JM, Zeljkovic A, Jelic-Ivanovic ZD, Dimitrijevic-Sreckovic VS, Vekic J, Miljkovic MM, Stefanovic A, Kotur-Stevuljevic JM, Ivanisevic JM, Spasojevic-Kalimanovska VV. Increased Oxidized High-Density Lipoprotein/High-Density Lipoprotein-Cholesterol Ratio as a Potential Indicator of Disturbed Metabolic Health in Overweight and Obese Individuals. *Lab Med*. 2020;51(1):24-33.
218. Zhao X, Zhang HW, Zhang Y, Li S, Xu RX, Sun J, Zhu CG, Wu NQ, Gao Y, Guo YL, Liu G, Dong Q, Li JJ. Analysis of Lipoprotein Subfractions in 920 Patients With and Without Type 2 Diabetes. *Heart Lung Circ*. 2017;26(3):211-218.
219. Nowicki GJ, Ślusarska B, Polak M, Naylor K, Kocki T. Relationship between Serum Kallistatin and Afamin and Anthropometric Factors Associated with Obesity and of Being Overweight in Patients after Myocardial Infarction and without Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2021;10(24).
220. Xu RX, Zhang Y, Ye P, Chen H, Li YF, Hua Q, Guo YL, Li XL, Li S, Dong Q, Liu G, Li JJ. Analysis of Lipoprotein Subfractions in Chinese Han Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Heart Lung Circ*. 2015;24(12):1203-1210.
221. Goliash G, Oravec S, Blessberger H, Dostal E, Hoke M, Wojta J, Schillinger M, Huber K, Maurer G, Wiesbauer F. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age (≤ 40 years of age). *Eur J Clin Invest*. 2012;42(6):631-636.
222. Altalhi R, Pechlivani N, Ajjan RA. PAI-1 in Diabetes: Pathophysiology and Role as a Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6).
223. Wang L, Chen L, Liu Z, Liu Y, Luo M, Chen N, Deng X, Luo Y, He J, Zhang L, Hill MA, Li R, Wu J. PAI-1 Exacerbates White Adipose Tissue Dysfunction and Metabolic Dysregulation in High Fat Diet-Induced Obesity. *Front Pharmacol*. 2018;9:1087.
224. Song C, Burgess S, Eicher JD, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6).
225. Levine JA, Oleaga C, Eren M, Amaral AP, Shang M, Lux E, Khan SS, Shah SJ, Omura Y, Pamir N, Hay J, Barish G, Miyata T, Tavori H, Fazio S, Vaughan DE. Role of PAI-1 in hepatic steatosis and dyslipidemia. *Sci Rep*. 2021;11(1):430.
226. Newcomer ME, Ong DE. Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1482(1-2):57-64.
227. Lőrincz H, Csige I, Harangi M, Szentpéteri A, Seres I, Szabó Z, Paragh G, Somodi S. Low Levels of Serum Fetuin-A and Retinol-Binding Protein 4 Correlate with Lipoprotein Subfractions in Morbid Obese and Lean Non-Diabetic Subjects. *Life (Basel)*. 2021;11(9).

228. Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. RBP4: a controversial adipokine. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):703-711.
229. Araumi A, Osaki T, Ichikawa K, Kudo K, Suzuki N, Watanabe S, Watanabe M, Konta T. Urinary and plasma proteomics to discover biomarkers for diagnosing between diabetic nephropathy and minimal change nephrotic syndrome or membranous nephropathy. *Biochem Biophys Res.* 2021;27:101102.
230. Palella E, Cimino R, Pullano SA, Fiorillo AS, Gulletta E, Brunetti A, Foti DP, Greco M. Laboratory Parameters of Hemostasis, Adhesion Molecules, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: Correlation with Glycemic Control. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(1).
231. Mohd Nor NS, Saimin H, Rahman T, Abdul Razak S, Mohd Nasir N, Ismail Z, Mohd Nawawi H. Comparable Enhanced Prothrombogenesis in Simple Central Obesity and Metabolic Syndrome. *J Obes.* 2018;2018:8508549.
232. Somodi S, Seres I, Lőrincz H, Harangi M, Fülöp P, Paragh G. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Level Correlates with Lipoprotein Subfractions in Obese Nondiabetic Subjects. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:9596054.
233. Olsen T, Blomhoff R. Retinol, Retinoic Acid, and Retinol-Binding Protein 4 are Differentially Associated with Cardiovascular Disease, Type 2 Diabetes, and Obesity: An Overview of Human Studies. *Adv Nutr.* 2020;11(3):644-666.
234. Graham TE, Wason CJ, Blüher M, Kahn BB. Shortcomings in methodology complicate measurements of serum retinol binding protein (RBP4) in insulin-resistant human subjects. *Diabetologia.* 2007;50(4):814-823.
235. Fan J, Yin S, Lin D, Liu Y, Chen N, Bai X, Ke Q, Shen J, You L, Lin X, Li F, He F, Yan L, Chen C, Xia M. Association of Serum Retinol-Binding Protein 4 Levels and the Risk of Incident Type 2 Diabetes in Subjects With Prediabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1574-1581.
236. Höybye C, Wahlström E, Tollet-Egnell P, Norstedt G. Metabolomics: a tool for the diagnosis of GH deficiency and for monitoring GH replacement? *Endocr Connect.* 2014;3(4):200-206.

