

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A thrombocyta aktivációs markerek és adipokinek
atherosclerosisal való összefüggéseinek vizsgálata elhízásban**

Dr. Csongrádi Éva

Témavezető:

Prof. Dr. Paragh György

Prof. Dr. Kappelmayer János



Debreceni Egyetem

Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2017

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	4
1. BEVEZETÉS	6
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	8
2.1. Elhízás	8
2.1.1. Az elhízás definíciója és epidemiológiája	8
2.1.2. Az elhízás és az adipokinek	9
2.1.3. Az elhízás szerepe az atherosclerosis kialakulásában	12
2.2. Thrombocyta aktiváció	14
2.2.1. A thrombocyta aktiválódás folyamata	14
2.2.2. Thrombocyta felszíni P-szelektin	16
2.2.3. Szolubilis P-szelektin és P-szelektin gén Thr715Pro polimorfizmus	17
2.2.4. Thrombocyta mikropartikula	17
2.2.5. A thrombocyta aktiváció szerepe az atherosclerosis kialakulásában	18
2.3. Az arteria carotis communis intima-media vastagság jelentősége	19
3. CÉLKITŰZÉSEK	20
4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	22
4.1. Az obez és kontroll vizsgálati populációk jellemzése	22
4.2. Laboratóriumi vizsgálatok	22
4.2.1. Mintavétel és előkészítés	22
4.2.2. Kémiai/immunkémiai és hematológiai laboratóriumi tesztek	23
4.2.3. Áramlási citometriai analízis	24
4.2.4. P-szelektin Thr715Pro genotípus meghatározás	25
4.3. Arteria carotis communis intima-media vastagság mérés	25
4.4. Statisztikai módszerek	25
5. EREDMÉNYEK	27
5.1. A vizsgálati résztvevők klinikai és laboratóriumi jellemzői	27
5.2. Thrombocyta aktivációs marker szintek	30
5.3. P-szelektin Thr715Pro polimorfizmus hatása a szolubilis P-szelektin szintre	31
5.4. Thrombocyta aktivációs markerek és vaszkuláris rizikófaktorok összefüggései	32

5.5. Thrombocytá aktivációs markerek és carotis intima-media vastagság kapcsolata	34
5.6. Az elhízás atherosclerotikus társbetegségeinek hatása az adipokin szintekre	35
5.7. Adipokinek és hemosztatikus paraméterek összefüggései	36
5.8. Adipokinek és carotis intima-media vastagság kapcsolata	38
5.9. Carotis intima-media vastagság független prediktorai	39
6. MEGBESZÉLÉS.....	41
6.1. A thrombocytá hyperaktiváció atherosclerosissal való összefüggései elhízásban.....	41
6.2. Az adipokinek atherosclerosissal való kapcsolatai elhízásban.....	44
7. ÖSSZEFOGLALÁS	48
8. SUMMARY	49
9. AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ EREDMÉNYEI, MEGÁLLAPÍTÁSAI, KLINIKAI JELENTŐSÉGE.....	50
10. IRODALOMJEGYZÉK.....	52
10.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke	52
10.2. Saját közlemények jegyzéke	64
11. TÁRGYSZAVAK/KEYWORDS	70
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	71
13. KUTATÁSI TÁMOGATÁSOK	72
14. FÜGGELÉK.....	73

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

BMI	body mass index
CD40L	CD40 ligand
CHOD-PAP	cholesterol oxidase-p-aminophenazone
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
ET-1	endothelin-1
FITC	fluorescein isothiocyanate
FSC	forward scatter
GP	glikoprotein
GPO-PAP	glycerol phosphate oxidase-p-aminophenasone
HDL-C	high density lipoprotein-cholesterol
HOMA-IR	homeostasis model assessment insulin resistance
HPLC	high-performance liquid chromatography
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1
IL-6	interleukin-6
LDL-C	low density lipoprotein-cholesterol
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
MPV	mean platelet volume
NO	nitrogen-monoxide
OGTT	oral glucose tolerance test
PAF	platelet-activating factor
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1
PBS	phosphate buffered saline
PCR-RFLP	polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism
PE	phycoerythrin
PFA	paraformaldehyd
PPP	platelet-poor plasma
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSC	sideward scatter
TNF- α	tumor necrosis factor-alfa
TXA2	thromboxán A2
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1

VEGF	vascular endothelial growth factor
VLDL	very low density lipoprotein
vWF	von Willebrand-faktor
WHO	World Health Organization

1. BEVEZETÉS

Világszerte a vezető halálokokat az atherosclerotikus szív-és érrendszeri betegségek jelentik (1). A kardiovaszkuláris események kritikus komponense, az atherothrombosis, az atherosclerosis akut krízise. Az érlemezés fontos befolyásolható kockázati tényezője a magas vérnyomás, a 2-es típusú cukorbetegség, a dyslipidaemia és dohányzás mellett az elhízás (2). Az obezitás világméretű epidémiája, következményeinek súlyossága és hatékony kezelésének hiánya miatt világszerte az egyik legnagyobb népegészségügyi problémává vált. Az obezitás gyakran társul atherosclerosisra hajlamosító társbetegségekkel: hypertoniával és/vagy 2-es típusú diabetes mellitussal és/vagy dyslipidaemiával (3). Ugyanakkor fontos kiemelni, hogy az elhízott egyének közel egyharmada nem szenved atherosclerotikus társbetegségben (4).

Az atherosclerotikus kardio- és cerebrovaszkuláris betegségekben, valamint az atherosclerosisra hajlamosító kórképekben: hypertoniában, 2-es típusú diabetes mellitusban és dyslipidaemiában, a fokozott thrombocytá aktiváció emelkedett felszíni és szolubilis P-szelektin szintekkel és thrombocytá eredetű mikropartikula (MP) számmal jól demonstrált (5-14). Ugyanakkor elhízásban, az értekezésben bemutatott vizsgálatot megelőzően csak kis betegszámú obez csoportokban történtek vérelemezke aktivációs marker szint meghatározások, részben ellentmondásos eredményekkel (15-18). A P-szelektin Thr715Pro polimorfizmus szerint a szolubilis P-szelektin szint egészséges egyénekben változik; az alacsonyabb szinttel járó homo-és heterozigóta formáknak irodalmi adatok alapján védő hatása feltételezhető az atherosclerotikus folyamatokat illetően (19). A P-szelektin Thr715Pro polimorfizmus szolubilis P-szelektin szintre való hatását obez populációban korábban nem vizsgálták. Továbbá, elhízott egyénekben a thrombocytá aktivációs markerek vaszkuláris rizikófaktorokkal, prothrombotikus paraméterekkel és arteria carotis communis intima-media vastagsággal (carotis IMT), mint a szubklinikus atherosclerosis markerével való kapcsolatai lényeges vonatkozásokban feltáratlanok maradtak.

Abdominális obezitásban a zsírszövet morfológiai átalakuláson megy keresztül, károsodik a funkciója, amely megváltozott adipokin szekréción profillhoz vezet; ez a klasszikus adipokinek tekintetében emelkedett leptin, rezisztin, TNF- α , IL-6 és csökkent adiponektin szintet jelent (20-22). Dinamikusan növekszik az obezitást jellemző megváltozott adipokin plazma szintek atherosclerotikus vaszkuláris betegségek pathomechanizmusában betöltött jelentős szerepét alátámasztó evidenciák száma (23-28). Amíg az adipokinek vizszerális obezitást jellemző alacsony fokozatú krónikus gyulladással, az elhízáshoz gyakran

társuló hypertoniával, anyagcsere-eltérésekkel: hyperglycaemiával, dyslipidaemiával, mint tradicionális vaszkuláris rizikófaktorokkal való összefüggései jól ismertek, elfogadottak (29-32); addig az atherosclerotikus, atherothrombotikus folyamatok meghatározó tényezői közé tartozó thrombocyta aktivációs markerekkel való kapcsolatuk elhízott egyéneknél eddig nem vizsgált, a hyperkoaguláció és hypofibrinolízis markereivel való összefüggéseik pedig nem kellően feltártak. Jelentősége ellenére obesez betegekben a klasszikus adipokinek arteria carotis falvastagsággal való kapcsolatának lényeges vonatkozásai ez idáig nem kerültek tisztázásra.

A fenti szempontok figyelembevételével, munkánk során elhízott egyéneknél, a vérlemezke aktiváció és a megváltozott adipokin profil elemzésével, az atherosclerosis meghatározó tényezőivel való eddig ismeretlen vagy nem kellően tisztázott kapcsolataik vizsgálatával az elhízást jellemző akcelerált atherosclerosis és fokozott kardiovaszkuláris rizikó szempontjából potenciális jelentőséggel bíró tényezők és összefüggések feltárására törekedtünk.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Elhízás

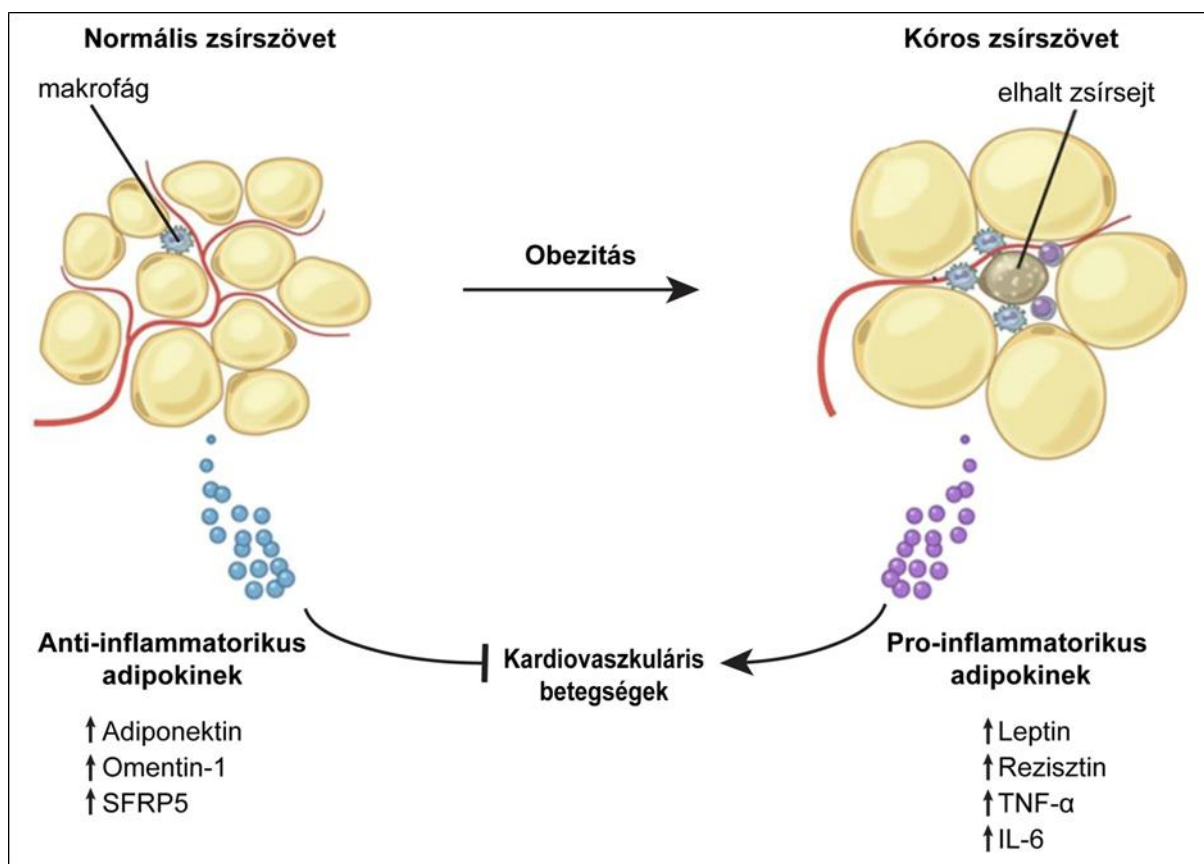
2.1.1. Az elhízás definíciója és epidemiológiája

Az elhízás világszerte az egyik legjelentősebb egészségügyi, társadalmi és pszichoszociális problémává vált. Az elhízás a test zsírtömegének kóros mértékű felszaporodása. A mindennapi gyakorlatban a testtömeg-index (BMI: body mass index) segítségével jellemezzük a tápláltságot, illetve az elhízást, amely a testtömeg (kg) és a testmagasság négyzetének (m^2) hányadosa. Ha a BMI $18,5 \text{ kg/m}^2$ alatti, akkor alacsony, ha $18,5 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$, akkor normális testsúlyról beszélünk. A $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ esetén túlsúlyról, a 30 kg/m^2 feletti testtömeg-index esetén pedig obezitásról van szó. Az obezitáson belül megkülönböztetünk 1. fokozatú obezitást: $30 \leq \text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$, 2. fokozatú obezitást: $35 \leq \text{BMI} < 40 \text{ kg/m}^2$ és a 3. fokozatú (extrém) obezitást: $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (33). Átlagos kaukázusi populációban a testtömeg-index jól korrelál a zsírtömeg mennyiségével, az elhízással, azonban fontos kiemelni, hogy a zsírtömeg mennyiségét a BMI mellett a nem, az életkor és a rassz is függetlenül befolyásolja. A BMI klinikai jelentőségét mutatja az összmortalitással való szignifikáns korrelációja, amely egy J-görbével jellemezhető: a mortalitás emelkedik az extrém alacsony BMI értékek esetén is, a normál testsúlyt jellemző BMI értékek mellett a legalacsonyabb, majd 25 kg/m^2 felett ismét emelkedni kezd és a 30 kg/m^2 felett egyre meredekebben emelkedik a mortalitási rizikó (34). A test zsírtömegének növekedésén túlmenően, fontos szerepe van a zsíreloszlásnak is. Kiemelendő a fokozott kardiometabolikus rizikó szempontjából a centrális típusú (viszcerális) elhízás jelentősége. Az obez személyek közel $\frac{3}{4}$ -e centrális típusú elhízásban szenved. A viszcerális elhízást a haskörfog, illetve a haskörfog és csípőkörfog hányadosának növekedése jellemzi. A haskörfog: férfiakban $\geq 94 \text{ cm}$, nőkben $\geq 80 \text{ cm}$, valamint a haskörfog és csípőkörfog hányados: férfiakban $\geq 0,95$, nőkben $\geq 0,8$ esetén már fokozott a 2-es típusú diabetes mellitus, dyslipidaemia, hypertonia és a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának kockázata. Az obezitás a metabolikus betegségek, a hypertonia és a kardiovaszkuláris betegségek mellett jelentősen növeli a daganatos, a mozgásszervi és mentális betegségek előfordulását is. Az elhízás jelentősége az egyén számára, az elhízással összefüggésbe hozható betegségekkel és azok következményeivel, a várható élettartam rövidülésével és az elhízott embereket érintő negatív társadalmi előítéletekkel kapcsolatosak. Az elhízottak világszerte egyre növekvő aránya a társadalmak számára növekvő egészségügyi, gazdasági terhet jelent. Az Egészségügyi

Világszervezet (WHO: World Health Organization) legfrissebb (2014. évi) adatai szerint 1,9 milliárd felnőtt túlsúlyos vagy elhízott, az elhízottak száma meghaladja a 600 milliót. A felnőttek 39 %-a túlsúlyos (nő: 40 %, férfi: 39 %) és 13 %-a elhízott (nő: 15 %, férfi: 11%). A túlsúly és obezitás prevalenciája földrajzi különbségeket mutat, a legmagasabb értékeket az Amerikai Egyesült Államokban mérték, ahol a lakosság 61 % túlsúlyos és 30 %-a elhízott. A legalacsonyabb túlsúly/elhízás prevalenciát pedig Délkelet-Ázsiában regisztrálták (35). Európa a második helyet foglalja el a túlsúly és obezitás előfordulási gyakorisága szerinti rangsorban. Kiemelendő, hogy Magyarországon a legmagasabb a túlsúly és obezitás prevalenciája az európai államok közül. A magyar felnőttek több mint 60 %-a (nő: 60 %, férfi: 64,9 %) a BMI alapján túlsúlyos vagy elhízott. A férfiak 36,6 %-a túlsúlyos és 28,2 %-a elhízott. A nők 28,5 %-a túlsúlyos és 31,5 %-a elhízott (36). Morbid elhízás a felnőtt lakosság 3 %-ban fordul elő, legnagyobb arányban a középkorú nőknél. A túlsúly és elhízás gyakorisága az életkorral nő. A felnőtt lakosság közel fele, minden harmadik férfi és minden második nő, haskörfogat alapján viscerális obezitásban szenved. A centrális típusú elhízottak aránya jelentősen emelkedik az életkorral.

2.1.2. Az elhízás és az adipokinek

A testsúly kóros gyarapodása során a zsírsejtekben triglicerid rakódik le, méretük növekszik, gömb alakúvá válnak. A növekvő sejtek fokozott mértékben termelnek tumor nekrosis faktor-alfát (TNF- α : tumor necrosis factor alpha) és leptint. Ezzel párhuzamosan az adiponektin képződés csökken. Ezen változások monocytá inváziót indítanak el, melynek során a monocyták proinflammatorikus aktivitással rendelkező M1-es típusú makrofágokká differenciálódnak (20). Az M1 makrofágok proinflammatorikus mediátorokat (TNF- α , interleukin-6 (IL-6) és rezisztin) termelnek, melyek egyéb biológiailag aktív anyagok, mint monocytá kemoatraktáns protein-1 (MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1), intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1), vaszkuláris adhéziós molekula-1 (VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1) kibocsátását elősegítve circulus vitiosusként további makrofágok zsírszövetbe történő bevándorlását és gyulladást okoznak (21). A zsírsejtek növekedési fázisában megindult makrofág invázió során lokális hypoxia lép fel, majd a zsírsejtek további növekedés során elhalnak, és az elhalt adipocytákat makrofágok serege veszi körül (22). Elhízás során tehát a zsírszövet morfológiai átalakuláson megy keresztül, zsírszövet diszfunkció lép fel, mely megváltozott adipokin szekréción profilt eredményez, ami a klasszikus adipokinek vonatkozásában emelkedett leptin, rezisztin, TNF- α , IL-6 és csökkent adiponektin szintekkel jár.



1. ábra: A viscerális zsírszövet morfológiai változásai és funkcionális károsodása elhízásban. (Az ábra Fuster és munkatársai, *Circ Res* 2006 ábrája alapján, annak módosításával készült).

Leptin

A leptint elsősorban a zsírszövet termeli, de megtalálható a vázizmokban, gyomorban, májban, placentában, petefészekben és csontvelőben is. A szérumban a leptin szint arányos a zsírszövet nagyságával (37). A leptin alapvető szerepe az étvágy és az energia-háztartás központi idegrendszeri szabályozása (38). Csökkenti az étvágyat, fokozza az energia-leadást. Elhízásban leptin rezisztencia van, így a magas leptin szint sem jár megfelelő étvágycsökkenéssel. A leptin növeli a szimpatikus aktivitást és tubuláris sóvisszaszívást artériás hipertóniát okozva (39). Stimulálja az endothelin-1 (ET-1) képződést endothel dysfunkció irányába hatva (40). Elősegíti a vaszkuláris simaizomsejtek migrációját, proliferációját (41). Fokozza a monocytákon a pro-inflammatorikus citokin TNF- α és IL-6

expresszióját, inflammatorikus hatást kifejtve (42). A leptin receptor (Ob-Rb) megtalálható a thrombocyták felszínén; a leptin thrombocyta aggregációt okozó hatása kimutatott (28, 43).

Adiponektin

Az adiponektint a zsírsejtek termelik. Viscerális obezításban szintje csökken. Az adiponektin az endotheliális adhéziós molekulák: ICAM-1, VCAM-1 expressziójának csökkentésével javítja az endothel diszfunkciót (44, 45). Csökkentve a vaszkuláris simaizomsejtek migrációját, proliferációját, továbbá a makrofágok invázióját és habos sejt képződést anti-atherogén hatást fejt ki (46). Az adiponektin gátolja a makrofágok TNF- α expresszióját, anti-inflammatorikus szerepet betöltve ezáltal (32). Fokozza a vázizomban a glükóz felvételt és β -oxidációt, valamint a májban csökkenti a glükóz termelést és fokozza a β -oxidációt. Az adiponektin májon és vázizmon kifejtett ezen hatásai által növeli az inzulinérzékenységet (21). Az adiponektin az anti-atherogén, anti-inflammatorikus és inzulin érzékenyítő hatásai révén kardioprotektív adipokin (47).

Rezisztin

A rezisztin elsősorban a differenciálódó prae adipocytákban és makrofágokban képződik. A rezisztin elősegíti a mononukleáris sejtek TNF- α és IL-6 expresszióját, inflammatikus hatást kifejtve ezáltal. Ugyanakkor ezen proinflammatorikus citokinek a mononukleáris sejtekben indukálják a rezisztin gén transzkripcióját (29). Az endotheliális adhéziós molekulák (ICAM-1, VCAM-1), ET-1, MCP-1 expressziójának fokozásával, a CD40 ligand (CD40L) hatásának elősegítésével, a rezisztin szerepet játszik az endothel diszfunkció kialakulásában (48). Experimentális adatok alapján a rezisztin a zsírszöveti inzulin jelátvitel csökkentésével és a máj glükóz termelésének fokozásával inzulinrezisztenciát okoz (49).

TNF- α

A TNF- α dominálón a zsírszövetet infiltráló M1 típusú makrofágokban képződik (50). A TNF- α jelentős szerepet tölt be az endothel diszfunkcióban számos endotheliális marker szintjét befolyásolva: fokozza az ICAM-1, VCAM-1, E-szelektin, ET-1, vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF: vascular endothelial growth factor), MCP-1 és plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1) szinteket, míg csökkenti a nitrogén-monoxid (NO: nitrogen-monoxide) szintjét (48). A PAI-1 képződést az endothelsejteken kívül a zsírsejtekben is fokozza (51). A zsírszöveti inzulin jelátvitel csökkentése és a lipolízis, ezáltal a szabad zsírsav (FFA: free fatty acid) képződés fokozása,

valamint a vázizom inzulin jelátvitel csökkentése révén inzulinrezisztenciát, következményes hyperinzulinaemiát okoz (29, 52). A hyperinzulinaemia a májban fokozza a nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (VLDL: very low density lipoprotein) képződést, amely a kicsi, denz LDL (low density lipoprotein) és triglicerid szint emelésével és a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL: high density lipoprotein) szint csökkentésével atherogén lipid profilt eredményez (30). In vitro kísérletekben a TNF- α elősegíti a thrombocyta aggregációt (28).

IL-6

A keringő IL-6 jelentős forrása a zsírszövet, de termelődik pl. fibroblasztokban, endothel sejtekben, monocytákban, harántcsíkolt és simaizomsejtekben is (49). A TNF- α stimulálja az IL-6 szekréciót. Az IL-6 fokozza a májban a CRP (CRP: C-reactive protein) termelést (53). Hepatikus glükóz és szabad zsírsav produkció fokozása révén inzulinrezisztenciát okoz (29, 54). Továbbá serkenti a májban a triglicerid képződést. Több úton szerepet játszik a hemosztázis eltérések kialakulásában (55). Fokozza a koagulációs faktorok, így a fibrinogén és VIII-as faktor májban történő, a von Willebrand-faktor (vWF) endotheliális és a szöveti faktor monocyták általi szintézisét. Csökkenti a hemosztázis inhibitorok: antithrombin, Protein S szintjét. Stimulálja a megakaryocytosist, ezáltal a thrombocyta képződést (56). Hatással van a thrombocyta funkcióra a thrombin indukálta aktiválódás fokozása által (28). Az endotheliális adhéziós molekulák expressziójának fokozása révén szerepet játszik az endothel diszfunkció kialakulásában (57).

2.1.3. Az elhízás szerepe az atherosclerosis kialakulásában

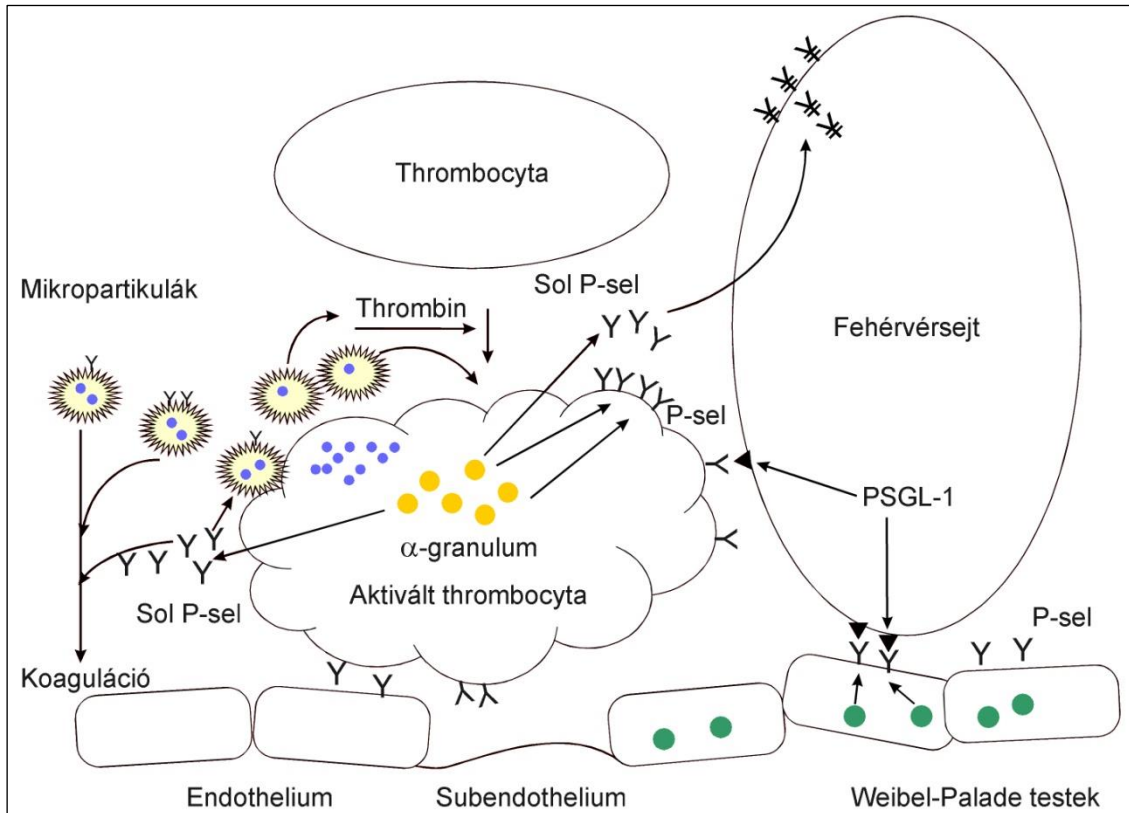
A Framingham Heart Study igazolta, hogy az elhízás a koronária betegség, a pangásos szívelégtelenség, a stroke és a kardiovaszkuláris mortalitás független kockázati tényezője. A BMI és a mortalitás szoros összefüggése jól ismert (34). A kardiovaszkuláris kockázat szempontjából a viscerális zsírszövettel jól korreláló haskörfogatnak van kiemelkedő prognosztikai jelentősége. A viscerális zsírszövet az energiaraktározáson kívül számos biológiailag aktív anyagot, adipokint termel, amelyek fontos szerepet töltenek be a kardiometabolikus funkció szabályozásában. A viscerális obezításban a zsírszövet diszfunkció megváltozott adipokin szinteket eredményez. A pro-inflammatorikus és anti-inflammatorikus adipokinek egyensúlyának megbomlása alapvető szerepet játszik a viscerális zsírszövet alacsony fokozatú gyulladást okozó hatásában, mely az atherosclerosis pathogenezisének fontos eleme (20-22). A fokozott mértékben termelődő pro-inflammatorikus TNF- α és IL-6 elősegíti a májból történő CRP kiáramlást (54, 58), mely az

endotheliális adhéziós molekulák (ICAM-1, VCAM-1) és a vazokonstriktor ET-1 képződés fokozása, illetve a vaszkuláris NO termelés csökkentése révén fontos szerepet játszik az endothel diszfunkció kialakulásában, továbbá kiemelkedő a jelentősége a gyulladásos, atheromás plakk létrejöttében (27). A pro-inflammatorikus M1 makrofágokkal infiltrált viszcerális zsírszövet által fokozott mértékben szekretált TNF- α , IL-6 és FFA alapvető szerepet töltenek be az inzulinrezisztencia kialakulásában (29). A magas FFA és triglicerid szintek lipotoxicitás által károsítják a pancreas β -sejtek funkcióját (59). Az inzulinrezisztencia és a β -sejtek működésének progresszív károsodása csökkent glükóztolerancia, majd 2-es típusú cukorbetegség kialakulásához vezet. Centrális obezitásban az inzulinnal szembeni rezisztencia, a magas inzulin szint atherogén dyslipidaemiát eredményez (magas triglicerid, apoB és VLDL-szintek, alacsony HDL szint, kicsi denz LDL arányának emelkedése) (30). A viszcerális elhízáshoz társuló hypertonia kialakulásában a szisztémás és a zsírszöveti lokális renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system) és a szimpatikus idegrendszer aktivációjának növekedése, a viszcerális zsírszövetben termelődő angiotenzinogen és angiotenzin II, a nátrium és vízretenció és a perifériás érellenállás fokozódása játszik meghatározó szerepet (31, 39). Az abdominális obezitást a koaguláció prothrombotikus irányú eltolódása jellemzi (51, 60-63), amely elsősorban arra vezethető vissza, hogy a zsírszövetben képződő szabad zsírsav és proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1 β és IL-6) elősegítik a koagulációs faktorok (fibrinogén, szöveti faktor, VII-es és VIII-as faktor) májban való szintézisét (64). Ugyanakkor a zsírszövet szöveti faktor termelésével direkt módon is hozzájárul a fokozott koagulációhoz. Az elhízásban megfigyelhető károsodott fibrinolízis főként a zsírszövet által fokozott mennyiségben elválasztott plazminogén aktivátor inhibitor-1 hatásának tulajdonítható (65-67). Viszcerális obezitásban a megváltozott adipokin szintek az alacsony fokozatú krónikus gyulladás, a károsodott inzulin/glükóz homeosztázis, az atherogén dyslipidaemia, a hypertonia, a hyperkoaguláció és hypofibrinolízis elősegítése révén jelentősen hozzájárulnak a kardiovaszkuláris betegségek patológiai alapját képező atherosclerosis kialakulásához (23-28).

2.2. Thrombocyta aktiváció

2.2.1. A thrombocyta aktiválódás folyamata

Az érendothelium sérülése során szabaddá válik az alatta lévő subendotheliális mátrix. A fedetlenné vált kollagén érintkezése a thrombocyták felszínén lévő glikoproteinekkal (GP) az aktiválódás megindító tényezője (68). A thrombocyta felszíni GP Ia-IIa és a GPVI közvetlenül, míg a GP Ib-IX-V a szöveti vWF közvetítésével rögzül a kollagénhez. A thrombocyta membrán GP-ek kollagénhez való kapcsolódása a sejten belüli jelátviteli útvonalak elősegítése révén az intracelluláris Ca^{2+} -szint emelkedéséhez vezet. Az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció emelkedése szükséges a sejtek alakváltozásában megnyilvánuló cytoskeleton átrendeződéshez, az exocytosis megindulásához és a foszfolipáz A2 (PLA2) enzim aktiválásához. A megkötött vérlemezkéknek megváltozik az alakjuk: elveszítik korong alakjukat, szférikusabbá válnak, pszeudopódiumokkal rendelkeznek, ezáltal felszínük megnő. A kitapadt aktiválódott thrombocyták granulumaiból exocytosisal mediátorok szabadulnak fel (69). A denz granulumokból szekretálódó ADP, szerotonin és adrenalin a környező thrombocyták megfelelő receptoraihoz kötődve serkentik azok aktiválódását. A thrombocyta aktiváció során az α -granulumokból felszabaduló P-szelektin a thrombocyták felszínén expresszálódik, elősegítve a vérlemezkék, fehérvérsejtek és endothelsejtek közötti interakciókat (70-72). A vérlemezkék aktiválódása során a P-szelektin szolubilis formájának szintje is megemelkedik (73). A szolubilis P-szelektin elősegíti a prothrombotikus aktivitású thrombocyta eredetű mikropartikulák képződését és a koagulációs kaszkád aktiválását (2. ábra).



2. ábra: A P-szelektin és mikropartikula szerepe a thrombocyt aktiválódás folyamatában (Az ábra Káplár és munkatársai, 42. EASD Kongresszus, Kopenhagen 2006 ábrája alapján, annak módosításával készült).

A thrombocyt aktiválás kiterjesztésében jelentős szerepe van a PLA2 enzimnek, amely a membránlipidekből arachidonsavat hasít le. A ciklooxygenáz az arachidonsavat endoperoxidokká alakítja. A keletkező thromboxán A₂ (TXA₂) elhagyja a thrombocytát, és a környezetében lévő nyugvó thrombocytákat a TXA₂-receptorokon keresztül aktiválja. Az aktiválásban nem thrombocyt eredetű molekulák is részt vesznek, amelyek közül a leghatásosabb aktivátor a thrombin. A thrombin a párhuzamosan meginduló véralvadási folyamat során helyben képződik. A thrombocyt aktivációt elősegíti a fehérvérsejtek által termelt thrombocyt-aktiváló faktor (PAF: platelet-activating factor). A thrombocytákból szekretálódó mediátorok, valamint a thrombin és PAF hatására a thrombocyt aktiváció felgyorsul. A cytoskeleton változásai a plazmamembrán átrendeződéséhez vezetnek. A thrombocytamembrán lipid kettős rétegének átrendeződésével bizonyos, a nyugvó thrombocyták belső rétegében elhelyezkedő negatív fosfolipidek hozzáférhetővé válnak a külső felszín felől. Így a korábban csak az intracelluláris oldalon kimutatható foszfatidil-szerin megjelenik a membrán külső oldalán (74). Ez utóbbi folyamatok gyorsítják az alvadási

folyamatot. Egyes membránfehérjék konformáció változása addig rejtett domének felszínre kerülését eredményezi. Thrombocytá aktiváció során a GP IIb-IIIa receptorok száma megemelkedik (75), konformációja megváltozik, amely által fibrinogén (76), valamint egyéb arginin-glicin-aszparaginsav szekvenciát tartalmazó ún. RGD fehérjék, mint vWF, vitronectin iránt megnő az affinitása, amelyek az aktivált thrombocyták között keresztkötéseket, hidakat képeznek. Mindez az aktivált thrombocytákat a subendotheliumhoz kitapadt thrombocyták rétegéhez, valamint egymáshoz rögzíti thrombocytá aggregálódást eredményezve (77). Ezáltal az érfalat a sérülés helyén, a subendotheliumhoz tapadó thrombocytadugó zárja el, amely a véralvadási kaszkád segítségével végső soron a hatékony zárást biztosító, szilárd alvadék kialakulásához vezet.

Olyan kóros állapotokban, pl. beszűkült lumenű erek esetében, amelyekben a kedvezőtlen áramlási körülmények között jelentékeny nyíró erők léphetnek fel, azok mechanikai hatásai önmagukban is képesek a thrombocyták aktiválását megindítani, mely az eret tovább szűkítő vagy elzáró thrombusok kialakulásához vezethet (78).

2.2.2. Thrombocytá felszíni P-szelektin

A szelektin családba tartozó P-szelektin (CD62) egy olyan adhéziós membránfehérje, amely aktiváció során az endothelsejtek és a thrombocyták felszínén expresszálódik a Weibel-Palade testek és az α -granulumok kiürülése következtében (70). A thrombocytá aktiváció során felszínükön bekövetkező változások közül az egyik legjelentősebb a P-szelektin expresszió fokozódása, amely a leukocyták felszínén konstitutív módon jelen lévő P-szelektin glikoprotein ligand 1-hoz (PSGL) kapcsolódva elősegíti a gyulladási és atherothrombotikus folyamatokban jelentős szerepet betöltő, thrombocyták, fehérvérsejtek és endothelium közötti sejtes interakciók kialakulását (71, 72, 79). A P-szelektin-PSGL-1 kapcsolódás szerepet játszik a leukocyták endothelen való lefékeződésében (80), valamint a vérlemezkék fokozott aktivitású állapotát igen szenzitíven jelző leukocytá-thrombocytá heterotipikus aggregátumok kialakulásában (81). Továbbá az aktivált vérlemezkék és az endothel felszínén expresszálódó szelektinek (P-szelektin, E-szelektin) és PSGL-1 interakció elősegíti a sejtek transzendotheliális migrációját. Emelkedett thrombocytá felszíni P-szelektin szintet írtak le iszkémiás stroke-ban (8, 9, 13), 2-es típusú diabetes mellitusban (10), hypertóniában (11) és hypercholesterinaemiában (12).

2.2.3. Szolubilis P-szelektin és P-szelektin gén Thr715Pro polimorfizmus

A thrombocytá aktiváció során a P-szelektin, a felszíni expresszió mellett a plazmába is szekretálódik. A szolubilis-P-szelektin szerepet játszik a thrombocytákról lefűződő mikropartikula képződés serkentésében és a koagulációs kaszkád aktiválásában (73). A szolubilis P-szelektin szint tünetmentes egyéneknél a kardiovaszkuláris események prediktív indexe (82). Iszkémiás szívbetegségben (5), akut miokardiális infarktusból (6), iszkémiás stroke-ban (9), 2-es típusú cukorbetegségben (6) és hypertóniában (5) szintjét magasabbnak találták.

A P-szelektin gén az 1q21-q24 kromoszómán elhelyezkedő, erősen polimorf gén (83). A 13 ismert P-szelektin gén misszensz polimorfizmus közül a Thr715Pro a legkiterjedtebben tanulmányozott. Egészséges személyekben szignifikánsan alacsonyabb szolubilis P-szelektin szintet írtak le a Thr715Pro polimorfizmus hetero- és homozigóta formáiban a vad típusal szemben (19). A Thr715Pro polimorfizmus kardiovaszkuláris betegségekkel való kapcsolatára vonatkozóan ellentmondásos irodalmi adatok állnak rendelkezésre. A miokardiális infarktus vonatkozásában a Pro715 allél protektív szerepét írták le két tanulmányban (83, 84). Carter és munkatársai az akut thrombotikus események Pro715 allél jelenléte mellett jobb prognózisról számoltak be (85). Ugyanakkor, más vizsgálatok eredményei nem találtak szignifikáns összefüggést a Thr715Pro polimorfizmus és az iszkémiás szívbetegség között (86, 87). 2-es típusú diabetes mellitusban a Thr715Pro, Asn562Asp és a Ser290Asn P-szelektin polimorfizmusoknak nem volt jelentős hozzájárulása az iszkémiás vaszkuláris szövődmények kialakulásához (88). Nagy és munkatársai tanulmányában, a 2-es típusú cukorbetegség és túlsúly esetén, a Thr715Pro polimorfizmus szerinti szolubilis P-szelektin szintek nem különböztek szignifikánsan (89).

2.2.4. Thrombocytá mikropartikula

A mikropartikulák a vér sejtjes elemeiből exocitózissal leváló, a származási sejtre jellemző antigénprofil mutató részecskék (90). A mikropartikulák keletkezhetnek a sejtek aktivációja vagy apoptózisa során (91). A keringésben található mikropartikulák 70-90 %-a a thrombocytákból származik (92). A P-szelektin elősegíti a thrombocytá eredetű mikropartikulák képződését. A vérlemezke eredetű mikropartikulák nem csupán vérlemezke aktivációs markerként szolgálnak, hanem a foszfadil-szerin és szöveti faktor pozitivitásuk, valamint a felszínükön nagy számban jelenlévő adhézions molekulák révén hemosztatikus hatásuk a gyulladáshoz és thrombotikus folyamatokban számottevő lehet (92-94). A thrombocytá mikropartikula felszín prokoaguláns hatását 50-100-szor erősebbnek találták,

mint az aktivált thrombocytá felszínét (95). Instabil anginában (7), iszkémiás stroke-ban (13) és 2-es típusú diabetes mellitusban (14) magasabb thrombocytá mikropartikula számot mértek.