13. Saját közlemények



**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/415/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Ratku Balázs

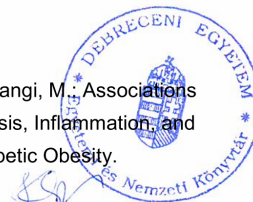
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Ratku, B.**, Lőrincz, H., Csiha, S., Borbásné Sebestyén, V., Berta, E., Bodor, M., Nagy, E. V., Szabó, Z., Harangi, M., Somodi, S.: Serum afamin and its implications in adult growth hormone deficiency: a prospective GH-withdrawal study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 15, 1-13, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2024.1348046>
IF: 3.9 (2023)
2. Lőrincz, H*, **Ratku, B.***, Csiha, S., Seres, I., Szabó, Z., Paragh, G., Harangi, M., Somodi, S.: Impaired Organokine Regulation in Non-Diabetic Obese Subjects: halfway to the Cardiometabolic Danger Zone. *Int. J. Mol. Sci.* 24 (4), 1-13, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24044115>
* Megosztott első szerzős közlemény.
IF: 4.9
3. **Ratku, B.**, Borbásné Sebestyén, V., Erdei, A., Nagy, E. V., Szabó, Z., Somodi, S.: Effects of adult growth hormone deficiency and replacement therapy on the cardiometabolic risk profile. *Pituitary*. 25 (2), 211-228, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-022-01207-1>
IF: 3.8

További közlemények

4. Lőrincz, H., Csiha, S., **Ratku, B.**, Somodi, S., Sztanek, F., Paragh, G., Harangi, M.: Associations between Serum Kallistatin Levels and Markers of Glucose Homeostasis, Inflammation, and Lipoprotein Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes and Nondiabetic Obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 25 (11), 1-12, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25116264>
IF: 4.9 (2023)





5. **Ratku, B.**, Borbásné Sebestyén, V., Szelesné Árokszálási, A., Erdei, A., Berta, E., Szabó, Z., Bodor, M., Nagy, E. V., Somodi, S.: A felnőttkori növekedéshormon-hiány szív- és érrendszeri szövődményei.
Orv. hetil. 164 (41), 1616-1627, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2023.32890>
IF: 0.8
6. Lőrincz, H., Somodi, S., **Ratku, B.**, Harangi, M., Paragh, G.: Crucial Regulatory Role of Organokines in Relation to Metabolic Changes in Non-Diabetic Obesity.
Metabolites. 13 (2), 1-27, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo13020270>
IF: 3.4
7. Lőrincz, H., Csiha, S., **Ratku, B.**, Somodi, S., Sztanek, F., Seres, I., Paragh, G., Harangi, M.: Gender-Dependent Associations between Serum Betatrophin Levels and Lipoprotein Subfractions in Diabetic and Nondiabetic Obese Patients.
Int. J. Mol. Sci. 24 (22), 1-13, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms242216504>
IF: 4.9
8. Ujvárosy, D., Borbásné Sebestyén, V., Ötvös, T., **Ratku, B.**, Lőrincz, I., Szűk, T., Csanádi, Z., Berényi, E., Szabó, Z.: Cardiopulmonary Resuscitation With Mechanical Chest Compression Device During Percutaneous Coronary Intervention: a case report.
Front. Cardiovasc. Med. 8, 1-6, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.614493>
IF: 5.846

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 32,446

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
12,6**

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

Debrecen, 2024.07.23.