2.2.5. A thrombocytá aktiváció szerepe az atherosclerosis kialakulásában

Az aktivált thrombocyták a korai elváltozásoktól kezdve a thrombus kialakulásáig, az atherosclerotikus, atherothrombotikus folyamatok minden fázisában megtalálhatók (96, 97). Az érfalban való lipid depozíció, az ox-LDL képződés és az érfal leukocytákkal való lokális infiltrációja az endothel strukturális és funkcionális átalakulását elősegítve egy pro-inflammatorikus milió kialakulásához vezet (98). Az aktivált endothelhez nagyobb affinitással kapcsolódnak a thrombocyták és fehérvérsejtek. A thrombocyták és endothelsejtek felszínén expresszáldó P-szelektin a leukocyták felszínén található PSGL-1-hez kapcsolóldva, a thrombocyták, leukocyták és endothelsejtek közötti interakciókat lehetővé téve, elősegíti a fehérvérsejtek endothelen való lefékeződését, továbbá a sejtek transzendotheliális migrációját. Ezen sejtek közötti interakciók, a további fehérvérsejtek gyulladás helyszínére való vonzásával, azokból történő gyulladós mediátorok felszabadulásának elősegítésével, egy önmagát erősítő folyamat előidézésével, jelentős szerepet játszanak a gyulladós folyamat fenntartásában, az atherogenezis indukálásában (99). A thrombocytá aktiváció atherosclerotikus lézió képződésében játszott meghatározó szerepét mutatta, hogy a vérlemezkék adhézíójának atherosclerosisra hajlamos apolipoprotein E (ApoE)-deficiens egerekben történő tartós blokkolása, az intimában való leukocytá felhalmozódást jelentősen csökkentette, valamint mérsékelte a carotis és koronária artériákban az atherosclerotikus lézió képződést (100). A thrombocytá aktiváció során bekövetkező P-szelektin expresszió atherosclerotikus lézió kifejlődésében való jelentőségét igazolták azok a vizsgálatok, amelyekben a P-szelektin hiány az ApoE-deficiens egerek atherosclerotikus léziójának képződését lassította és csökkentette (73). Az aktivált thrombocyták atherosclerotikus lézióhoz való kötődése különböző utakon; adhézíós membránfehérjék expressziójának fokozásával, inflammatorikus, atherogén mediátorok szekrécíójának serkentésével, a plazmában lévő prothrombotikus molekulák, mint fibrinogén megkötésével, elősegíti az atherosclerotikus plaque progresszióját, ami kardio-és cerebrovaszkuláris eseményt kiváltó thrombus képződéshez vezethet (98).

2.3. Az arteria carotis communis intima-media vastagság jelentősége

Az arteria carotisok atheroscleroticus érfali elváltozásai a testfelszínhez közeli elhelyezkedésük miatt jól vizsgálhatók carotis ultrahanggal. A módszer nem invazív, nem jár ionizáló sugárterheléssel, lehetővé teszi a patológiás érrelváltozások pontos, kvantitatív meghatározását és bármikor ismételhető (101). A preklinikai eltérések jóval megelőzik a klinikai kardiovaszkuláris eseményt. Legkorábban az endotheldiszfunkció alakul ki. Az arteria carotis communis IMT növekedését az atherosclerosis korai, szubklinikus markerének tekintik (102), amely időben megelőzi az atherosclerotikus plakkok, illetve a stenosisok kialakulását. A carotis IMT bizonyítottan korrelál az atherosclerotikus rizikófaktorokkal (103, 104), a koronária elváltozások meglétével (105) és előrejelzi a kardio-és cerebrovaszkuláris események bekövetkeztét (106, 107).

3. CÉLKITŰZÉSEK

A thrombocyta hyperaktiváció atherosclerosisral való összefüggéseinek vizsgálata elhízásban.

Munkánk első részében célunk volt egy relatíve nagy betegszámú obez csoportban és atherosclerosisra hajlamosító társbetegségek szerinti alcsoportjaiban a thrombocyta hyperaktivitás markereinek vizsgálata, atherosclerosisral való összefüggéseik elemzése. Ezen vizsgálatok során az alábbi konkrét célkitűzéseket foglalmaztuk meg:

- A thrombocyta aktiváció vizsgálata a thrombocyta felszíni P-szelektin expresszió és szolubilis P-szelektin szint, valamint a vérlemezke-eredetű mikropartikulák számának meghatározásával a teljes obez kohortban, az atherosclerotikus társbetegség nélküli és az atherosclerotikus társbetegségben is szenvedő obez alcsoportokban, valamint az egészséges kontrollokban.
- A P-szelektin Thr 715 Pro polimorfizmus szolubilis P-szelektin plazma szintekre való hatásának vizsgálata obez és kontroll populációban.
- A thrombocyta aktivációs paraméterek vaszkuláris kockázati tényezőkkel és a koaguláció prothrombotikus eltéréseinek markereivel való összefüggéseinek elemzése.
- A vérlemezke aktivációs markerekkel független összefüggést mutató vaszkuláris rizikófaktorok meghatározása.
- A thrombocyta hyperaktivitás markerei és a carotis IMT közötti kapcsolatok vizsgálata.

Az adipokinek atherosclerosisral való kapcsolatainak elemzése elhízásban

Munkánk második felében az elhízást jellemző megváltozott adipokin plazma szintek és az atherosclerosis pathomechanizmusában jelentős szerepet betöltő tényezők közötti, eddig nem vizsgált vagy nem kellően felderített összefüggések megismerésére törekedtünk. Ezen elemzések során a következő kérdésekre kerestük a választ:

- Befolyásolja-e a klasszikus adipokinek: leptin, adiponektin, rezisztin, TNF- α és IL-6 plazma szintjeit az atherosclerosisra hajlamosító társbetegségek jelenléte obez egyéneknél.
- Az adipokinek hemosztatikus paraméterekkel, különös tekintettel a thrombocyta aktivációs markerekkel való összefüggéseinek vizsgálata.
- Az adipokin szintekkel független összefüggést mutató hemosztatikus paraméterek meghatározása.

- Az adipokin plazma szintek arteria carotis falvastagsággal való kapcsolatainak elemzése.
- A carotis IMT független prediktorait jelentő adipokinek és hemosztatikus paraméterek feltárása.

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1. Az obez és kontroll vizsgálati populációk jellemzése

Vizsgálatunkba 154 elhízott egyén került bevonásra (életkor: $40,6 \pm 11,1$ év; 95 nő és 59 férfi; BMI: $38,2 \pm 7,72$ kg/m²) a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének Obezitás szakrendeléséről. Az életkor és nem szerint illesztett kontroll csoportot 62 normál testtömeg-indexű, egészséges, önkéntes egészségügyi dolgozó képezte (életkor: $39,7 \pm 10,0$ év; 41 nő és 21 férfi, BMI: $22,1 \pm 1,96$ kg/m²). Az obez csoport életkor, nem és BMI szerint illesztett, atherosclerotikus társbetegségek szerinti két alcsoportból állt: az 56 társbetegség nélküli elhízott egyént magába foglaló alcsoportból és a 98 atherosclerotikus társbetegségben (hypertoniában és/vagy 2-es típusú cukorbetegségben és/vagy dyslipidaemiában) is szenvedő elhízott betegből álló alcsoportból. A BMI értéket a kilogrammban mért testtömeg és a méterben mért testmagasság négyzetének hányadosaként (kg/m²) határoztuk meg. Az obez csoportba a BMI ≥ 30 kg/m² egyének kerültek. Az atherosclerotikus társbetegségben szenvedő obez csoportban 47 rendszeresen dohányzó személy volt. A károsodott máj és vesefunkció, daganatos betegség, fertőző betegség, súlyos szimptomatikus kardiovaszkuláris betegség (aktív angina, intermittáló klaudikáció, átmeneti iszkémiás attack), terhesség, alkohol-, és/vagy drogfüggőség a vizsgálat kizárási kritériumai voltak. A vizsgálatba történő bevonás időpontjában a vizsgálati résztvevők részletes tájékoztatást követően írásbeli beleegyezési nyilatkozatot írtak alá. A vizsgálatot a Helsinki Deklaráció szerint és a Debreceni Egyetem Kutatásetikai Bizottságának engedélyével végeztük.

4.2. Laboratóriumi vizsgálatok

A laboratóriumi vizsgálatok a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében és a Belgyógyászati Intézet Kutató Laboratóriumában kerültek kivitelezésre nemzetközileg elfogadott validált és standardizált módszerekkel.

4.2.1. Mintavétel és előkészítés

A vizsgálati résztvevőktől 12 órás éhezést követően, reggel 8:00 és 10:00 között vénás vérvétel történt 0,105 M Na-citrátot tartalmazó Vacutainer csövekbe (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA). A kémiai, immunkémiai paraméterek vizsgálatát natív vérminta centrifugálása után nyert szérumból végeztük a mintavétel napján. Enzimhez kapcsolt immunoszorbens vizsgálathoz (ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay) a mintákat a

mintavétel után 30 percen belül 2000 g-n 15 percig szobahőn lecentrifugáltuk, majd -70 °C-on tároltuk.

A thrombocytá felszíni P-szelektin expresszió áramlási citometriai méréséhez a teljes vérből 40 µl-t a mintavételt követő 2 órán belül 1 ml 1 %-os paraformaldehidben (PFA) lefixáltunk. Legalább 1 órás szobahőn történő fixálást követően 1300 g-n 15 percig szobahőn lecentrifugáltuk, majd a thrombocytá azonosítására szolgáló marker (CD42a) és a P-szelektin (CD62) jelölést követően 1 ml fiziológias sóoldatot tartalmazó foszfát pufferben (PBS: phosphate buffered saline) mostuk, végül 0,5 ml PBS-ben újra szuszpendáltuk.

A thrombocytá eredetű mikropartikulák mennyiségének áramlási citometriai analíziséhez teljes vérből 1550 g-n 20 percig szobahőn történt centrifugálással thrombocytá szegény plazmát (PPP: platelet-poor plasma) készítettünk. A vérlemezke törmelék eltávolítása céljából 500 µl PPP-t 13 000 g-n 2 percig szobahőn centrifugáltunk. Végül, 16 100 g-n 30 percig szobahőn történt centrifugálást követően elkülönítettük a mikropartikulákat.

4.2.2. Kémiai/immunkémiai és hematológiai laboratóriumi tesztek

Az éhomi glükóz szérum koncentráció meghatározás Hitachi analizátoron (Roche, Mannheim, Germany), hexokináz módszer alkalmazásával történt. Azoknál a vizsgálati résztvevőknél, akiknek a kórelőzményében nem szerepelt diabetes mellitus, annak kizárása céljából orális glükóz tolerancia tesztet (OGTT: oral glucose tolerance test) végeztünk, a 12 órás éhezést követő és a 75 g glükóz bevitelét 2 órával követő vénás vérből történő glükóz meghatározásával. A hemoglobin A1c (HbA1c) meghatározás nagynyomású folyadékromatográfiával (HPLC: high-performance liquid chromatography) történt (BioRad, Hercules, CA, USA). A szérum inzulin koncentrációt kereskedelmi forgalomban elérhető radioimmunoassay kittel mértük (MP Biomedicas, Orangeburg, NY, USA). A homeostasis model assessment inzulinrezisztencia (HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance) értékét az éhomi inzulin koncentráció (mU/l) x éhomi glükóz koncentráció (mmol/l)/22,5 képlet alapján számítottuk ki (108). Az összkoleszterin, a nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterin (HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol), az alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterin (LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol) és a triglicerid szérum koncentrációt Hitachi analizátoron (Roche, Mannheim, Germany) mértük. A szérum összkoleszterin és triglicerid szintek meghatározása enzimatikus, kolorimetriás módszerrel (CHOD-PAP: cholesterol oxidase-p-aminophenazone, GPO-PAP: glycerol phosphate oxidase-p-aminophenazone), az LDL-C és HDL-C meghatározás homogén, enzimatikus, kolorimetriás próbával (Roche LDL-C plus 2nd generation, Roche HDL-C plus 3rd generation)

történt. A magas-szenzitivitású C-reaktív protein (hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein) meghatározást immunoturbidimetriás módszerrel, Integra 800 analizátoron (Roche Diagnostics) végeztük. A plazma fibrinogén szintet Clauss módszerrel, STA Compact koagulométeren (Diagnostica Stago, Asnières, France) határoztuk meg, Reanal Fibrinogén kit alkalmazásával (Reanal-Ker Kft., Budapest, Magyarország). A VIII-as faktor aktivitást az STA Compact koagulométeren mértük. A thrombocytá szám és MPV meghatározás Advia 120 Hematológiai automatán történt (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA). A leptin, rezisztin, adiponektin, TNF- α , IL-6, szolubilis P-szelektin és PAI-1 antigén plazma koncentrációkat ELISA vizsgálattal, kereskedelmi forgalomban kapható kettek (leptin szint méréshez WAK-Chemie Medical GmbH, Bad Soden, Germany; rezisztin analízishez BioVendor Laboratory Medicine, Inc. Brno, Czech Republic; adiponektin, TNF- α , IL-6 és szolubilis P-szelektin meghatározáshoz R&D Systems, Inc. Minneapolis, MN, USA; és PAI-1 antigén analízishez Technozym PAI-1 antigen ELISA kit, Technoclone GmbH, Austria) segítségével határoztuk meg, a gyártó által megadott útmutató szerint.

4.2.3. Áramlási citometriai analízis

A thrombocyták azonosítására a thrombocytá specifikus, GPIX receptor ellenes CD42a monoklonális antitestet használtuk. A thrombocytá felszíni P-szelektin (CD62) expresszió detektálása anti-CD62 monoklonális antitesttel történt. A fixált vérlemezkéket fikoeritrinnel (PE: phycoerythrin) jelölt CD62 és fluoreszcein izotiocianáttal (FITC: fluorescein isothiocyanate) jelölt CD42a monoklonális antitestekkel (Becton Dickinson) 20 percig sötétben szobahőn inkubáltuk. Izotípus kontrollként nem-immun típusú egér IgG1 antitestet használtunk. PBS-ben történő mosást követően került sor a P-szelektin expresszió %-os mértékének meghatározására. A méréseket FACSCalibur áramlási citométerrel (Becton Dickinson), CellQuest 3,2 program segítségével, 10 000 GPIX pozitív sejt adatainak begyűjtésével végeztük.

A thrombocytá eredetű mikropartikulák mennyiségének meghatározásához standard méretű és gyöngyszámú TruCOUNT fluoreszcens gyöngykészítményt alkalmaztunk. Először a gyöngyöket tartalmazó csöveket mértük le, ezt követően azonos (30 másodperc) begyűjtési idő alatt a mikropartikulákat. A mikropartikulák számát a begyűjtött gyöngyök eseményszámához viszonyítva határoztuk meg. A mikropartikulákat az előre szórt (FSC: forward scatter) és oldalra szórt (SSC: sideward scatter) fény paramétereinek alapján kapztuk be, majd CD42a pozitivitásuk alapján azonosítottuk.

4.2.4. P-szelektin Thr715Pro genotípus meghatározás

A P-szelektin Thr 715Pro polimorfizmus detektálására, Na-citráttal alvadásgátolt teljes vérből végzett DNS izolálást (QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen, Hilden, Németország) követően, polimeráz láncreakció-restrikciós fragmenthossz polimorfizmus (PCR-RFLP) módszert alkalmaztunk. Primerként 5'-TTTCTGCAGCTGTGAAATGC-3' és 5'-ATTGTACCTTGGCAGGTTGG-3' oligonukleotidokat használtunk. Az 50 µl-es reakcióelegy összetétele a következő volt: 100 ng DNS templát, 10 pmol primer, 200 µM dNTP, 1,5 mM MgCl₂, 10 % DMSO és 2U Taq DNS polimeráz (Roche). A PCR során a kezdeti 94 °C-on 5 percig tartó denaturációt, egy 40 cikusból álló amplifikáció követett: 94 °C-on 30 másodperc, 60 °C-on 60 másodperc és 72 °C-on 60 másodperc, majd 72 C-on 10 percig a végső extenzió. A PCR termékeket (198 bázispár) Eco 91I restrikciós enzimmel (Fermentas, Vilnius, Lithuania) emésztettük. A hasítási termékeket ethidium-bromiddal festett 3 %-os agaróz gélelektroforézissel szétválasztottuk és UV-fénnyel megvilágítva detektáltuk.

4.3. Arteria carotis communis intima-media vastagság mérés

Az arteria carotis communis intima-media vastagság (IMT) meghatározás SONOS 4500 (Hewlett Packard, Andover, MA, USA) carotis duplex ultrahang készülékkel, 7,5 MHz-es lineáris ultrahang szondával történt a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinika Ultrahang Laboratóriumában. Az IMT online mérését kétszeresére nagyított, kimerevített B-mód képeken, a carotis bulbustól proximálisan 10 mm-re, az ultrahang szonda medio-lateralis pozíciójában, a szondától távolabb eső érfalon, end-diastolében végeztük (109). A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően az IMT-t a lumen-intima határvonal és a media-adventitia határvonal közötti távolságként definiáltuk (110). Mindkét oldali arteria carotis communis esetében három mérést végeztünk század mm pontossággal, melyek átlagértékét vettük figyelembe a statisztikai értékelés során.

4.4. Statisztikai módszerek

A statisztikai számításokat a SASTM for WindowsTM 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) és az IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, 13. verzió) programcsomagok segítségével végeztük. A paramétereket leíró statisztikával jellemeztük (átlag, szórás, medián, kvartilisek), illetve a diszkrét változók esetén gyakorisággal. A normál eloszlás vizsgálatára Kolmogorov-Smirnov próbát végeztünk. A ferde eloszlású paraméterek esetén logaritmikusan transzformációt alkalmaztunk. Az összehasonlító elemzéseket normális eloszlású folytonos

változók esetén Student-féle t-próbával, illetve több csoport esetén varianciaanalízissel (ANOVA teszt) végeztük, Bonferroni, Tukey-Kramer és Newman-Keuls tesztekkel kiegészítve. A paraméterek összefüggését Spearman és Pearson korrelációval vizsgáltuk. A diszkrét paraméterek összefüggéseinek elemzésére χ^2 próbát alkalmaztunk. A rizikó/magyarázó tényezők hatását bizonyos függő változókra többszörös regressziós analízissel (backward-stepwise metodikával) vizsgáltuk. A statisztikai tesztek alkalmazása során a $p \leq 0,05$ valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.

5. EREDMÉNYEK

5.1. A vizsgálati résztvevők klinikai és laboratóriumi jellemzői

Az obez és kontroll vizsgálati résztvevők klinikai jellemzőit az 1. táblázatban tüntettük fel. Korban és a nemek arányában nem volt szignifikáns különbség a vizsgálatban szereplő csoportok között. A BMI, a haskörfogat és a derék-csípő arány mindkét obez csoportban szignifikánsan nagyobb volt a kontrollokhöz képest; azonban az atherosclerotikus társbetegségek szerinti két obez alcsoport között nem volt szignifikáns eltérés ezen antropometriai mutatók tekintetében. Az atherosclerosisra hajlamosító társbetegségben nem szenvedő obez egyének esetén a szisztolés és diasztolés vérnyomás értékek, a normál tartományon belül, a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan magasabbak voltak. A társbetegségben szenvedő obez csoport szignifikánsan emelkedettebb vérnyomás értékeket mutatott a kontroll és a társbetegség nélküli obez csoportokhoz képest. A carotis IMT szignifikánsan nagyobb volt az obez csoportokban a kontrollokkal összehasonlítva ($0,58 \pm 0,12$ mm vs. $0,46 \pm 0,04$ mm, $p < 0,0001$). A carotis IMT esetén további szignifikáns eltérést detektáltunk a társbetegség szerinti obez alcsoportok között: az atherosclerosisra hajlamosító társbetegségben szenvedő elhízottakban szignifikánsan nagyobb volt a carotis IMT, mint a társbetegség nélküli obez egyéneknél ($0,60 \pm 0,12$ mm vs. $0,54 \pm 0,11$ mm, $p = 0,044$)

	Kontroll (n=62)		Obez					
			Összes (n=154)		Atherosclerotikus társbetegség nélkül (n=56)		Atherosclerotikus társbetegséggel (n=98)	
	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)
Demográfiai paraméterek								
Életkor (év)	39,7± 10,0	39 (31-47)	40,6 ± 11,1	41 (31-50)	40,4 ± 11,8	39,5 (30-51)	40,7 ± 10,7	41 (31-49)
Nem (nő/férfi)	41/21		95/59		36/20		59/39	
Antropometriai paraméterek								
BMI (kg/m ²) ^{a,b,c}	22,1 ± 1,96	22,4 (20,6-23,9)	38,2 ± 7,72	37,0 (31,9-43,0)	37,7 ± 8,1	36,4 (31,4-40,7)	38,5 ± 7,54	37,2 (32,0-43,2)
Haskőrfogat (cm) ^{a,b,c}	78,1 ± 7,75	76 (73-85)	118,7 ± 18,3	116 (105-128)	117,4 ± 20,6	111,5 (103-123)	119,5 ± 16,8	119 (108-130)
Derék-csípő arány ^{a,b,c}	0,86 ± 0,08	0,86 (0,80-0,93)	0,93 ± 0,08	0,94 (0,88-0,98)	0,93 ± 0,09	0,94 (0,88-0,97)	0,94 ± 0,07	0,94 (0,89-0,99)
Atherosclerotikus társbetegségek								
Hypertonia (%)	0		49,4		0		77,6	
2-es típ. diab. mell. (%)	0		20,1		0		31,6	
Dyslipidaemia (%)	0		55,8		0		87,8	
Vérnyomás értékek								
Sziszt. vérnyomás (Hgmm) ^{a,b,c,d}	115 ± 9,75	120 (110-120)	130,2 ± 14,8	130 (120-140)	122,8 ± 9,78	120 (120-130)	135 ± 15,5	130 (120-140)
Diaszt. vérnyomás (Hgmm) ^{a,b,c,d}	72,7 ± 7,17	70 (70-80)	82,0 ± 6,52	80 (80-85)	79,3 ± 4,12	80 (80-80)	83,8 ± 7,19	80 (80-90)
Preklinikai atherosclerosis marker								
Carotis IMT (mm) ^{a,b,c,d}	0,46 ± 0,04	0,46 (0,43-0,50)	0,58 ± 0,12	0,58 (0,49-0,67)	0,54 ± 0,11	0,53 (0,45-0,64)	0,60 ± 0,12	0,59 (0,50-0,70)

1. táblázat: A vizsgálati résztvevők klinikai jellemzői.

Szignifikáns különbség ($p \leq 0,05$): a:kontroll vs. összes obez; b:kontroll vs. obez társbetegség nélkül; c:kontroll vs. obez társbetegséggel; d:obez társbetegség nélkül vs. obez társbetegséggel.

A vizsgálati csoportok laboratóriumi paramétereit a 2. táblázatban foglaltuk össze. Az atherosclerosisra hajlamosító társbetegségben is szenvedő obez csoport esetén a szénhidrát háztartás és lipid anyagcsere paramétereit, az alacsony fokú szisztémás gyulladás, a hyperkoaguláció és hypofibrinolízis markerei egyaránt szignifikánsan magasabbak voltak a kontrollokhoz képest. Az éhomi inzulin, HOMA-IR, hs-CRP, fibrinogén, VIII-as faktor aktivitás és PAI-1 antigén plazma szintek szignifikánsan magasabbak, a HDL-C koncentráció szignifikánsan alacsonyabb volt a társbetegség nélküli elhízott egyéneknél a kontroll

személyekkel összevetve. A társbetegségben is szenvedő obez betegcsoportban, összehasonlítva a társbetegség nélkülivel a következő paraméterek plazma szintjeit szignifikánsan magasabbnak találtuk: éhomi glükóz, HbA1c, HOMA-IR, triglicerid, összkoleszterin és LDL-C.

	Kontroll (n=62)		Obez					
			Összes (n=154)		Atherosclerotikus társbetegség nélkül (n=56)		Atherosclerotikus társbetegséggel (n=98)	
	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)
Szénhidrát háztartás paraméterei								
Éhomi glükóz (mmol/l) ^{a,c,d}	4,59 ± 0,54	4,6 (4,3-5,0)	6,22 ± 2,72	5,3 (4,9-6,6)	5,0 ± 0,48	5,0 (4,7-5,3)	6,82 ± 3,13	5,5 (5,0-7,6)
HbA1c (%) ^{a,c,d}	5,43 ± 0,43	5,4 (5,2-5,7)	6,23 ± 1,47	5,8 (5,3-6,4)	5,52 ± 0,34	5,6 (5,2-5,8)	6,56 ± 1,67	6,1 (5,5-6,9)
Inzulin (mU/l) ^{a,b,c}	12,4 ± 5,13	13,4 (8,6-16,6)	42,2 ± 26,3	35,2 (24,8-47,7)	36,4 ± 16,6	34,3 (23,5-42,2)	45,7 ± 30,3	37,6 (26,6-53,3)
HOMA-IR ^{a,b,c,d}	2,45 ± 1,01	2,63 (1,84-3,32)	10,71 ± 8,57	8,17 (5,97-11,9)	7,83 ± 3,70	7,57 (4,63-9,45)	12,25 ± 9,96	9,69 (6,56-13,9)
Lipid anyagcsere paraméterei								
Triglicerid (mmol/l) ^{a,c,d}	0,93 ± 0,42	0,9 (0,6-1,1)	1,65 ± 0,85	1,4 (1,1-2,0)	1,15 ± 0,33	1,2 (0,9-1,4)	1,90 ± 0,91	1,8 (1,2-2,3)
Összkoleszterin (mmol/l) ^{a,c,d}	4,18 ± 0,49	4,2 (3,9-4,4)	5,19 ± 1,30	4,9 (4,5-5,8)	4,42 ± 0,61	4,6 (4,0-4,8)	5,49 ± 1,37	5,4 (4,6-6,1)
LDL-koleszterin (mmol/l) ^{a,c,d}	2,22 ± 0,62	2,2 (1,8-2,7)	2,95 ± 0,88	2,8 (2,4-3,5)	2,61 ± 0,58	2,65 (2,4-3,1)	3,11 ± 0,95	3,0 (2,5-3,8)
HDL-koleszterin (mmol/l) ^{a,b,c}	1,75 ± 0,51	1,7 (1,4-2,0)	1,40 ± 0,39	1,3 (1,1-1,6)	1,48 ± 0,39	1,4 (1,2-1,7)	1,36 ± 0,38	1,3 (1,1-1,5)
Alacsony fokú krónikus gyulladás markere								
hs-CRP (mg/l) ^{a,b,c}	1,25 ± 0,99	0,92 (0,49-1,86)	7,76 ± 7,29	5,09 (2,70-10,3)	7,88 ± 7,59	4,28 (2,57-11,6)	7,69 ± 7,16	5,4 (2,95-9,64)
Hyperkoaguláció paraméterei								
Fibrinogén (g/l) ^{a,b,c}	2,94 ± 0,53	2,95 (2,59-3,28)	4,14 ± 0,90	4,12 (3,38-4,79)	4,13 ± 0,87	4,04 (3,50-4,79)	4,14 ± 0,92	4,23 (3,34-4,80)
FVIII aktivitás (%) ^{a,b,c}	133,5 ± 30,6	132 (110-156)	206,1 ± 78,1	190 (146-254)	208,4 ± 82,1	196 (140-254)	204,8 ± 76,0	189 (149-252)
Hypofibrinolízis markere								
PAI-1 ag (ng/ml) ^{a,b,c}	35,8 ± 9,45	36,6 (29,7-45,2)	83,1 ± 15,7	86,6 (73,5-93,8)	82,0 ± 17,0	84,4 (71,3-93,8)	84,0 ± 14,7	87,4 (74,0-93,9)

2. táblázat: A vizsgálati résztvevők laboratóriumi paraméterei.

Szignifikáns különbség ($p \leq 0,05$): a:kontroll vs. összes obez; b:kontroll vs. obez társbetegség nélkül; c:kontroll vs. obez társbetegséggel; d:obez társbetegség nélkül vs. obez társbetegséggel.

5.2. Thrombocytá aktivációs marker szintek

A thrombocytá aktivációs markerek szintjei: a thrombocytá felszíni P-szelektin expresszió, a szolubilis P-szelektin plazma szint és a thrombocytá eredetű MP szám szignifikánsan magasabbak voltak az obez csoportban, mint a normál testsúlyú egészséges egyénekben (felszíni P-szelektin: 1,30 (0,69-2,26) % vs. 0,72 (0,39-1,18) %, $p < 0,0001$; szolubilis P-szelektin: 45,2 (38,7-58,0) ng/ml vs. 35,7 (25,1-45,9) ng/ml, $p < 0,0001$; thrombocytá MP: 392 (234-715) n/μl vs. 165 (68-241) n/μl, $p < 0,0001$). Az atherosclerotikus társbetegség nélküli és atherosclerotikus társbetegségben is szenvedő obez betegek nem mutattak szignifikáns különbséget a vérelemzke hyperaktivációs markerek tekintetében (felszíni P-szelektin: 1,18 (0,68-2,02) % vs. 1,43 (0,70-2,30) %, $p = 0,671$; szolubilis P-szelektin: 44,3 (38,7-54,9) ng/ml vs. 48,0 (38,7-61,1) ng/ml, $p = 0,551$; thrombocytá MP: 362,5 (236-614,5) n/μl vs. 407 (227-777) n/μl, $p = 0,467$). Az MPV és thrombocytá szám ugyancsak szignifikánsan nagyobb volt az obez csoportokban a kontrollokhoz viszonyítva (3. táblázat).

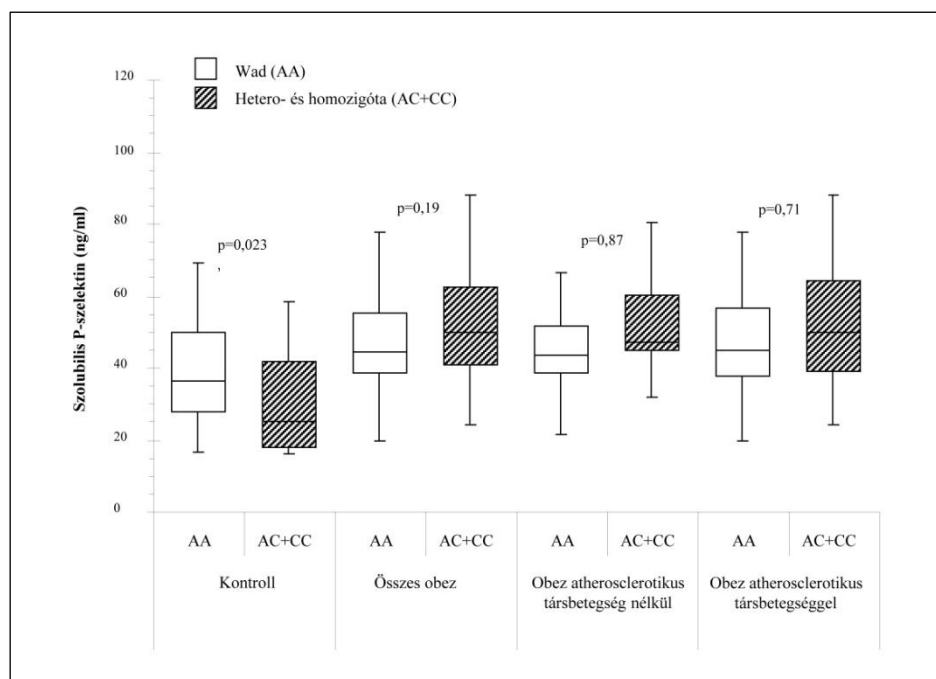
	Kontroll (n=62)		Obez					
			Összes (n=154)		Atherosclerotikus társbetegség nélkül (n=56)		Atherosclerotikus társbetegséggel (n=98)	
	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)	$\bar{x} \pm SD$	m (q1-q3)
Thrombocytá paraméterek								
Thrombocytá szám (G/l) ^{a,b,c}	242 ± 36,7	246 (216-269)	298 ± 59,7	297 (254-336)	291 ± 56,7	286 (246-330)	303 ± 61,1	300 (260-336)
MPV (fl) ^{a,b,c}	8,08 ± 0,41	8,10 (7,80-8,30)	8,96 ± 0,82	8,80 (8,40-9,40)	9,02 ± 0,84	8,90 (8,40-9,40)	8,93 ± 0,81	8,75 (8,30-9,40)
Thrombocytá aktivációs markerek								
Felszíni P-szel. (%) ^{a,b,c}	0,94 ± 0,73	0,72 (0,39-1,18)	1,80 ± 1,68	1,30 (0,69-2,26)	1,82 ± 1,80	1,18 (0,68-2,02)	1,78 ± 1,61	1,43 (0,70-2,30)
Szol. P-szel. (ng/ml) ^{a,b,c}	37,3 ± 15,0	35,7 (25,1-45,9)	55,1 ± 34,0	45,2 (38,7-58,0)	54,9 ± 38,0	44,3 (38,7-54,9)	55,3 ± 31,8	48,0 (38,7-61,1)
Thrombocytá MP (n/μl) ^{a,b,c}	174,9 ± 118,7	165 (68-241)	543,2 ± 431,8	392 (234-715)	494,5 ± 368,8	362 (236-614)	571 ± 463,7	407 (227-777)

3. táblázat: A vizsgálati csoportok thrombocytá paraméterei

Szignifikáns különbség ($p \leq 0,05$): a:kontroll vs. összes obez; b:kontroll vs. obez társbetegség nélkül; c:kontroll vs. obez társbetegséggel; d:obez társbetegség nélkül vs. obez társbetegséggel.

5.3. P-szelektin Thr715Pro polimorfizmus hatása a szolubilis P-szelektin szintre

A P-szelektin Thr715Pro genotípusok (AA: Thr715Thr, AC: Thr715Pro, CC: Pro715Pro) gyakorisága hasonló volt az obez és kontroll csoportokban, obez betegekben: 76% AA (n=117), 22,7 % AC (n=35), 1,3 % CC (n=2), egészséges kontroll egyéneknél: 72,6 % AA (n=45), 27,4 % AC (n=17), (χ^2 teszt $p>0,05$). Az egészséges csoportban nem volt CC genotípusú személy és az obez csoportban is csak nagyon kis arányban fordult elő a homozigóta (CC) forma, ezért ezeket az egyéneket a heterozigóta (AC) genotípusúakkal együtt vettük figyelembe a statisztikai elemzések során. A 3. ábrán látható, hogy a normál testtömegű egészséges kontroll csoport heterozigóta egyedeinek szignifikánsan alacsonyabb volt a szolubilis P-szelektin szintje a vad (AA) genotípusúakhoz viszonyítva (25,1 (17,9-41,9) ng/ml vs. 36,6 (27,8-50,0) ng/ml, $p=0,023$). Az obez csoport heterozigóta/homozigóta és vad genotípusú betegeinek szolubilis P-szelektin szintje között nem igazolódott szignifikáns különbség (49,7 (40,7-62,3) ng/ml vs. 44,3 (38,5-55,1) ng/ml, $p=0,19$). Az atherosclerotikus társbetegség szerinti obez alcsoportokban szintén nem találtunk szignifikáns eltérést a heterozigóta/homozigóta és vad genotípusú egyének szolubilis P-szelektin plazma szintje között.



3. ábra: A szolubilis P-szelektin szintek Thr715Pro P-szelektin polimorfizmus szerinti összehasonlítása a vizsgálati csoportokban. AA: Thr715Thr, AC: Thr715Pro, CC: Pro715Pro. (A vonal a medián értéket, a téglalap alsó és felső széle az intrakvartilis tartományt szemlélteti).

5.4. Thrombocyta aktivációs markerek és vaszkuláris rizikófaktorok összefüggései

A thrombocyta aktiváció szenzitív markerei és a vaszkuláris rizikófaktorok közötti összefüggések feltárását korrelációs analízis segítségével végeztük.

A thrombocyta felszíni P-szelektin expresszió erős szignifikáns ($p \leq 0,01$), pozitív korrelációt mutatott a BMI-vel ($r=0,25$), a szisztolés ($r=0,26$) és diasztolés ($r=0,26$) vérnyomás értékekkel, a HOMA-IR-rel ($r=0,32$), a HbA1c-vel ($r=0,20$), az éhomi glükóz ($r=0,21$), az éhomi inzulin ($r=0,28$), a triglicerid ($r=0,26$), az összkoleszterin ($r=0,26$) és PAI-1 antigén ($r=0,30$) szintekkel. Szignifikáns $p \leq 0,05$ pozitív összefüggés igazolódott továbbá, a felszíni P-szelektin és haskörfogat ($r=0,18$), LDL-C szint ($r=0,18$), hsCRP ($r=0,18$) között. A HDL-C szinttel ugyanakkor a felszíni P-szelektin korrelációja szignifikáns ($p \leq 0,05$), negatív volt ($r=-0,16$) volt. A P-szelektin thrombocyta felszíni expressziója a fibrinogén szinttel és VIII-as faktor aktivitással nem mutatott szignifikáns összefüggést.

Vizsgálatunk szoros szignifikáns ($p \leq 0,01$), pozitív kapcsolatot tárt fel a szolubilis P-szelektin plazma szint és a következő paraméterek között: BMI ($r=0,25$), éhomi inzulin szint ($r=0,27$), HOMA-IR ($r=0,32$), triglicerid szint ($r=0,23$), hs-CRP ($r=0,23$), PAI-1 antigén szint ($r=0,26$). A szolubilis P-szelektin szint ugyancsak erős szignifikáns ($p \leq 0,01$), de negatív összefüggést mutatott a HDL-C szinttel ($r=-0,23$). A szolubilis P-szelektin szignifikánsan ($p \leq 0,05$), pozitívan korrelált a haskörfogattal ($r=0,16$), az LDL-C szinttel ($r=0,17$) és a fibrinogén szinttel ($r=0,15$). A vérnyomás értékekkel, az éhomi glükóz szinttel, a HbA1c-vel, az összkoleszterin szinttel és a VIII-as faktor aktivitással a szolubilis P-szelektin szint nem mutatott szignifikáns összefüggést.

A thrombocyta eredetű mikropartikula szám az összkoleszterin szint kivételével az összes vizsgált vaszkuláris rizikófaktorral szignifikánsan korrelált. Szoros szignifikáns ($p \leq 0,01$), pozitív összefüggést igazoltunk a thrombocyta eredetű MP szám és a BMI ($r=0,37$), haskörfogat ($r=0,39$), a diasztolés vérnyomás ($r=0,23$), az éhomi glükóz szint ($r=0,28$), HbA1c ($r=0,22$), az éhomi inzulin szint ($r=0,32$), a HOMA-IR ($r=0,38$), a triglicerid szint ($r=0,30$), a hs-CRP ($r=0,37$), a fibrinogén szint ($r=0,39$), valamint a PAI-1 antigén szint ($r=0,48$) között. A thrombocyta MP továbbá szignifikánsan korrelált a szisztolés vérnyomás értékkel ($r=0,17$), az LDL-C szinttel ($r=0,15$) és a VIII-as faktor aktivitással ($r=0,18$). Inverz szignifikáns ($p \leq 0,01$) korrelációt mutattunk ki a thrombocyta MP szám és a HDL-C szint között ($r=-0,20$) (4. táblázat).

	Felszíni P-szelektin (%)	Szolubilis P-szelektin (ng/ml)	Thrombocyta MP (n/μl)
BMI (kg/m ²)	0,25***	0,25***	0,37***
Haskőrfogat (cm)	0,18*	0,16*	0,39***
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	0,26***	0,13	0,17*
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	0,26***	0,13	0,23**
Éhomi glükóz (mmol/l)	0,21**	0,14	0,28***
HbA _{1c} (%)	0,20**	0,13	0,22**
Inzulin (mU/l)	0,28***	0,27***	0,32***
HOMA-IR	0,32***	0,32***	0,38***
Triglicerid (mmol/l)	0,26***	0,23**	0,30***
Összkoleszterin (mmol/l)	0,26***	0,11	0,14
LDL-koleszterin (mmol/l)	0,18*	0,17*	0,15*
HDL-koleszterin (mmol/l)	-0,16*	-0,23***	-0,20**
hs-CRP (mg/l)	0,18*	0,23**	0,37***
Fibrinogén (g/l)	0,05	0,15*	0,39***
FVIII aktivitás (%)	0,1	0,06	0,18*
PAI-1 ag (ng/ml)	0,30***	0,26**	0,48***

4. táblázat: A thrombocyta aktivációs paraméterek és vaszkuláris rizikófaktorok közötti korrelációs együtthatók. *p=0,05-0,01, **p=0,01-0,001, ***p<0,001.

A thrombocyta aktivációs paraméterek vaszkuláris rizikófaktorokkal való független összefüggései

Többszörös regressziós analízist alkalmazva kerestük a thrombocyta aktivációs markerekkel, mint függő változókkal, független összefüggést mutató vaszkuláris rizikófaktorokat egy olyan modellben, amelyben független változóként a BMI, szisztolés vérnyomás, HOMA-IR, triglicerid, LDL-C, hs-CRP, fibrinogén, VIII-as faktor aktivitás és PAI-1 antigén szerepeltek. A vaszkuláris kockázati tényezők közül a thrombocyta felszíni P-szelektinnel a PAI-1 antigén

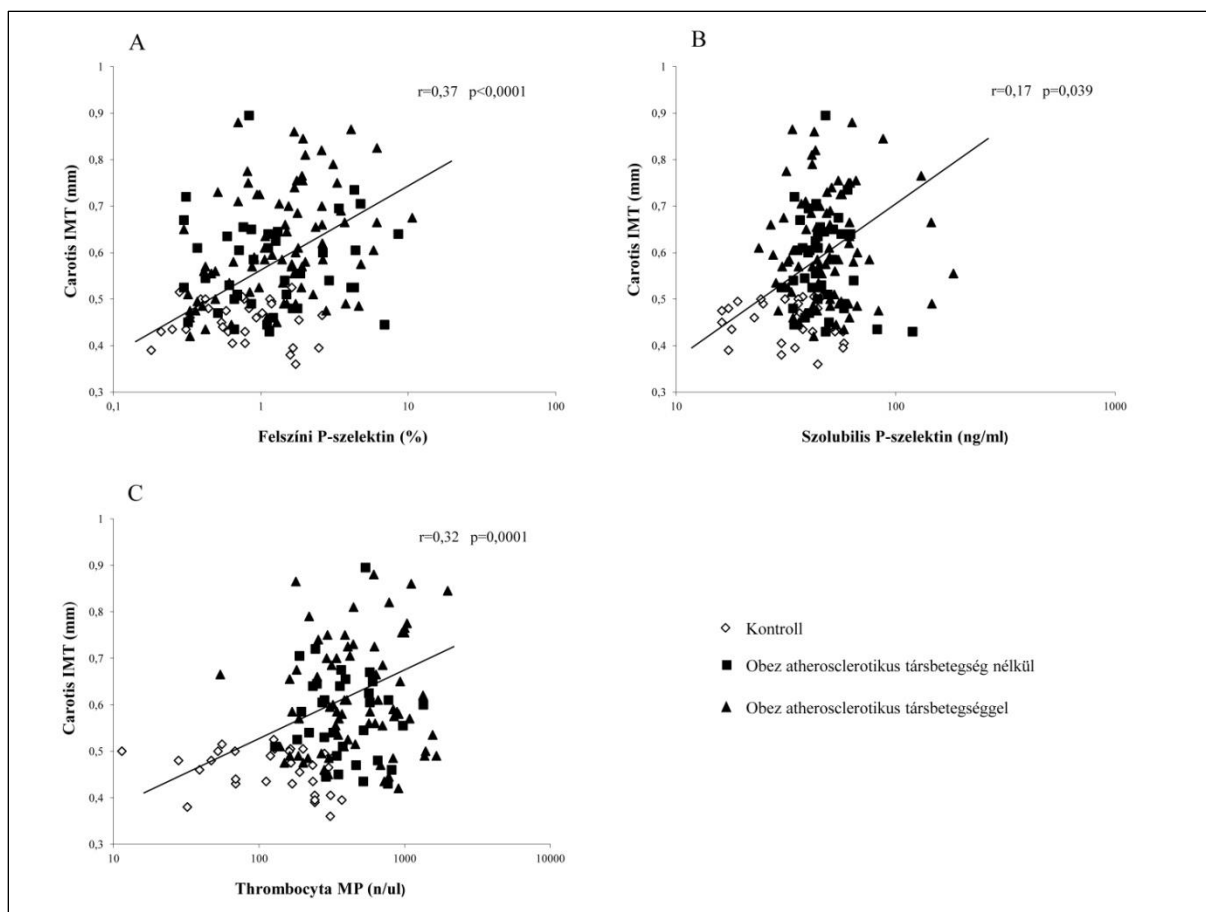
($p=0,009$), a szolubilis P-szelektinnel a fibrinogén ($p=0,007$), a thrombocytá eredetű mikropartikula számmal pedig a BMI ($p<0,0001$) mutatott független szignifikáns összefüggést (5. táblázat).

	Felszíni P-szelektin (%)	Szolubilis P-szelektin (ng/ml)	Thrombocytá MP (n/μl)
BMI (kg/m ²)			$\beta=0,04^{***}$ CI:0,02; 0,05
Fibrinogén (g/l)		$\beta=0,12^{**}$ CI:0,05; 0,18	
PAI-1 ag (ng/ml)	$\beta=2,68^{**}$ CI: 1,10; 4,26		

5. táblázat: A thrombocytá aktivációs paraméterek vaszkuláris rizikófaktorokkal való összefüggéseinek többszörös regressziós analízise (függő változók a thrombocytá aktivációs paraméterek). * $p=0,05-0,01$, ** $p=0,01-0,001$, *** $p<0,001$. β : standard regressziós koefficiens, CI: 95% konfidencia intervallum.

5.5. Thrombocytá aktivációs markerek és carotis intima-media vastagság kapcsolata

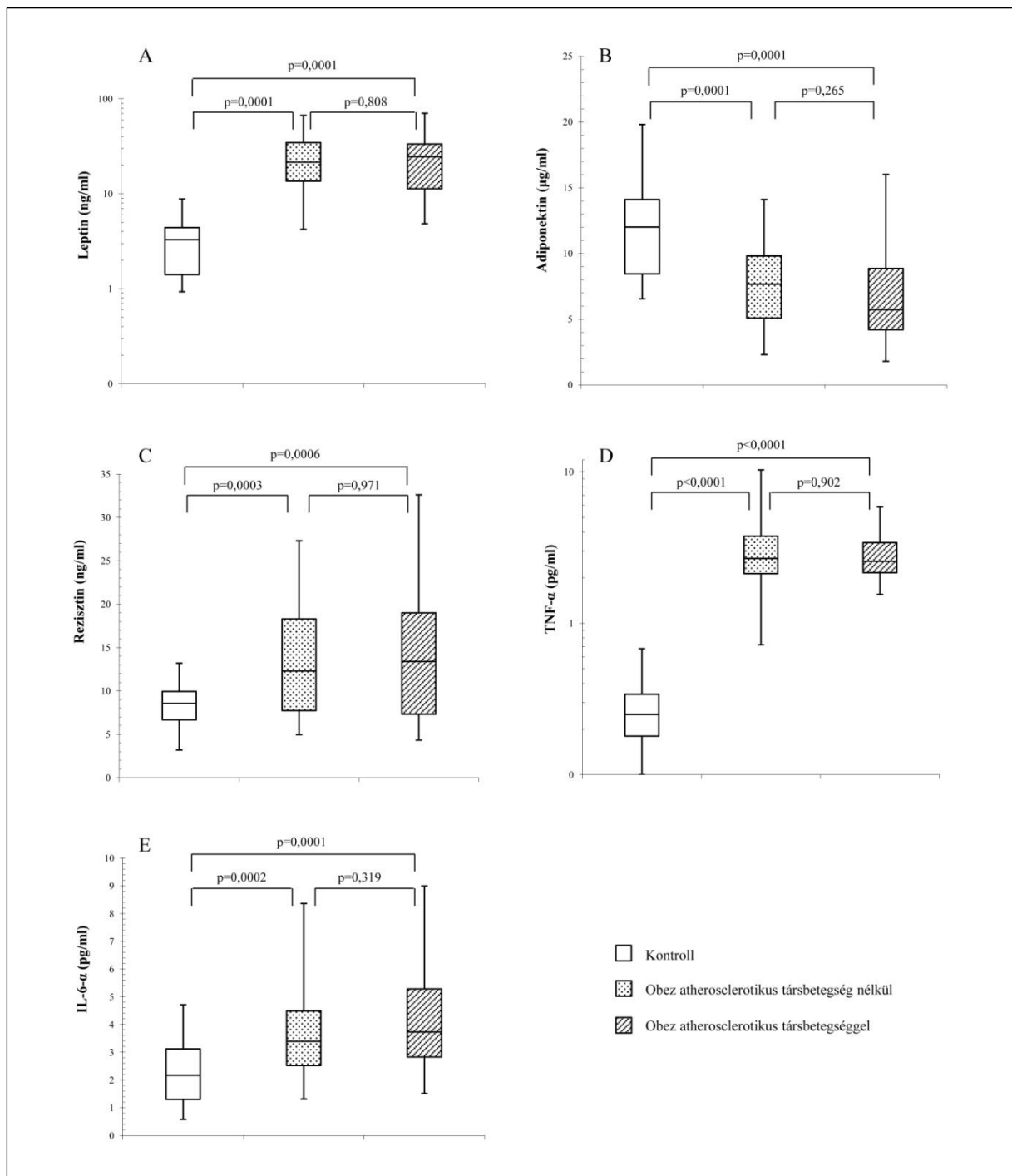
A thrombocytá aktivációs markerek arteria carotis falvastagsággal való összefüggéseinek korrelációs analízise során mind a thrombocytá felszíni P-szelektin expresszió ($r=0,37$, $p<0,0001$) és szolubilis P-szelektin szint ($r=0,17$, $p=0,039$), mind a thrombocytá eredetű MP szám ($r=0,32$, $p=0,0001$) szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a carotis IMT-vel (4. ábra).



4. ábra: Összefüggések a carotis IMT és thrombocyta felszíni P-szelektin expresszió (A), a szolubilis P-szelektin plazma szint (B), valamint a thrombocyta eredetű MP szám (C) között.

5.6. Az elhízás atherosclerotikus társbetegégeinek hatása az adipokin szintekre

A leptin, adiponektin, rezisztin, TNF- α és IL-6 plazma szintekben nem volt szignifikáns különbség a két atherosclerotikus társbetegség szerinti obez csoport között. A kontrollokhoz képest mindkét obez alcsoportban szignifikánsan magasabb volt a leptin, rezisztin, TNF- α és IL-6 szint, és szignifikánsan alacsonyabb az adiponektin szint (5. ábra).



5. ábra: A leptin (A), adiponektin (B), rezisztin (C), TNF- α (D) és IL-6 (E) plazma szintek összehasonlítása az atherosclerotikus társbetegségek szerinti obez alcsoportok között. (A vonal a medián értéket, a téglalap alsó és felső széle az intrakvartilis tartományt szemlélteti).

5.7. Adipokinek és hemostatikus paraméterek összefüggései

Korrelációs analízis alkalmazásával vizsgáltuk az adipokin plazma szintek hemostatikus paraméterekkel való összefüggéseit. Az összes vizsgált adipokin szignifikánsan ($p \leq 0,05$) korrelált a thrombocyta számmal, az MPV-vel, a thrombocyta MP számmal, a fibrinogén és

PAI-1 antigén szintekkel. A leptin, rezisztin, TNF- α és IL-6 szintek pozitív, míg az adiponektin negatív összefüggést mutatott ezen hemosztatikus paraméterekkel. Kiemelendő a thrombocytá MP szám szoros szignifikáns ($p \leq 0,001$) pozitív korrelációja a leptin ($r=0,44$), rezisztin ($r=0,30$), TNF- α ($r=0,35$) és IL-6 ($r=0,33$) szintekkel, és negatív összefüggése az adiponektin szinttel ($r=-0,36$). A rezisztin szignifikáns pozitív korrelációt mutatott mind a thrombocytá felszíni P-szelektin expresszióval, mind a szolubilis P-szelektin szinttel. A leptin és szolubilis P-szelektin szintek között szignifikáns pozitív kapcsolat igazolódott. Ezzel ellentétben az adiponektin és szolubilis P-szelektin szintek között szignifikáns negatív korrelációt találtunk. A TNF- α és IL-6 szintek nem mutattak szignifikáns összefüggést a P-szelektin szintekkel. A VIII-as faktor aktivitással a leptin, rezisztin és IL-6 plazma szintek szignifikáns pozitív korrelációját bizonyítottuk. Az adiponektin és TNF- α szintek nem mutattak szignifikáns összefüggést a VIII-as faktor aktivitással (6. táblázat).

	Életkor (év)	Leptin (ng/ml)	Rezisztin (ng/ml)	Adiponektin (μ g/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
Életkor (év)		0,013	0,18	0,14	0,03	0,11
Thrombocytá paraméterek						
Thrombocytá szám G/l)	0,02	0,52**	0,25**	-0,22*	0,28**	0,33**
MPV (fl)	0,11	0,39**	0,27*	-0,29*	0,37**	0,34**
Felszíni P-szelektin (%)	0,06	0,20	0,28*	-0,19	0,18	0,18
Szolubilis P-szelektin (ng/ml)	0,04	0,23*	0,31**	-0,27*	0,17	0,10
Thrombocytá MP (n/ μ l)	0,22**	0,44***	0,30**	-0,36***	0,35***	0,33**
Hyperkoaguláció markerei						
Fibrinogén (g/l)	0,15*	0,58***	0,28**	-0,24*	0,39***	0,50***
FVIII aktivitás (%)	0,11	0,35**	0,23*	-0,13	0,19	0,31**
Hypofibrinolízis marker						
PAI-1 ag (ng/ml)	0,09	0,45***	0,26**	-0,34**	0,64***	0,30**

6. táblázat: Az adipokinek és hemosztatikus paraméterek közötti korrelációs együtthatók.
* $p=0,05-0,01$, ** $p=0,01-0,001$, *** $p<0,001$.

Az adipokinek hemosztatikus paraméterekkel való független összefüggései

Az adipokin és hemosztatikus paraméter szintek közötti független összefüggések feltárása céljából többszörös regressziós analízist alkalmaztunk. Vizsgálatunkban a hemosztatikus

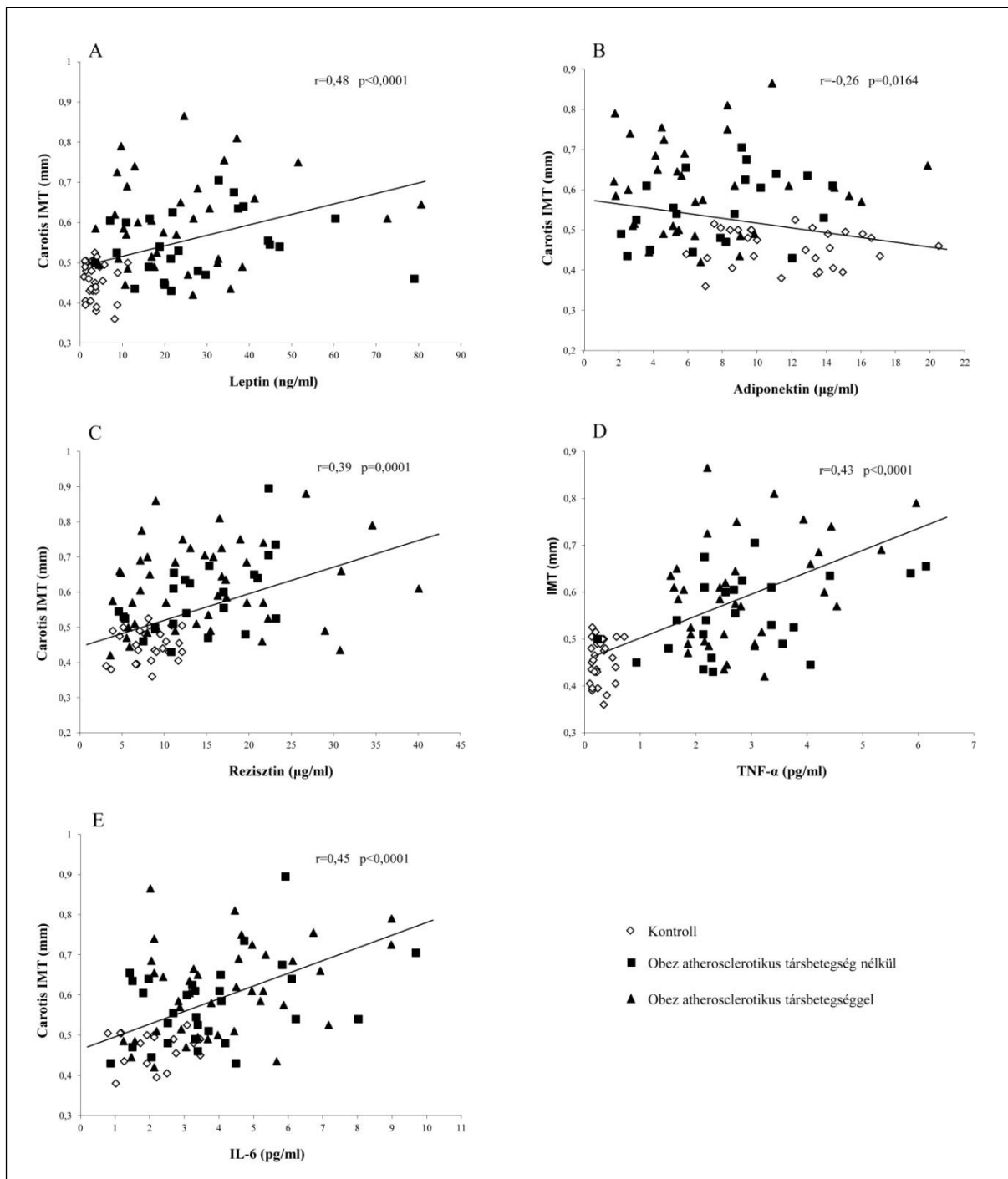
paraméterek: a thrombocyta aktiváció, a hyperkoaguláció és a hypofibrinolízis markerei voltak a függő változók és a klasszikus adipokinek, az életkor és nem szerepeltek magyarázó változóként. A leptin szint a thrombocyta számmal ($p < 0,0001$), MPV-vel ($p = 0,019$), a thrombocyta MP számmal ($p < 0,0001$), a fibrinogén szinttel ($p = 0,001$) és VIII-as faktor aktivitással ($p = 0,035$); az adiponektin a PAI-1 antigén szinttel ($p = 0,035$), a rezisztin a szolubilis P-szelektin szinttel ($p = 0,002$); a TNF- α a PAI-1 antigén szinttel ($p < 0,0001$); továbbá az IL-6 a fibrinogén szinttel ($p = 0,011$) mutatott független szignifikáns összefüggést (7. táblázat).

	Thrombocyta szám (G/l)	MPV (fl)	Szol. P-szel, (ng/ml)	Thrombocyta MP (n/ μ l)	Fibrinogén (g/l)	FVIII aktivitás (%)	PAI-1 ag (ng/ml)
Leptin (ng/ml)	$\beta = 24,70^{***}$ CI: 15,07; 34,32	$\beta = 0,026^*$ CI: 0,004; 0,047		$\beta = 0,51^{***}$ CI: 0,34; 0,68	$\beta = 0,40^{**}$ CI: 0,17; 0,63	$\beta = 0,17^*$ CI: 0,012; 0,33	
Adiponektin (μ g/ml)							$\beta = -1,25^*$ CI: -2,41; -0,091
Rezisztin (ng/ml)			$\beta = 0,21^{**}$ CI: 0,08; 0,35				
TNF- α (pg/ml)							$\beta = 10,87^{***}$ CI: 7,45; 14,28
IL-6 (pg/ml)					$\beta = 0,11^*$ CI: 0,023; 0,19		
Életkor (év)				$\beta = -0,02^*$ CI: -0,039; -0,001			

7. táblázat: Az adipokinek és hemosztatikus paraméterek közötti összefüggések többszörös regressziós analízise (függő változók a hemosztatikus paraméterek). * $p = 0,05-0,01$, ** $p = 0,01-0,001$, *** $p < 0,001$. β : standard regressziós koefficiens, CI: 95% konfidencia intervallum.

5.8. Adipokinek és carotis intima-media vastagság kapcsolata

A carotis IMT és az adipokin plazma szintek közötti összefüggéseket a 6. ábrán szemléltettük. A carotis IMT erős szignifikáns ($p \leq 0,0001$) pozitív korrelációt mutatott a leptin ($r = 0,48$), rezisztin ($r = 0,39$), TNF- α ($r = 0,43$) és IL-6 ($r = 0,45$) szintekkel. A carotis IMT és adiponektin szint között szignifikáns negatív összefüggést találtunk ($r = -0,26$, $p = 0,016$).



6. ábra: Összefüggések a carotis IMT és a leptin (A), adiponektin (B), rezisztin (C), TNF- α (D) és IL-6 (E) plazma szintek között.

5.9. Carotis intima-media vastagság független prediktorai

Az adipokineket, a thrombocyta aktiváció, a hyperkoaguláció és a hypofibrinolízis markereit, az életkort és a nemet független változóként, a carotis IMT-t függő változóként magába foglaló modellben, többszörös regressziós analízis segítségével kerestük a carotis IMT-vel

független összefüggést mutató adipokineket és hemosztatikus paramétereiket. Az analízis eredménye alapján a leptin ($p=0,0005$), az adiponektin ($p=0,019$), az IL-6 ($p=0,001$), az MPV ($p=0,0003$), a thrombocyta MP szám ($p=0,008$), a VIII-as faktor aktivitás ($p=0,043$) és az életkor ($p<0,0001$) voltak az arteria carotis falvastagság független előrejelzői (8. táblázat).

	Carotis IMT (mm)	
Leptin (ng/ml)	$\beta=0,086^{***}$	CI: 0,050; 0,123
Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	$\beta=-0,009^*$	CI: -0,016; -0,002
IL-6 (pg/ml)	$\beta=0,028^{**}$	CI: 0,014; 0,041
MPV (fl)	$\beta=-0,830^{***}$	CI: -1,16; -0,50
Thrombocyta MP (n/ μl)	$\beta=-0,008^{**}$	CI: -0,013; -0,003
FVIII aktivitás (%)	$\beta=-0,0006^*$	CI: -0,011; -0,0002
Életkor (év)	$\beta=0,008^{***}$	CI: 0,006; 0,009

8. táblázat: A carotis IMT adipokin és hemosztatikus paraméter szintekkel való összefüggéseinek többszörös regressziós analízise (függő változó a carotis IMT). * $p=0,05-0,01$, ** $p=0,01-0,001$, *** $p<0,001$. β : standard regressziós koefficiens, CI: 95% konfidencia intervallum.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. A thrombocytá hyperaktiváció atherosclerosisissal való összefüggései elhízásban

Korábbi tanulmányok alapján jól ismert, hogy a thrombocytá aktiváció fontos szerepet tölt be az atherosclerotikus, atherothrombotikus kórfolyamatokban (96). A vérlemezke aktiváció során a thrombocyták felszínén expresszáldó P-szelektin elősegíti az atherothrombotikus folyamatok lezajlásában jelentős thrombocyták, fehérvérsejtek és endothelsejtek közötti interakciókat (71). Ugyanakkor a thrombocytá aktiváció során a P-szelektin szolubilis formája is fokozott mennyiségben fordul elő a plazmában, elősegítve a thrombocytá eredetű mikropartikula képződést és a koagulációs kaszkád aktiválódását. A thrombocytá mikropartikulák a vérlemezkékből lefűződő részecskék, melyek a prokoaguláns felszíni tulajdonságaik révén elősegítik a proinflammatorikus és koagulációs folyamatokat (93). Elhízott egyénekből a thrombocytá aktiváció ezen szenzitív markereinek szintjeire, atherosclerosisban betöltött szerepére vonatkozóan vizsgálatainkat megelőzően kevés irodalmi adat állt rendelkezésre. Néhány, kis betegszámú obez csoportokban végzett tanulmány alapján korábban beszámoltak emelkedett vérlemezke aktivációs paraméter szintekről (15-17). Samocha-Bonet és munkatársai ugyanakkor nem detektáltak szignifikánsan fokozott thrombocytá aktivációt elhízott egyénekből a kontroll személyekhez viszonyítva (18). Tekintettel a vérlemezke aktiváció atherosclerotikus folyamatokban játszott jelentős szerepére, az elhízott egyénekre e tekintetben vonatkozó szegényes és ellentmondásos irodalmi háttérre, fontosnak tartottuk a thrombocytá aktivációs marker szintek egy relatíve nagy betegszámú obez csoportban való meghatározását. Vizsgálataink során a thrombocytá felszíni P-szelektin expressziót, a szolubilis P-szelektin szintet, valamint a thrombocytá eredetű MP számot egyaránt szignifikánsan magasabbnak találtuk az obez csoportban, összevetve a kontrollokkal. Arra a kérdésre keresve a választ, hogy az elhízott egyénekből detektált fokozott thrombocytá aktiváció vajon az obezitást jellemző sajátság vagy az elhízást kísérő atherosclerotikus társbetegségek jelenlétének tulajdonítható, elemeztük a thrombocytá aktivációs marker szinteket a társbetegség nélküli és az atherosclerotikus társbetegségben is szenvedő obez csoportokban. Eredményeink azt mutatták, hogy mindhárom vizsgált thrombocytá aktivációs marker szint már azokban az obez egyénekből, akik nem szenvedtek atherosclerosisra hajlamosító társbetegségben, szignifikánsan nagyobb volt a kontroll csoporthoz képest, és az atherosclerotikus társbetegségek jelenléte nem eredményezett további szignifikáns mértékű növekedést a vérlemezke aktivációs szintekben.

A Thr715Pro polimorfizmus a P-szelektin gén legszélesebb körben tanulmányozott polimorfizmusa. Irodalmi adatok alapján egészséges egyéneknél a Thr715Pro polimorfizmus befolyásolja a szolubilis P-szelektin szinteket; Pro715 allél jelenléte esetén alacsonyabb szolubilis P-szelektin szintekről, a vaszkuláris folyamatokkal szembeni védő hatásról számoltak be (19). A Thr715Pro polimorfizmus szív-és érrendszeri betegségekkel való összefüggéseire vonatkozó közlések eredményei ellentmondásosak (83-87). Nagy és munkatársai 2-es típusú cukorbetegségben és túlsúlyos egyéneknél nem találtak szignifikáns különbséget a Thr715Pro polimorfizmus szerinti P-szelektin szintekben (89). Ismereteink szerint obez populációban elsőként vizsgáltuk a P-szelektin gén Thr715Pro polimorfizmus szolubilis P-szelektin szintekre kifejtett hatását. Eredményeink azt bizonyították, hogy obez egyéneknél szemben a kontroll személyekkel, a Pro715 allél nem befolyásolja szignifikánsan a szolubilis P-szelektin szinteket. Az atherosclerotikus társbetegség szerinti két obez alcsoportban elemezve a heterozigóta és vad típus szolubilis P-szelektin szintjeit, egyik alcsoportban sem találtunk szignifikáns eltérést a két genotípus szerinti a szolubilis P-szelektin plazma szintekben.

A thrombocyták aktivációs markerek tradicionális rizikófaktorokkal való összefüggéseinek elemzése során De Pergola és munkatársai által közölt eredményekhez (15) hasonlóan szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a szolubilis P-szelektin szint és a BMI, HOMA-IR, éhomi inzulin és triglicerid szintek között. Jelen vizsgálat a szolubilis P-szelektin további szignifikáns pozitív összefüggését tárta fel a haskőrfogattal és LDL-C szinttel, és inverz szignifikáns korrelációját igazolta a HDL-C szinttel. Korábbi tanulmánnyal megegyezően szoros összefüggést mutattunk ki a thrombocyták felszíni P-szelektin expresszió és a BMI között (111). Vizsgálatunkban a felszíni P-szelektin az antropometriai paraméterek mellett szignifikánsan korrelált a vérnyomás értékekkel, és a szénhidrát és lipid anyagcsere paramétereivel. Murakami és munkatársai elhízott egyéneknél a thrombocyták eredetű MP és BMI közötti szignifikáns pozitív korrelációról számoltak be (17). Elemzéseink igazolták, hogy a BMI a thrombocyták MP szám független előrejelzője. Adataink továbbá a thrombocyták MP szám haskőrfogattal, szisztolés és diasztolés vérnyomás értékekkel és a szénhidrát háztartás paramétereivel való szignifikáns pozitív összefüggéseit tárták fel. Elhízott egyéneknél a thrombocyták mikropartikula szám az összkoleszterin szinttel nem mutatott szignifikáns korrelációt, azonban az LDL-C és triglicerid szintekkel szignifikáns pozitív, a HDL-C szinttel szignifikáns negatív összefüggésben állt.

A centrális zsírrakkumulációval független összefüggést mutató (112) alacsony fokú, krónikus, szisztémás gyulladási marker, a CRP mind a thrombocyták felszíni és szolubilis P-

szelektin szintekkel, mind a thrombocyta MP számmal szignifikáns pozitív összefüggést mutatott vizsgálatunkban.

A korábbi irodalmi adatokkal (60-62) összhangban, tanulmányunkban a koaguláció prothrombotikus eltolódását jelző paraméterek: a fibrinogén, a VIII-as faktor aktivitás és a PAI-1 antigén szintek magasabbak voltak az obez csoportban a normál testtömegű egészségesekhez viszonyítva. Eredményeink azt mutatták, hogy ezen prothrombotikus tényezők plazma szintjei elhízott egyéneknél, kísérő atherosclerotikus betegségek jelenléte hiányában is szignifikánsan emelkedettebbek a kontrollokhoz képest. De Pergola és munkatársai korábbi tanulmányukban a szolubilis P-szelektin és PAI-1 antigén szintek között szignifikáns pozitív összefüggést igazoltak, azonban a szolubilis P-szelektin és fibrinogén plazma szintek között nem találtak szignifikáns kapcsolatot (15). Vizsgálatunkban a szolubilis P-szelektin szint mind a PAI-1 antigén, mind a fibrinogén szinttel szignifikáns pozitív összefüggést mutatott. A fibrinogén a szolubilis P-szelektin szint független előrejelzőjének bizonyult. Adataink a thrombocyta felszíni P-szelektin és a PAI-1 antigén szint között független szignifikáns pozitív korrelációt igazoltak. Vizsgálatunk a thrombocyta mikropartikula szám mindhárom vizsgált prothrombotikus paraméterrel való szignifikáns pozitív összefüggését bizonyította.

Eredményeink a vérlemezke aktivációs markerek vaszkuláris rizikófaktorokkal és a koaguláció prothrombotikus irányú eltéréseinek paramétereivel való szoros kapcsolatát mutatták. Kiemelendő, hogy a thrombocyta MP szám az antropometriai mutatókkal, vérnyomás értékekkel, szénhidrát és lipid anyagcsere paraméterekkel, a hyperkoaguláció és hypofibrinolízis markereivel egyaránt szignifikánsan korrelált.

A carotis IMT a szubklinikus atherosclerosis megbízható markere és a kardio- és cerebrovaszkuláris események független előrejelzője (107). Az atherosclerotikus társbetegség nélküli obez csoportban az egészséges kontrollokhoz képest detektált szignifikánsan nagyobb arteria carotis falvastagság jelzi, hogy az elhízott egyéneket az atherosclerotikus társbetegségek jelenlététől függetlenül szubklinikus atherosclerosis és következményes fokozott atherothrombotikus rizikó jellemzi. Obez egyéneknél az atherosclerotikus társbetegségek jelenléte a carotis falvastagság további szignifikáns emelkedését eredményezte a társbetegség nélküli elhízott egyénekhez képest, azt demonstrálva ezzel, hogy a kísérő atherosclerotikus betegségek egyéb eltérő útvonalakon keresztül tovább növelik az atherosclerotikus vaszkuláris betegségek kialakulásának a kockázatát.

2-es típusú diabetes mellitusban, hypertóniában, dyslipidaemiában és atherosclerotikus cerebrovaszkuláris betegségben korábbi tanulmányok szignifikáns pozitív korrelációt írtak le

a thrombocytá P-szelektin és a carotis IMT között (113-115). Vizsgálatunk elhízott egyéneknél bizonyította a thrombocytá felszíni és szolublis P-szelektin szintek arteria carotis falvastagsággal való szignifikáns pozitív összefüggéseit. Tudomásunk szerint az irodalomban elsőként vizsgáltuk a thrombocytá eredetű mikropartikula szám carotis IMT-vel való kapcsolatát, szoros szignifikáns összefüggésüket bizonyítva elhízott egyéneknél.

6.2. Az adipokinek atherosclerosis-sal való kapcsolatai elhízásban

Az elhízással összefüggő megváltozott adipokin szekréción profil atherosclerotikus vaszkuláris betegségek pathogenezisében betöltött jelentős szerepére vonatkozó irodalmi adatok döntően experimentális vizsgálatokból származnak. E tekintetben elhízott betegekben, az experimentális modellekhez képest, jelentősen kevesebb és vitatottabb irodalmi adat áll rendelkezésre (116). Vizsgálataink második felében az elhízott egyéneket jellemző adipokin profil és az atherosclerosis meghatározó tényezői közé tartozó hemosztatikus paraméterek és carotis falvastagság közötti összefüggések feltárásával, az adipokinek obez betegek atherosclerosisában betöltött vitatott szerepének tisztázásához kívántunk hozzájárulni.

Az adipokin plazma szintek atherosclerotikus társbetegség nélküli és atherosclerotikus társbetegségben is szenvedő obez egyének közötti összehasonlítása során arra a kérdésre kerestünk választ, hogy obez betegek adipokin szintjeit hogyan befolyásolja az atherosclerotikus társbetegségek jelenléte. Eredményeink azt bizonyították, hogy elhízott egyéneknél az atherosclerosisra hajlamosító társuló betegségek nem eredményeznek további szignifikáns változást az adipokin szintekben.

A thrombocytá szám és az MPV a klinikai gyakorlatban széles körben elérhető thrombocytá paraméterek. A thrombocytá szám és a kardiovaszkuláris betegségek kimenetele közötti összefüggésre vonatkozó korábbi adatok ellentmondásosak. Thaulow és munkatársai az iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegek mortalitása és az emelkedett thrombocytá koncentráció összefüggéséről számoltak be (117). Továbbá, akut koronária szindrómában szenvedő betegek esetén a magasabb thrombocytá szám korrelált a betegség kedvezőtlen klinikai kimenetelével (118). Ezzel szemben más populáció alapú tanulmányok arra utaltak, hogy a thrombocytá szám és a kardiovaszkuláris események kimenetele között nincs kapcsolat (119, 120). Az MPV a kardiovaszkuláris rizikó és prognózis prediktív biomarkere (121). A nagyobb thrombocyták a thrombocytá funkcióra hatással lévő nagyobb hemosztatikus potenciállal bírnak (122). A thrombocytá szám és méret főként a csontvelőben a megakaryocytosis által meghatározott. Az IL-6 jelentős szerepet játszik a megakaryocytosis

serkentésében, ezáltal a thrombocyták számának és méretének emelkedésében (56, 121). A TNF- α az IL-6 de novo szintézisének elősegítése által hat a vérlemezke képződésre (123). Az említett adatokkal összhangban, az IL-6 és TNF- α thrombocytá számmal és MPV-vel való szignifikáns összefüggéseit észleltük elhízott egyéneknél. Továbbá, a jelen vizsgálatban a leptin és a rezisztin szignifikáns pozitív, míg az adiponektin szignifikáns negatív korrelációt mutatott a thrombocytá számmal és az MPV-vel. A leptin független kapcsolata igazolódott ezen thrombocytá paraméterekkel.

Habár a thrombocytá aktiváció szenzitív markereit jelentő thrombocytá felszíni P-szelektin expresszió, szolubilis P-szelektin szint és thrombocytá MP szám, és az elhízással összefüggő megváltozott adipokin profil egyaránt jelentőséggel bírnak az atherogenezis szempontjából, eddig az egymással való összefüggéseik az atherosclerosis pathogenezisének egy ismeretlen szegmensét jelentette elhízott egyéneknél. A thrombocytá aktivációs markerek és adipokin szintek közötti kapcsolatok feltárására irányuló kutatásaink során, az irodalomban elsőként bizonyítottuk a rezisztin thrombocytá P-szelektin expresszióval és szolubilis P-szelektin szinttel való szignifikáns pozitív összefüggését. Többszörös regressziós analízis a rezisztin és a szolubilis P-szelektin szint független kapcsolatát igazolta. Továbbá, a leptin és szolubilis P-szelektin szint között szignifikáns pozitív, míg az adiponektin és szolubilis P-szelektin között szignifikáns negatív korrelációt mutattunk ki. Tanulmányunk eredményei között külön kell hangsúlyozni a magas thrombogén aktivitású thrombocytá MP szám összes vizsgált adipokin szinttel való szoros kapcsolatát. A leptin a thrombocytá MP szám független előrejelzőjének bizonyult. Eredményeink arra utalnak, hogy elhízott egyéneknél az adipokinek atherogén hatásaihoz részben hozzájárulnak a thrombocytá aktivációs paraméterekkel való összefüggéseik.

Az atherothrombosis során a thrombocytá aktiváció és a koagulációs kaszkád aktivációs lépései egymással szoros összefüggésben zajlanak. Az adipokin és a koagulációs kaszkád fontos komponensét jelentő fibrinogén szintek közötti kapcsolat elemzése során, a korábbi tanulmányokhoz hasonlóan, a fibrinogén szint a leptin, rezisztin és IL-6 szintekkel szignifikánsan pozitívan, míg az adiponektin szinttel szignifikánsan negatívan korrelált (124-127). Ezen túlmenően szignifikáns pozitív összefüggést demonstráltunk a fibrinogén és a TNF- α szintek között elhízott egyéneknél. A vizsgálatunkban szereplő további jelentős koagulációs paraméter, a VIII-as faktor leptin és IL-6 szintekkel mutatott keresztmetszeti szignifikáns pozitív összefüggése megegyezett a korábbi közlések eredményeivel (124, 126). Wannamethee és munkatársai, meglepő módon az adiponektin és a VIII-as faktor aktivitás közötti szignifikáns pozitív korrelációról számoltak be (128). Jelen vizsgálat nem talált az

adiponektin és a VIII-as faktor aktivitás között szignifikáns összefüggést. Tanulmányunk szignifikáns pozitív korrelációt tárt fel a rezisztin és a VIII-as faktor aktivitás között elhízásban. Vizsgálatunk megerősítette annak a közlésnek az eredményét, amely a leptin ezen két koagulációs markerrel való független összefüggéseiről számolt be (124) és további független kapcsolatot tárt fel az IL-6 és fibrinogén szintek között. Az elhízást jellemző károsodott fibrinolízis markere, a PAI-1 antigén vizsgálatunkban az irodalmi adatokkal megegyezően szignifikánsan pozitívan korrelált a leptin (129), a TNF- α (130) és IL-6 szintekkel (131) és szignifikánsan negatívan az adiponektin szinttel (132). Vizsgálatunk további szignifikáns pozitív összefüggést tárt fel a PAI antigén és a rezisztin plazma szintek között. A TNF- α erős stimulátora az elhízást jellemző emelkedett PAI-1 zsírszöveti expressziójának és jelentősen hozzájárulhat az elhízást jellemző emelkedett PAI-1 szinthez (133). Jelen tanulmány igazolta, hogy elhízott betegekben a TNF- α a PAI-1 antigén szint független prediktora; valamint bizonyította, hogy az adiponektin a TNF- α szint mellett, ugyancsak független összefüggést mutat a PAI-1 antigén szinttel. Az adipokin szintek és a hyperkoaguláció, valamint hypofibrinolízis markerei között tanulmányunk által elhízott egyéneknél feltárt szignifikáns korrelációk alátámasztják azokat a korábbi megfigyeléseket, amelyek szerint az elhízást jellemző adipokin profil szorosan összefügg a koaguláció prothrombotikus irányú eltéréseivel.

Az adipokinek arteria carotis falvastagsággal való kapcsolatának vizsgálata során a korábbi közlemények eredményeivel összhangban (134-136) a carotis IMT leptin és IL-6 szintekkel való szignifikáns pozitív, míg az adiponektin szinttel való szignifikáns inverz korrelációját találtuk. Adataink demonstrálták, hogy a korábban, elhízott gyerekekben leírt carotis IMT és rezisztin közötti szignifikáns pozitív összefüggés (137) obez felnőttekben is fennáll. Továbbá szoros szignifikáns pozitív összefüggést mutattunk ki a TNF- α plazma szint és az atherosclerosis kezdeti fázisa között obezitásban. A fibrinogén és carotis IMT között szignifikáns pozitív összefüggést találtunk, alátámasztva a korábbi megfigyeléseket (138). Arslan és munkatársai szignifikáns pozitív korrelációt írtak le obez serdülőkben az MPV és az IMT között. Eredményeink megerősítették ezt az összefüggést obez felnőttekben (139). Továbbá obez betegekben a carotis IMT szignifikáns pozitív kapcsolatát bizonyítottuk a thrombocytákkal, a VIII-as faktor aktivitással és PAI-1 antigén szinttel. Többszörös regressziós analízis segítségével kerestük az arteria carotis falvastagság független prediktorait jelentő adipokineket és hemosztatikus paramétereket. Korábbi tanulmányok eredményeivel megegyezően független szignifikáns kapcsolatot mutattunk ki a carotis IMT és a leptin, adiponektin, és IL-6 plazma szintek, valamint az életkor között (134-136, 140). Munkánk

során továbbá bizonyítottuk, hogy az MPV, a thrombocyta MP szám és a VIII-as faktor aktivitás ugyancsak független előrejelzői az arteria carotis falvastagságnak.

Arra a kérdésre, hogy az adipokinek és thrombocyta aktivációs markerek oki szerepet játszanak az elhízott egyének atherosclerosisának kialakulásában vagy csupán markerei az atherosclerosisnak a hosszmetzeti vizsgálat adatai fogják megadni a választ. Ugyancsak a követéses vizsgálat eredményei segítenek majd tisztázni az adipokinek és thrombocyta aktivációs markerek hosszútávú atherosclerotikus kardiovaszkuláris kimenetelben játszott szerepét.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Elhízásban akcelerált atherosclerosis, ennek következtében fokozott szív-és érrendszeri morbiditás és mortalitás alakul ki. E népegészségügyi jelentőségű kórkép esetén a thrombocytá aktivációs markerek és adipokinek érlelmeszesedéssel való összefüggéseinek vizsgálatával azokhoz a törekvésekhez kívántunk kiegészítő adatokat szolgáltatni, amelyek az elhízással összefüggő felgyorsult érlelmeszesedés pathogenesisének jobb megismerését, ezáltal a hatékonyabb megelőzését és kezelését szolgálják.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy elhízásban, függetlenül az atherosclerotikus társbetegségek jelenlététől, fokozott a thrombocyták aktiváltsági állapota, mely mind az emelkedett thrombocytá felszíni P-szelektin expresszióban és szolubilis P-szelektin plazma szintben, mind a magasabb thrombocytá eredetű mikropartikula számban megmutatkozik. A kontroll csoportban a P-szelektin gén Thr715Pro polimorfizmus hetero-és homozigóta formáiban a szolubilis P-szelektin szint szignifikánsan alacsonyabb volt a vad genotípushoz viszonyítva; ez a különbség obezitásban nem volt kimutatható. A thrombocytá aktivációs markerek vérnyomás értékekkel, antropometriai, metabolikus és gyulladáshos paraméterekkel, valamint a koagulációs rendszer prothrombotikus eltéréseinek markereivel való szignifikáns összefüggéseit igazoltuk elhízott egyénekhben. Eredményeink rámutattak a vérlemezke aktivációs markerek arteria carotis communis intima-media vastagsággal, mint a preklinikai atherosclerosis markerével való szoros kapcsolatra.

Munkánk során bizonyítottuk, hogy a klasszikus adipokinek: leptin, adiponektin, rezisztin, TNF- α és IL-6 plazma szintjei nem különböznek szignifikánsan az atherosclerotikus társbetegség nélküli és az atherosclerotikus társbetegségben is szenvedő elhízott egyének között. Az adipokinek haemosztatikus paraméterekkel: a thrombocytá hyperaktiváció, a hyperkoaguláció és a hypofibrinolízis markereivel való szignifikáns korrelációit tártuk fel obezitásban. Vizsgálataink az elhízással összefüggő adipokin eltérések arteria carotis falvastagsággal való szoros kapcsolatát mutatták. A carotis IMT adipokin szintekkel és hemosztatikus paraméterekkel való független összefüggéseinek elemzése során megállapítottuk, hogy a leptin, az adiponektin, az IL-6, az MPV, a thrombocytá mikropartikula szám és a VIII-as faktor aktivitás az arteria carotis falvastagság prediktív markerei. Eredményeink tehát a megváltozott adipokin profil és thrombocytá hyperaktiváció, valamint a köztük fennálló szoros összefüggések carotis atherosclerosisban játszott meghatározó szerepét jelzik elhízott egyénekhben.

8. SUMMARY

Obesity is associated with accelerated atherosclerosis, resulting in increased cardiovascular morbidity and mortality. By investigating the relationship between platelet activation markers, adipokines and atherosclerosis in obesity, a disease with important public health implications, we intended to contribute additional data to the endeavours that serve a better understanding and thereby more efficient prevention and treatment of the pathogenesis of obesity-related accelerated atherosclerosis.

Based on our investigation we concluded that in obesity the activation of platelets is increased, which is manifested in elevated levels of surface P-selectin, soluble P-selectin, and the number of platelet-derived microparticles, regardless of the absence or presence of atherosclerotic comorbidities. While in the control group soluble P-selectin levels of individuals with hetero- and homozygous forms of Thr715Pro polymorphism of the P-selectin gene were significantly lower compared to those with the wild genotype of the gene, this difference could not be demonstrated in obese individuals. In our study we demonstrated significant correlations of platelet activation markers with blood pressure values, anthropometric, metabolic, and inflammation parameters as well as the prothrombotic markers of the coagulation system in obese individuals. Our results revealed a close relationship between platelet activation markers and common carotid intima-media thickness as a marker of pre-clinical atherosclerosis.

We verified in our investigation that plasma levels of the classic adipokines including leptin, adiponectin, resistin, TNF- α and IL-6 did not significantly differ in obese individuals with and without atherosclerotic comorbidities. We demonstrated significant correlations of adipokines with haemostatic parameters such as platelet hyperactivation, hypercoagulation, and hypofibrinolysis markers in obese subjects. Our study showed a close correlation between obesity-associated altered adipokine levels and common carotid wall thickness. In analysing the independent associations between carotid IMT and adipokine levels, and haemostatic parameters, we determined that leptin, adiponectin, IL-6, MPV, the number of platelet microparticles and factor VIII activity are predictive markers of common carotid wall thickness. Thus our results indicate a crucial role of altered adipokine profile, platelet hyperactivation, and the close relationship between them in common carotid atherosclerosis in obese individuals.

9. AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ EREDMÉNYEI, MEGÁLLAPÍTÁSAI, KLINIKAI JELENTŐSÉGE

- A thrombocyta hyperaktiváció atherosclerotikus társbetegség nélküli elhízott egyéneknél való kimutatásával bizonyítottuk, hogy az elhízás, függetlenül az atherosclerosisra hajlamosító kísérő betegségek jelenlététől, prothrombotikus állapotnak tekintendő.
- A P-szelektin Thr715Pro polimorfizmus esetén igazoltuk, hogy a Pro 715 allél szolubilis P-szelektin vonatkozásában feltételezett atherosclerotikus folyamatok elleni védő hatása elhízott egyéneknél elvész az egészségesekkel szemben. A Pro 715 allél szolubilis P-szelektin szintet az obez és kontroll populációban eltérően befolyásoló hatásának hátterében álló mechanizmus felderítése a jövőben hozzájárulhat az elhízott egyének akcelerált atherogenezisének jobb megismeréséhez, befolyásolásához.
- A thrombocyta felszíni és szolubilis P-szelektin szintek, és a thrombocyta mikropartikula szám vaszkuláris rizikófaktorokkal, prothrombotikus paraméterekkel és carotis IMT-vel való szoros kapcsolatát mutattuk ki. Ezen összefüggések alapján feltételezhető, hogy a thrombocyta P-szelektin és mikropartikula kulcsszerepet töltenek be a vaszkuláris kockázati tényezők, a koaguláció prothrombotikus eltérései és az atherosclerosis kialakulása közötti összeköttetés megteremtésében obezitásban.
- Megállapítottuk, hogy elhízott egyéneknél az atherosclerosisra hajlamosító társbetegségek jelenléte nem eredményez további szignifikáns változást az adipokin plazma szintekben.
- Az irodalomban elsőként az adipokinek vérlemezke aktivációs markerekkel való szoros összefüggését tártuk fel elhízásban.
- Rámutattunk az obez betegek megváltozott adipokin szintjei és a koaguláció prothrombotikus eltérései közötti, eddig ismeretlen szignifikáns korrelációikra.
- Vizsgálatainkkal az adipokin szintek carotis atherosclerosisral való szoros kapcsolatát alátámasztó új összefüggéseket tártunk fel elhízott egyéneknél. Az adipokinek atherosclerosisban való direkt és hemosztatikus tényezőkön keresztüli hatásmechanizmusainak pontos feltárása a jövőben ígéretes specifikus vaszkuloprotektív és terápiás célpontokat jelenthet.
- Eredményeink tehát az elhízott egyének akcelerált atherosclerosisában és fokozott kardiovaszkuláris rizikójában, függetlenül az atherosclerotikus társbetegségek jelenlététől, a megváltozott adipokin profil és thrombocyta hyperaktiváció meghatározó szerepét

jelzik. Ezért elhízásban az adipokinek és thrombocytá aktivációs markerek a fokozott atherothrombotikus rizikó korai biomarkereiként szolgálhatnak.

10. IRODALOMJEGYZÉK

10.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran AE. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res* 2015; 46:328-338.
2. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res* 2016; 118:535-546.
3. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2011; 95:919-37.
4. Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V, Laville M, Disse E, Anderwald C, Konrad T, Golay A. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity* 2012; 20:2063-2069.
5. Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003, 24: 2166–2179.
6. Aref S, Sakrana M, Hafez AA, Hamdy M. Soluble P-selectin levels in diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Hematology* 2005; 10:183-187.
7. Vidal C, Spaulding C, Picard F, Schaison F, Melle J, Weber S, Fontenay-Roupie M. Flow cytometry detection of platelet procoagulation activity and microparticles in patients with unstable angina treated by percutaneous coronary angioplasty and stent implantation. *Thromb Haemost* 2001, 86: 784–790.
8. Zeller JA, Tschoepe D, Kessler C. Circulating platelets show increased activation in patients with acute cerebral ischemia. *Thromb Haemost* 1999, 81: 373–377.
9. Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Thromb Haemost* 2004; 92:1342-1348.
10. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davì G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1282–1291.
11. Preston RA, Coffey JO, Materson BJ, Ledford M, Alonso AB. Elevated platelet P-selectin expression and platelet activation in high risk patients with uncontrolled severe hypertension. *Atherosclerosis* 2007; 192:148–154.

12. Ferroni P, Basili S, Davi G. Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia. *Curr Vasc Pharmacol* 2003; 1:157–169.
13. Lukasik M, Rozalski M, Luzak B, Michalak S, Kozubski W, Watala C. Platelet activation and reactivity in the convalescent phase of ischaemic stroke. *Thromb Haemost* 2010; 103:644-650.
14. Davi G, Ferroni P. Microparticles in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1166–1167.
15. De Pergola G, Pannacciulli N, Coviello M, Scarangella A, Di Roma P, Caringella M, Venneri MT, Quaranta M, Giorgino R. sP-selectin plasma levels in obesity: association with insulin resistance and related metabolic and prothrombotic factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 227–232.
16. Goichot B, Grunebaum L, Desprez D, Vinzio S, Meyer L, Schlienger JL, Lessard M, Simon C. Circulating procoagulant microparticles in obesity. *Diabetes Metab* 2006; 32: 82–85.
17. Murakami T, Horigome H, Tanaka K, Nakata Y, Ohkawara K, Katayama Y, Matsui A. Impact of weight reduction on production of platelet-derived microparticles and fibrinolytic parameters in obesity. *Thromb Res* 2007; 119:45–53.
18. Samocha-Bonet D, Justo D, Rogowski O, Saar N, Abu-Abeid S, Shenkerman G, Shapira I, Berliner S, Tomer A. Platelet counts and platelet activation markers in obese subjects. *Mediators Inflamm* 2008, 83: 4153–4158.
19. Miller MA, Kerry SM, Dong Y, Strazzullo P, Cappuccio FP. Associations between the Thr715Pro P-selectin gene polymorphism and soluble P-selectin in a multiethnic population in South London. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1060–1065.
20. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15:277-287.
21. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014; 63:250-259.
22. Fuster JJ, Ouchi N, Noyan Gokce N, Walsh N. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2016; 118:1786-1807.
23. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444:875-880.

24. Bakhai A. Adipokines—targeting a root cause of cardiometabolic risk. *QJM* 2008;101:767-776.
25. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism* 2013; 62:1513-21.
26. Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can J Cardiol* 2015; 31:177-183.
27. Schäfer K, Konstantinides S. Adipokines and thrombosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38:864-871.
28. Anfossi G, Russo I, Doronzo G, Pomero A, Trovati M. Adipocytokines in atherothrombosis: focus on platelets and vascular smooth muscle cells. *Mediators Inflamm* 2010; 2010:174341.
29. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11:85-97.
30. Jung UJ, Choi MS. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2014; 15:6184-223.
31. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, Sowers J. Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment-A position paper of the The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *Obesity* 2013; 21:8-24.
32. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014; 220: T47-T59.
33. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51S-209S.
34. Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull* 1997; 53:307-21.
35. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. NCD Risk Factor Collaboration. *Lancet* 2016; 387:1377-1396.
36. Rurik I, Ungvár T, Szidor J, Torzsa P, Móczár C, Jancsó Z, Sándor J. Elhízó Magyarország. A túlsúly és az elhízás trendje és prevalenciája Magyarországon, 2015. *Orvosi Hetilap* 2016; 31: 1248-1255.

37. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015; 64:24-34.
38. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism* 2015; 64:131-45.
39. Vaněčková I, Maletínská L, Behuliak M, Nagelová V, Zicha J, Kuneš J. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol* 2014; 223: R63-78.
40. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, Muellner C, Speiser W, Wagner O. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2002; 90:711-718.
41. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001; 47:141-150.
42. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12:57-65.
43. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189:47-60.
44. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100:2473-2476.
45. Lorenzet R, Napoleone E, Cutrone A, Donati MB. Thrombosis and obesity: cellular bases. *Thromb Res* 2012; 129:285-289.
46. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:223-233.
47. Kizer JR. Adiponectin, cardiovascular disease, and mortality: Parsing the dual prognostic implications of a complex adipokine. *Metabolism* 2014; 63:1079-83.
48. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 227:216-21.
49. Raucci R, Rusolo F, Sharma A, Colonna G, Castello G, Costantini S. Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine* 2013; 61:1-14.
50. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013; 2013:139239.

51. Russo I. The prothrombotic tendency in metabolic syndrome: focus on the potential mechanisms involved in impaired haemostasis and fibrinolytic balance. *Scientifica* 2012; 2012:525374.
52. Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp* 2013; 61:119-125.
53. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148:209-14.
54. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96:939-49.
55. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol* 2001; 115:3-12.
56. Baatout S. Interleukin-6 and megakaryocytopoiesis: an update. *Ann Hematol* 1996; 73:157-162.
57. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2009; 102:215-22.
58. Gerner RR, Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Metabolic inflammation: role of cytokines in the crosstalk between adipose tissue and liver. *Can J Physiol Pharmacol* 2013; 91:867-872.
59. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, Durante-Montiel I, Sánchez-Rivera G, Valadez-Vega C, Morales-González JA. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci* 2011; 12:3117-3132.
60. De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest* 2002, 25: 899–904.
61. Juhan-Vague I, Alessi MC. Abdominal obesity, insulin resistance, and alterations in hemostasis. *Cardiometab Risk J* 2008; 1:11-16.
62. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev* 2009; 10:554-563.
63. Morange PE, Alessi MC. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost* 2013; 110:669-680.
64. Targher G, Zoppini G, Moghetti P, Day CP. Disorders of coagulation and hemostasis in abdominal obesity: emerging role of fatty liver. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:41-48.

65. Mutch NJ, Wilson HM, Booth NA. Plasminogen activator inhibitor-1 and haemostasis in obesity. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:341-347.
66. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol* 2013; 20:437-44.
67. Palomo I, Alarcón M, Moore-Carrasco R, Argilés JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *Int J Mol Med* 2006; 18:969-974.
68. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001; 22:1561-71.
69. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2009; 102:248–257.
70. Kappelmayer J, Nagy B Jr, Miszti-Blasius K, Hevessy Z, Setiadi H. The emerging value of P-selectin as a disease marker. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:475–486.
71. Marcus AJ, Safier LB, Broekman MJ, Islam N, Fliessbach JH, Hajjar KA, Kaminski WE, Jendraschak E, Silverstein RL, von Schacky C. Thrombosis and inflammation as multicellular processes:significance of cell-cell interactions. *Thromb Haemost* 1995; 74:213-217.
72. McEver RP. Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation. *Thromb Haemost* 2001; 86:746-56.
73. Burger PC, Wagner DD. Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development. *Blood* 2003, 101:2661–2666.
74. Vermes I, Haanen C, Steffens-Nakken H and Reutelingsperger C. A novel assay for apoptosis. Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V. *J Immunol Methods* 1995; 184:39-51.
75. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Rudiger S and Schomig A. Changes in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation. *Heart* 1996; 76:166-172.
76. Shattil SJ, Hoxie JA, Cunningham M, Brass LF. Changes in the platelet membrane glycoprotein IIb.IIIa complex during platelet activation. *J Biol Chem* 1985; 260:11107-14.
77. Steinhubl SR, Moliterno DJ. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5:399-408.
78. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology* 2011; 2011:51-61.

79. Polgar J, Matuskova J, Wagner DD. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1590–1596.
80. McEver RP, Cummings RD. Role of PSGL-1 binding to selectins in leukocyte recruitment. *J Clin Invest* 1997; 100: S97-103.
81. AD, Barnard MR, Krueger LA, Valeri CR, Furman MI. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than Michelson platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104:1533-7.
82. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events *Circulation* 2001; 103: 491-495.
83. Herrmann SM, Ricard S, Nicaud V, Mallet C, Evans A, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Cambien F. The P-selectin gene is highly polymorphic: reduced frequency of the Pro715 allele carriers in patients with myocardial infarction. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1277-1284.
84. Kee F, Morrison C, Evans AE, McCrum E, McMaster D, Dallongeville J, Nicaud V, Poirier O, Cambien F. Polymorphisms of the P-selectin gene and risk of myocardial infarction in men and women in the ECTIM extension study. *Heart* 2000; 84:548-852.
85. Carter AM, Anagnostopoulou K, Mansfield MW, Grant PJ. Soluble P-selectin levels, P-selectin polymorphisms and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1718-1723.
86. Barbaux SC, Blankenberg S, Rupprecht HJ, Francomme C, Bickel C, Hafner G, Nicaud V, Meyer J, Cambien F, Tiret L. Associations between P-selectin gene polymorphisms and soluble P-selectin levels and their relation to coronary artery disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21: 1668–1673.
87. Volcik KA, Ballantyne CM, Coresh J, Folsom AR, Wu KK, Boerwinkle E. P-selectin Thr715Pro polymorphism predicts P-selectin levels but not risk of incident coronary heart disease or ischemic stroke in a cohort of 14595 participants: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Atherosclerosis* 2006, 186: 74–79.
88. Zalewski G, Ciccarone E, Di Castelnuovo A, Zito F, Capani F, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. P-selectin gene genotypes or haplotypes and cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 418-425.

89. Nagy B Jr, Csongrádi E, Bhattoa HP, Balogh I, Blaskó G, Paragh G, Kappelmayer J, Káplár M. Investigation of Thr715Pro P-selectin gene polymorphism and soluble P-selectin levels in type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 2007, 98: 186–191.
90. Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev* 2007; 21: 157-71.
91. Boulanger CM, Amabile N, Tedgui A. Circulating microparticles: a potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease. *Hypertension* 2006; 48:180-186.
92. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost* 2009; 101:439-451.
93. George FD. Microparticles in vascular diseases. *Thromb Res* 2008, 122 (Suppl 1): S55–59.
94. Tan KT, Lip GY. The potential role of platelet microparticles in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2005; 94:488-492.
95. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, Pichugin AV, Panteleev MA, Krymskaya OV, Ataulakhanov FI. Platelet microparticle membranes have 50-to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb Haemost* 2007; 97: 425-434.
96. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482-2494.
97. Linden MD, Jackson DE. Platelets: pleiotropic roles in atherogenesis and atherothrombosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42:1762-1766.
98. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8:1227-1234.
99. Gawaz M. Platelets in the onset of atherosclerosis. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36:206-10.
100. Massberg S, Brand K, Grüner S, Page S, Müller E, Müller I, Bergmeier W, Richter T, Lorenz M, Konrad I, Nieswandt B, Gawaz M. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 2002, 196:887–896.
101. Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med* 2010; 122:10-18.
102. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ, et al. Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness. *Prev Cardiol* 2010; 13:186-197.

103. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134:250-256.
104. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, et al. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31:2426-2430.
105. Crouse JR 3rd. Carotid and coronary atherosclerosis. What are the connections? *Postgrad Med* 1991; 90:175-179.
106. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432-1437.
107. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007, 115: 459–467.
108. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28: 412–419.
109. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993; 24:1297–1304.
110. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Intima-Media Thickness Consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:346–349.
111. Schneider DJ, Hardison RM, Lopes N, Sobel BE, Brooks MM. Pro-Thrombosis Ancillary Study Group. Association between increased platelet P-selectin expression and obesity in patients with type 2 diabetes: a BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) substudy. *Diabetes Care* 2009; 32:944–949.
112. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1416–1420.
113. Koyama H, Maeno T, Fukumoto S, Shoji T, Yamane T, Yokoyama H, Emoto M, Shoji T, Tahara H, Inaba M, Hino M, Shioi A, Miki T, Nishizawa Y. Platelet P-selectin expression is associated with atherosclerotic wall thickness in carotid artery in humans. *Circulation* 2003; 108:524–529.

114. Shimizu M, Kohara S, Yamamoto M, Ando Y, Haida M, Shinohara Y. Significant relationship between platelet activation and intra-media thickness of the carotid artery in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 2006; 117:647–652.
115. Fateh-Moghadam S, Li Z, Ersel S, Reuter T, Htun P, Plöckinger U, Bocksch W, Dietz R, Gawaz M. Platelet degranulation is associated with progression of intima-media thickness of the common carotid artery in patients with diabetes mellitus type 2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1299–1303.
116. Ruscica M, Baragetti A, Catapano AL, Norata GD. Translating adipokines biology in atherosclerosis and cardiovascular diseases: gaps and open questions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; doi: 10.1016/j.numecd.2016.12.005.
117. Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, Stormorken H, Cohn PF. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation* 1991;84:613-617.
118. Ly HQ, Kirtane AJ, Murphy SA, Buros J, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM, TIMI Study Group. Association of platelet counts on presentation and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction (from the TIMI Trials). *Am J Cardiol* 2006; 98:1-5.
119. Pizzi C, De Stavola BL, Meade TW. Long-term association of routine blood count (Coulter) variables on fatal coronary heart disease: 30-year results from the first prospective Northwick Park Heart Study (NPHS-I). *Int J Epidemiol* 2010; 39:256-265.
120. van der Bom JG, Heckbert SR, Lumley T, Holmes CE, Cushman M, Folsom AR, Rosendaal FR, Psaty BM. Platelet count and the risk for thrombosis and death in the elderly. *J Thromb Haemost* 2009; 7:399-405.
121. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009; 63:1509-1515.
122. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7:157-161.
123. Kimura H, Ishibashi T, Shikama Y, Okano A, Akiyama Y, Uchida T, Maruyama Y. Interleukin-1 beta (IL-1 beta) induces thrombocytosis in mice: possible implication of IL-6. *Blood* 1990; 76:2493-2500.
124. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, Kelly A, Rumley A, Wallace AM, Sattar N. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191:418-426.

125. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:64-68.
126. Wannamethee SG, Whincup PH, Rumley A, Lowe GD. Inter-relationships of interleukin-6, cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome among older men. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1637-1643.
127. Hung J, McQuillan BM, Thompson PL, Beilby JP. Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity. *Int J Obes* 2008; 32:772-779.
128. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, Rumley A, Brown K, Cherry L, Sattar N. Associations of adiponectin with metabolic and vascular risk parameters in the British Regional Heart Study reveal stronger links to insulin resistance-related than to coronary heart disease risk-related parameters. *Int J Obes* 2007; 31:1089-1098.
129. Pieterse C, Schutte R, Schutte AE. Leptin links with plasminogen activator inhibitor-1 in human obesity: the SABPA study. *Hypertens Res* 2015; 38:507-512.
130. Bastelica D, Mavri A, Verdier M, Berthet B, Juhan-Vague I, Alessi MC. Relationships between fibrinolytic and inflammatory parameters in human adipose tissue: strong contribution of TNFalpha receptors to PAI-1 levels. *Thromb Haemost* 2002; 88:481-487.
131. Kraja AT, Province MA, Arnett D, Wagenknecht L, Tang W, Hopkins PN, Djoussé L, Borecki IB. Do inflammation and procoagulation biomarkers contribute to the metabolic syndrome cluster? *Nutr Metab* 2007; 4:28.
132. Mertens I, Ballaux D, Funahashi T, Matsuzawa Y, Van der Planken M, Verrijken A, Ruige JB, Van Gaal LF. Inverse relationship between plasminogen activator inhibitor-1 activity and adiponectin in overweight and obese women. Interrelationship with visceral adipose tissue, insulin resistance, HDL-chol and inflammation. *Thromb Haemost* 2005; 94:1190-1195.
133. Samad F, Uysal KT, Wiesbrock SM, Pandey M, Hotamisligil GS, Loskutoff DJ. Tumor necrosis factor α is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:6902-6907.
134. Ciccone M, Vettor R, Pannaciuoli N, Minenna A, Bellacicco M, Rizzon P, Giorgino R, De Pergola G. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:805-810.

135. Dullaart RP, Kappelle PJ, Dallinga-Thie GM. Carotid intima media thickness is associated with plasma adiponectin but not with the leptin: adiponectin ratio independently of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 211:393-396.
136. Hajmohammadi T, Sadeghi M, Dashti M, Hashemi M, Saadatnia M, Soghrati M, Talaei M, Sarrafzadegan N. Relationship between carotid intima-media thickness with some inflammatory biomarkers, ghrelin and adiponectin in Iranians with and without metabolic syndrome in Isfahan cohort study. *ARYA Atheroscler* 2010; 6:56-61.
137. Chen XY, Zhang JH, Liu F, Liu HM, Song YY, Liu YL. Association of serum resistin levels with metabolic syndrome and early atherosclerosis in obese Chinese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26:855-860.
138. Mavri A, Stegnar M, Sentočnik JT, Videčnik V. Impact of weight reduction on early carotid atherosclerosis in obese premenopausal women. *Obes Res* 2001; 9:511-516.
139. Arslan N, Makay B, Hızlı Ş, Koçyiğit A, Demircioğlu F, Tuncel AS, et al. Assessment of atherosclerosis in obese adolescents: positive correlation of mean platelet volume and carotid intima media thickness. *J Paediatr Child Health* 2013; 49:963-968.
140. Ciccone M, Maiorano A, De Pergola G, Minenna A, Giorgino R, Rizzon P. Microcirculatory damage of common carotid artery wall in obese and non obese subjects. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21:365-374.

10.2. Saját közlemények jegyzéke



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/98/2017.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Csongrádi Éva
Neptun kód: LBZFP1
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Csongrádi, É.**, Káplár, M., Nagy, B., Koch, C. A., Juhász, A., Bajnok, L., Varga, Z., Seres, I., Karányi, Z., Magyar, M. T., Oláh, L., Facskó, A., Kappelmayer, J., Paragh, G.: Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness.
Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. [Epub ahead of print], 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2017.02.007>
IF: 3.39 (2015)
2. **Csongrádi, É.**, Nagy, B., Fülöp, T., Varga, Z., Karányi, Z., Magyar, M. T., Oláh, L., Papp, M., Facskó, A., Kappelmayer, J., Paragh, G., Káplár, M.: Increased levels of platelet activation markers are positively associated with carotid wall thickness and other atherosclerotic risk factors in obese patients.
Thromb. Haemost. 106 (4), 683-692, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH11-01-0030>
IF: 5.044





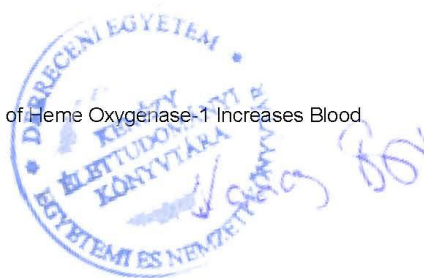
További közlemények

3. Farah Musa, A., Fülöp, T., Kokko, K., Kanyicska, B., Lewin, J. R., **Csongrádi, É.**: Cytomegalovirus colitis in a critically ill, dialysis-dependent, acute kidney injury patient without immunosuppressive therapy.
Clin. Nephrol. 84 (1), 44-49, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CN108417>.
IF: 1.065
4. Fülöp, T., **Csongrádi, É.**, Lerant, A., Lewin, M., Lewin, J. R.: Resolution of C1q deposition but not of the clinical nephrotic syndrome after immunomodulating therapy in focal sclerosis.
J. Nephropathol. 4 (2), 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.12860/jnp.2015.11>.
5. **Csongrádi, É.**, Shoemaker, M. M., Zsom, L., Wells, C., Lengvárszky, Z., Tapolyai, M., Fülöp, T.: The Efficacy of Intravenous versus Subcutaneous Recombinant Erythropoietin in Obese African-African Patients in a Southeast U.S. Dialysis Cohort.
Br. J. Med. Med. Res. 4 (1), 184-193, 2014.
6. Avusula, R., Shoemaker, M. M., Pathak, M. B., **Csongrádi, É.**, Fülöp, T.: Bacterial Peritonitis Following Esophagogastroduodenoscopy in a Patient on Peritoneal Dialysis.
Br. J. Med. Med. Res. 3 (3), 784-789, 2013.
7. Gharaibeh, K. A., Craig, M. J., Koch, C. A., Lerant, A., Fülöp, T., **Csongrádi, É.**: Desmopression is an effective adjunct treatment for reversing excessive hyponatremia overcorrection.
World J. Clin. Cases. 1 (5), 155-158, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v1.i5.155>
8. Fülöp, T., Iboaya, B. U., Avusula, R., **Csongrádi, É.**, Juncos, L. A.: Recalcitrant hypoglycemia resolved with 2.5% dextrose containing replacement fluid during hemodiafiltration.
Ren. Fail. 35 (7), 1035-7, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2013.810157>
IF: 0.775
9. Ferguson, L. M., Dreisbach, A. W., **Csongrádi, É.**, Juncos, L. A., Fülöp, T.: Recurring Extracorporeal Circuit Clotting During Continuous Renal Replacement Therapy in Fungal Sepsis.
Am. J. Med. Sci. 345 (3), 256-258, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3182711e59>
IF: 1.515



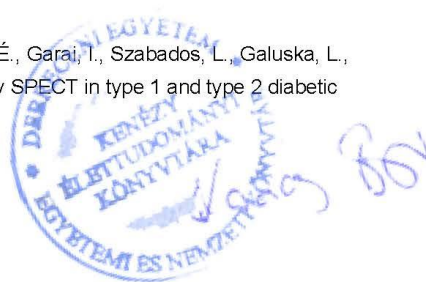


10. Elmahi, N., **Csongrádi, É.**, Kokko, K., Lewin, J. R., Davison, J., Fülöp, T.: Residual renal function in peritoneal dialysis with failed allograft and minimum immunosuppression.
World J. Transplant. 3 (2), 26-29, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5500/wjt.v3.i2.26>
11. Agarwal, M., **Csongrádi, É.**, Koch, C. A., Juncos, L. A., Echols, V., Tapolyai, M., Fülöp, T.: Severe Symptomatic Hypocalcemia after Denosumab Administration in an End-Stage Renal Disease Patient on Peritoneal Dialysis with Controlled Secondary Hyperparathyroidism.
Br. J. Med. Med. Res. 3 (4), 1398-1406, 2013.
12. Fülöp, T., Tapolyai, M., Qureshi, N. A., Beemidi, V. R., Gharaibeh, K. A., Hamrahan, S. M., Szarvas, T., Kovcsdy, C. P., **Csongrádi, É.**: The safety and efficacy of bedside removal of tunneled hemodialysis catheters by nephrology trainees.
Ren. Fail. 35 (9), 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2013.823875>
IF: 0.775
13. **Csongrádi, É.**, DoCarmo, J. M., Dubinion, J. H., Vera, T., Stec, D. E.: Chronic HO-1 induction with cobalt protoporphyrin (CoPP) treatment increases oxygen consumption, activity, heat production and lowers body weight in obese melanocortin-4 receptor-deficient mice.
Int. J. Obes. (Lond). 36 (2), 244-253, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2011.78>
IF: 5.221
14. Stec, D. E., Drummond, H. A., Gousette, M. U., Storm, M. V., Abraham, N. G., **Csongrádi, É.**: Expression of Heme Oxygenase-1 in Thick Ascending Loop of Henle Attenuates Angiotensin II-Dependent Hypertension.
J. Am. Soc. Nephrol. 23 (5), 834-841, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011050455>
IF: 8.987
15. Gharaibeh, K. A., **Csongrádi, É.**, Shoemaker, M. M., Lerant, A., Tapolyai, M., Fülöp, T.: Pulmonary embolization with tunneled hemodialysis catheter-associated blood stream infection: the perils of systemic anticoagulation.
Nephrology reviews. 4 (2), 73-75, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.4081/nr.2012.e17>
16. **Csongrádi, É.**, Storm, M. V., Stec, D. E.: Renal Inhibition of Heme Oxygenase-1 Increases Blood Pressure in Angiotensin II-Dependent Hypertension.
Int. J. Hypertens. 2012, Article ID 497213, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/497213>





17. **Csongrádi, É.**, Juncos, L. A., Drummond, H. A., Vera, T., Stec, D. E.: Role of carbon monoxide in kidney function: is a little carbon monoxide good for the kidney?
Curr. Pharm. Biotechnol. 13 (6), 819-826, 2012.
IF: 2.69
18. Hamrahian, S. M., Pitman, K. T., **Csongrádi, É.**, Bain, J. H., Kanyicska, B., Fülöp, T.: Symmetrical craniofacial hypertrophy in patients with tertiary hyperparathyroidism and high-dose cinacalcet exposure.
Hemodial Int. 16 (4), 571-576, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-4758.2012.00670.x>
IF: 1.440
19. Arany, I., Grifoni, S., Clark, J. S., **Csongrádi, É.**, Maric, C., Juncos, L. A.: Chronic nicotine exposure exacerbates acute renal ischemic injury.
Am. J. Physiol.-Renal Physiol. 301 (1), F125-F133, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00041.2011>
IF: 3.682
20. George, E. M., Cockrell, K., Aranay, M., **Csongrádi, É.**, Stec, D. E., Granger, J. P.: Induction of Heme Oxygenase-1 Attenuates Placental-Ischemia Induced Hypertension.
Hypertension. 57 (5), 941-948, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169755>
IF: 6.207
21. **Csongrádi, É.**, Vera, T., Rimoldi, J. M., Gadepalli, R. S., Stec, D. E.: In Vivo Inhibition of Renal Heme Oxygenase with an Imidazole- Dioxolane Inhibitor.
Pharmacol. Res. 61 (6), 525-530, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2010.02.006>
IF: 3.612
22. Katkó, M., Kádár, A., Kosaras, E., Kárpáti, I., Mátyus, J., **Csongrádi, É.**, Kiss, I., Posta, J., Kovács, B., Paragh, G., Balla, J., Varga, Z.: A nikkell szerepe a homociszteinszint alakításában, in vivo és in vitro eredmények.
Metabolizmus. 7 (4), 244-249, 2009.
23. Káplár, M., Paragh, G., Erdei, A., **Csongrádi, É.**, Varga, É., Garai, I., Szabados, L., Galuska, L., Varga, J.: Changes in cerebral blood flow detected by SPECT in type 1 and type 2 diabetic patients.
J. Nucl. Med. 50 (12), 1993-1998, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.109.066068>
IF: 6.424





24. Katkó, M., Kiss, I., Kárpáti, I., Kádár, A., Mátyus, J., **Csongrádi, É.**, Posta, J., Paragh, G., Balla, J., Kovács, B., Varga, Z.: Relationship between serum nickel and homocysteine concentration in hemodialysis patients.
Biol. Trace Elem. Res. 124 (3), 195-205, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-008-8139-2>
IF: 1.013
25. Bajnok, L., **Csongrádi, É.**, Seres, I., Varga, Z., Jeges, S., Peti, A., Karányi, Z., Juhász, A., Mezősi, E., Nagy, E., Paragh, G.: Relationship of adiponectin to serum paraoxonase 1.
Atherosclerosis. 197 (1), 363-367, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.001>
IF: 4.601
26. Bajnok, L., Seres, I., Varga, Z., Jeges, S., Peti, A., Karányi, Z., Juhász, A., **Csongrádi, É.**, Mezősi, E., Nagy, E., Paragh, G.: Relationship of serum resistin level of traits of metabolic syndrome and serum paraoxonase 1 activity in a population with a broad range of body mass index.
Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 116 (10), 592-599, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1065350>
IF: 1.896
27. Juhász, A., Katona, E., **Csongrádi, É.**, Paragh, G.: A testtömeg-szabályozás összefüggése az obesitas kialakulásával.
Orv. Hetil. 39, 1827-1836, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2007.28085>
28. Nagy, B., **Csongrádi, É.**, Bhattoa, H. P., Balogh, I., Blaskó, G., Paragh, G., Kappelmayer, J., Káplár, M.: Investigation of Thr715Pro P-selectin gene polymorphism and soluble P-selectin levels in type 2 diabetes mellitus.
Thromb. Haemost. 98, 186-191, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH06-11-0628>
IF: 3.501
29. Bajnok, L., Seres, I., Varga, Z., Jeges, S., Peti, A., Karányi, Z., Juhász, A., **Csongrádi, É.**, Mezősi, E., Nagy, E., Paragh, G.: Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals.
Metabolism. 56 (11), 1542-1549, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2007.06.022>
IF: 2.647





30. Juhász, A., Katona, É., **Csongrádi, É.**, Paragh, G.: Az elhízásról: a gyakorló orvos szemszögéből.
Orvosi Hetilap. 147 (13), 579-590, 2006.
31. Varga, Z., Paragh, G., Seres, I., Kakuk, G., Karányi, Z., Kárpáti, I., Mátyus, J., **Csongrádi, É.**, Juhász, A., Balla, J., Bajnok, L.: Hyperleptinemia is not responsible for decreased paraoxonase activity in hemodialysis patients.
Nephron. Clin. Pract. 103 (3), c114-c120, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000092020>
IF: 1.305
32. Paragh, G., Katona, E., **Csongrádi, É.**, Juhász, A.: Az elhízás komplex kezelése.
Metabolizmus. 3 (3), 138-145, 2005.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 65,79

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 8,434

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, 2017.04.13.



11. TÁRGYSZAVAK/KEYWORDS

elhízás/obesity

adipokinek/adipokines

atherosclerosis/atherosclerosis

carotis intima-media vastagság/carotid intima-media thickness

hemosztázis/haemostasis

thrombocyta/platelet

P-szelektin/P-selectin,

mikropartikula/microparticle

Thr715Pro polimorfizmus/Thr715Pro polymorphism

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Paragh György professzor úrnak, hogy csatlakozhattam az általa vezetett obezitás munkacsoporthoz és magas szintű szakmai irányítása és támogatása mellett végezhettem tudományos munkámat.

Köszönetemet szeretném kifejezni társ-témavezetőmnek, Dr. Kappelmayer János professzor úrnak, hogy tudományos munkában szerzett kiemelkedő tapasztalatával irányította, hasznos tanácsaival segítette a hemoszteziológia területén folytatott tudományos tevékenységemet.

Köszönöm Dr. Kakuk György professzor úrnak, hogy gyógyító és kutatómunkámat mindenben támogatta.

Szeretnék megköszönni Dr. Juhász Attila és Dr. Bajnok László professzor úr obezitológiai kutatásokban, Dr. Káplár Miklós és Dr. Nagy Béla thrombocytá aktivációs vizsgálatokban nyújtott segítségét.

Köszönöm Dr. Varga Zsuzsa, Dr. Seres Ildikó, Lénárt Ferencné és Bekéné Debreczeni Ildikó laboratóriumi vizsgálatokban való nélkülözhetetlen munkáját.

Köszönet illeti Dr. Magyar Mária Tündét és Dr. Oláh Lászlót a carotis ultrahang vizsgálatokért.

Külön köszönöm Karányi Zsoltnak a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségét.

Szeretném köszönetemet kifejezni Dr. Facskó Andrea professzornőnek a szakmai és emberi útmutatásáért.

Hálával tartozom Édesanyámnak, aki mindig mellettem állt és önzetlenül támogatott.

13. KUTATÁSI TÁMOGATÁSOK

Munkánk az Országos Tudományos Kutatási Alap (OTKA, 75199), a TÁMOP 4.2.1/B-091/1/KONV-2010-0007 és a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 projektek támogatásával készült. A projektek az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósultak meg.

14. FÜGGELÉK

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények.