

**EGYETEMI DOKTORI (Ph. D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

**A szérum paraoxonáz aktivitása szekunder dyslipidaemiákban**

**Dr. Balogh Zoltán**

**DEBRECENI EGYETEM ORVOS- és EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI  
CENTRUM  
I. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA**

**DEBRECEN**

**2002.**

## 1.0. BEVEZETÉS

### 1.1.A lipid anyagcsere szerepe az atherosclerosisban

Az utóbbi évtizedek intenzív kutatásai során egyértelművé vált, hogy a keringésben levő lipoproteinek, monocyták, vérlemezkék, a fehérvérsejtek által termelt cytokinek, valamint az endothelsejtek, érfali simaizomsejtek, fibroblastok és macrophagok igen bonyolult kölcsönhatásának eredményeként alakul ki az atherosclerosis. A Framingham-tanulmány, majd a nagyobb **primer és szekunder prevenciók** (MRFIT, Helsinki Heart Study, AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS, CARE, 4S, LIPID, CARE, VA-HIT) **vizsgálatok** igazolták, hogy a magas koleszterinszint, a magas LDL-, triglicerid-, illetve az alacsony HDL-szint a coronariabetegségek igen súlyos rizikófaktora. Egyúttal igazolták azt, hogy a diétás és/vagy a tartós gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés a cardiovascularis események gyakoriságát egyértelműen csökkenti. Az összkoleszterinszint 1 %-os csökkentésével 2 %-kal csökkenthető a koszorúér-betegség gyakorisága. A Framingham Heart Study kimutatta, hogy a HDL-szint 0,1 mmól/l-nyi csökkenésével a coronariabetegség gyakorisága 10%-kal növekszik.

A **regressziós vizsgálatok** során (pl. FATS, MARS) igazolódott, hogy a lipidértékek jelentős javulása mellett elérhető az atherosclerotikus plakkok regressziója is, de mindenképpen lassítható a progresszió, egyúttal csökkenthető az akut cardiovascularis történések kialakulása. További kutatások során igazolódott, hogy az ún. lágy plakkok rupturája felelős az akut coronariatörténések, szívinfarktusok többségéért, mert a lágy plakkok megrepedésekor a zsírok a keringésbe jutnak, egyúttal a coronaria ágat elzáró thrombocytá-aggregátum alakul ki, következményes necrosisal. A lipidcsökkentő statin terápia a plakkok stabilizálásához vezet, valamint az ún.

pleiotróp hatás révén gátolja a simaizomsejtek proliferációját, az endothel (plazminogén-aktivátor inhibitor-1) PAI-1 termelését, a macrophagok szöveti faktor termelését, gátolja a vérlemezkék aggregációját és fokozza az endothel nitrogén-monoxid-termelését. A statin terápia coronaria protektív hatása valószínűleg ezért múlja felül a lipidszint csökkentő hatástól várható eredményt. Az érlemeszesedés kezdeti lépése az ún. **fatty streak laesio**, melyet a monocita-makrofágok endothelhez tapadása és érfali infiltrációja hoz létre. A monociták felszínén megjelennek az ún. adhéziós molekulák, melyek az endothel felszínén levő adhéziós molekulákkal (E-szelektin, ICAM-1, VCAM-1, fibronektin) kapcsolatba lépve a keringő monocitákat lehorgonyozva, elősegítik azok subintimális térbe jutását. Az atherosclerosis kezdeti folyamatában az oxidált, acetilált vagy glikált LDL-nek jelentős szerepe van, mivel a subendotheliális térbe bevándorolt macrophagok a scavenger receptorokon keresztül nagy affinitással felveszik a **módosult LDL**-t, ahol intracelluláris negatív feedback hiányában a koleszterin felhalmozódik, így az ún. habos sejtek képződnek.

Ezen kívül az oxidált lipoprotein partikulumok számtalan cytokin, gyulladáshoz vezető mediátor és növekedési faktor termelődéséhez vezetnek az artériafalban, melyek az érfali sejtek (endothel, simaizomsejt, macrophag, fibroblast) működését jelentősen módosítják. A small-dense LDL fokozza a macrophagok reaktív szabad-gyök képzését, mely az LDL oxidációjához vezet. Az oxidált LDL a simaizomsejtek migrációját és proliferációját eredményezi, valamint az endothel-, simaizomsejtek és a habos sejtek apoptosist indukálva thrombosishoz vezet.

A lipid paraméterek közül az alacsony **HDL** szint mutatja a legszorosabb összefüggést az ischaemiás szívbetegséggel és a szívinfarktus bekövetkezését illetően háromszor jobb előrejelzőnek bizonyult, mint a többi lipid paraméter.

**A HDL három főbb hatása révén gátolja az atherosclerosis folyamatát:**

a) **Reverz koleszterin transzport**, melynek során a perifériás sejtekben felhalmozódott koleszterin a perifériáról a májba jutva az epével együtt a

szervezetből kiürülhet. A lecitin koleszterol acil traszferáz (LCAT) és a koleszterol-észter transzfer protein (CETP) segítségével valósul meg a reverz koleszterin transzport indirekt módja. A reverz koleszterin transzport direkt útja során a HDL<sub>2</sub>-partikulum a máj SR-B1 receptorához kötődve leadja koleszterin-észter tartalmát, mely a máj 7 $\alpha$ -hidroxiláz enzimének segítségével epesavvá alakul és így az epével együtt a bélbe ürül.

- b) **Lipoproteinek oxidációjának gátlása.** A HDL-hez kötött enzimek közül a platelet-activating factor acetylhydrolase (PAFAH), a paraoxonáz (PON), a LCAT és az apolipoprotein (apo)A<sub>1</sub> antioxidáns hatása bizonyított. A PON a lipid peroxidok, a koleszterin-linoleát hidroperoxidok és a hidrogén-peroxid hidrolizálásával védi meg az LDL-t az oxidációtól. A HDL-ben levő E-vitamin megelőzi az atherosclerosis korai fázisában észlelhető endothel dysfunkciót.
- c) **Az érfalra gyakorolt, közvetlen, ún. pleiotróp hatása:** gátolja a monocyták kemotaxisát, a monocyták kitapadását az endothelsejtekhez (a VCAM-1 és az E-szelektin gátlása révén), gátolja az oxidált LDL-indukálta endothel dysfunkciót és apoptosist, fokozza az endothelsejtek és a simaizomsejtek proliferációját, gátolja a vérlemezkék aggregációját, fokozza a macrophagokból és a habos sejtekből a koleszterin kiáramlást, gátolja a X. véralvadási faktor aktiválódását és serkenti a protein C aktiválódását.

## 1.2. A humán szérum paraoxonáz élettani szerepe

A paraoxonáz (PON) (aril-dialkil-foszfataz) 43 kDa molekulásúlyú glikoprotein, mely a keringésben szinte kizárólag a HDL felszínén, hidrofób N-terminális végével a HDL-nek az apoA<sub>1</sub>-és apoJ tartalmú részéhez kötődve található meg. A PON a májban termelődik és a máj szekretálja, aktivitásához, stabilitásához Ca<sup>2+</sup>-ion jelenléte szükséges. A HDL a PON-t bejuttatja az artériás érfalba, ahol antioxidáns hatását kifejezheti, az LDL-t megvédi a lipid peroxidok akkumulációjától, az LDL oxidatív módosulásától. Az LDL oxidációjának központi szerepe van az atherosclerosis iniciációjában és progressziójában. A HDL antiatherogén potenciáljában igen jelentős szerepe van a PON-nak, azonban a HDL egyes szubfrakciói különböző mértékben tartalmazzak PON-t. A HDL<sub>2</sub>-nek 2-3,5-szer magasabb a PON koncentrációja, mint a HDL<sub>3</sub>-nak. A PON az LDL-ből eltávolítja az oxidált foszfolipideket, melyek az atherosclerotikus gyulladásban szerepet játszó NFκB transzkripciós faktorok aktiválásán keresztül elősegítik a keringő monocyták endothelhez történő kitapadását. A legvalószínűbb mechanizmus, melynek révén a HDL megakadályozza a lipid peroxidok felhalmozódását, a foszfolipid hidroperoxidok enzimatisz hidrolízise. A PON egyértelműen jóval hatékonyabban gátolja az LDL oxidációját, mint a szintén a HDL-ben levő antioxidáns hatású LCAT és az apoA<sub>1</sub>. A PON in vitro gátolja a réz-indukálta LDL-oxidáció mellett a makrofágok oxidáltLDL-felvételét is, valamint az LDL oxidáció gátlása révén csökkenti az erősen vazokonstriktor hatású endothelin szekrécióját is.

A PON szubsztrátjai a szerves foszfátok, aromás karbolsavészterek és a karbamátok. Az enzim hidrolízis révén képes detoxifikálni az inszekticid parathion metabolitját, a paraoxont és az ideggázként használatos szerves foszfátok sokaságát is. A szerves foszfátok elleni védelem nemcsak a PON szérum- és szöveti szintjétől függ, hanem részben az egyes izoenzimek

jelenlététől is. A PON aktivitás részben genetikailag determinált. A PON génje a 7-es kromoszóma hosszú karján, a q21.3 és a q22.1 között helyezkedik el. A gén egy multigén családba tartozik, melynek tagjai a PON1, PON2 és PON3 gén. A PON1 génhez szorosan kapcsolódva található a piruvát dehidrogenáz kinázok egyik génje, ez magyarázhatja a PON genotípusok és a diabetes mellitusban észlelhető glycaemiás kontroll kapcsolatát, melyet több munkacsoport leírt.

A humán PON1 molekula szerkezetében két polimorfizmusos hely található (a 192-es pozícióban levő Gln/Arg polimorfizmus elsősorban a PON enzim aktivitását, míg az 55-ös pozícióban levő Leu/Met polimorfizmus inkább az enzim mennyiségét befolyásolja).

A genetikai vizsgálatok során leírták, hogy ha a 192-es aminosav pozícióban glutamin (Gln) van jelen, akkor a PON aktivitás alacsony, míg az arginin (Arg) kb. nyolcszor nagyobb enzim aktivitással jár.

Korábbi közlemények szerint csökkent PON aktivitást találtak szívinfarktuson átesett egyéneken, az atherosclerosisra fokozottan hajlamosító olyan kórképekben, mint a familiáris hiperkoleszterinémia, a 2-es típusú diabetes mellitus, a krónikus veseelégtelenség, a Tangier- és a "fish eye"- betegség. Többen összefüggést észleltek az alacsony PON aktivitás és a diabeteses microvascularis szövődmények (polyneuropathia, retinopathia) között.

Mackness és mtsai mértékadó véleménye szerint a PON1 aktivitásának és mennyiségének lényegesen nagyobb szerepe van az ischaemiás szívbetegség (ISZB) és a carotis stenosis kialakulását illetően, mint a PON1-192 és -55 genotípusnak. Az R-allél (korábban B-típus) előfordulását gyakrabban észlelték a coronariabetegyek körében, ebből többen arra következtettek, hogy a PON1-192 polimorfizmus rizikófaktora lehet az ISZB-nek. Sajnos a klinikai tanulmányok többségében kizárólag PON genetikai vizsgálatot végeztek, anélkül, hogy megmérték volna a PON1 aktivitását és mennyiségét. Mackness és mtsai szerint a lipidperoxidok hidrolízisének rutinszerű vizsgálatának

hiányában a paraoxon és/vagy a diazoxon hidrolízisét és a PON enzim koncentrációját minden vizsgálat során meg kellene határozni.

### **1.3. 2-es típusú diabetes mellitusban észlelt dyslipidaemia**

A cukorbetegség száma világszerte ugrásszerűen növekszik, 2010-re becsült számuk több mint 220 millió ember, akiknek több mint 90%-a 2-es típusú cukorbeteg. A 2-es típusú cukorbetegség többnyire a metabolikus szindróma részeként fordul elő. A 2-es típusú cukorbetegség haláláért az esetek 80%-ában a cardio- és cerebrovasculáris betegségek felelősek. 2-es típusú diabetes mellitusban a lipoproteinek minőségi, összetételei változásait és a lipoproteinek metabolizmusának kinetikáját is figyelembe véve az esetek 50-80%-ában észlelhető a lipidanyagcsere zavara.

A diabeteses dyslipidaemia főbb jellemzői az emelkedett triglicerid szint, a HDL szint csökkenése, mérsékelten emelkedett LDL-C szint, valamint az oxidációra és glikációra hajlamosabb, az érfali macrophagok és módosult simaizomsejtek scavenger receptorain át az érfali sejtekben felhalmozódó, ún. habos sejtek képződéséhez vezető small-dense LDL arányának megnövekedése.

### **1.4. A lipid anyagcsere zavara krónikus vesebetegségeknél**

A hemodializált krónikus veseelégtelen betegek 50%-a az atherosclerosis okozta szövődményekben hal meg, a szívinfarktus okozta mortalitás 10-17-szer magasabb, mint az egészséges populációban. A felgyorsult atherosclerosis hátterében a hipertónia mellett igen fontos szerepe van a lipid anyagcsere zavarának.

Urémiás betegekben jellemzően a plazma triglicerid szintjének növekedése észlelhető, általában normál összkoleszterin és LDL-C szint mellett, egyúttal a HDL-C szintje csökken. A trigliceridek lebontásában alapvető lipoprotein lipáz aktivitása egyértelműen csökken. A perifériás sejtekből a májba irányuló reverz koleszterin transzportban szereplő LCAT enzim és a CETP aktivitása is

csökken, akárcsak a hepaticus lipázé. A lipoprotein lipáz aktivitásának csökkenése a trigliceridben dús VLDL és IDL felszaporodásához vezet. A lipoproteinek minőségi összetétele is megváltozik. Bár az LDL koncentrációja általában nem emelkedik, de megnőhet az oxidációra hajlamosabb small-dense LDL, mely fokozott coronaria rizikót jelent. Ma már egyértelmű, hogy a dyslipidaemia a vesebetegség további progressziójához, elsősorban glomerulosclerosishoz vezet. A hemodializált urémiás betegek dyslipidaemiájának kezelését illetően a coronaria mortalitásra kifejtett hatásról csak a nagy, multicentrikus, prospektív tanulmányok lezárulása után lehet véleményt alkotni.

### **1.5. Lipid eltérések vesetranszplantáció után**

A vesetranszplantált betegek között a fő halálokot a cardiovascularis kórképek jelentik, melyet a korábban is meglévő hagyományos rizikófaktorok, mint pl. a hypertonia, a diabetes mellitus és a dyslipidaemia transzplantáció utáni fennmaradása csak részben magyaráz. Vesetranszplantáció után a cyclosporin és a szteroid tartós adása miatt a szérum koleszterin és az LDL-C szint az első 4-10 hónapban fokozatosan emelkedik, majd a 12-36. hónap között fokozatosan normalizálódik. A triglicerid szint az 1. hónapban csökken, a 4-12. hónap között emelkedve eléri a maximumát, majd ismét csökkenni kezd. A HDL szint vesetranszplantáció utáni változását illetően ellentmondásos az irodalom. Bár a vesetranszplantáció egyértelműen javítja a betegek életminőségét, azonban az immunszuppresszív gyógyszerek súlyos dyslipidaemiát okoznak.

Ezért a veseátültetés nyújtotta jobb minőségű élet esélyének megőrzéséhez az atherosclerosis rizikófaktorainak felkutatása, megfelelő, radikális kezelése alapvetően fontos. A statinokkal kapott eddigi kedvező adatok ellenére nincsenek egységes terápiás irányelvek a dyslipidaemia kezelését illetően.



## **2.0. CÉLKITŰZÉSEK**

1. A szérum paraoxonáz aktivitásának vizsgálata a szekunder dyslipidaemiával és felgyorsult atherosclerosisissal járó:

- krónikus veseelégtelenségben,
- vesetranszplantáció után,
- 2-es típusú cukorbetegségben.

2. Egyes lipidszintcsökkentő gyógyszerek (gemfibrozil, mikronizált fenofibrát és simvastatin) szérum PON aktivitásra kifejtett hatásának vizsgálata:

- 2-es típusú cukorbetegségben, illetve
- hyperlipidaemiás betegekben.

Ez utóbbi vizsgálati adatoktól a nagy, többéves, kemény-végpontú klinikai tanulmányok által nagyrészt igazolt jótékony, primer és szekunder prevenció hatás mellett némi járulékos támpontot remélhetünk a szekunder dyslipidaemiás betegek kezelése során a konkrét gyógyszer kiválasztás folyamatában.

## **3.0. MÓDSZEREK**

A szérum koleszterin- és triglicerid szint meghatározása Boehringer diagnosztikai enzim kittel, a HDL-cholesterin meghatározása foszfor-wolframát-magnézium precipitációt követően történt. Az LDL-C meghatározását a Friedewald formula szerint végeztük (4,5 mmól/l alatti szérum triglicerid szint esetén). Az apolipoprotein vizsgálatok immun-nefelometriás módszerrel, Orion Diagnosztika kit használatával történtek a DE OEC KBMP Intézetében.

#### *Paraoxonáz aktivitás mérése:*

5 ml vénás vért vettünk a vizsgált személyektől, majd a vért lecentrifugálva a szérumot -20°C-on tároltuk a paraoxonáz enzim aktivitásának meghatározásáig. Paraoxon (O,O-diethyl-O-p-nitrofenilfoszfát; Sigma Chemical Co.) szubsztráttal történt, amely a szérumban levő paraoxonáz enzim hatására 4-nitrofenollá alakul át, abszorpciónövekedést okozva 412 nm-en. Méréskor 50 µl szérumhoz 1 ml Tris/HCl puffert (100 mmól/l, pH 8,0) adtunk, amely 2 mmól/l CaCl<sub>2</sub>-t és 5,5 mmól/l paraoxont tartalmazott. A 4-nitrofenol keletkezését 412 nm-en, 25°C-on követtük Hewlett-Packard 8453 UV-Visible spektrofotométer segítségével. Az enzimaktivitás számítása a moláris extinkciós koefficiens 17100 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> alapján történt. Az enzimaktivitást U /ml egységben adtuk meg. 1 U az enzimaktivitás, ha 1 perc alatt 1 nmól 4-nitrofenol keletkezik. A paraoxonáz aktivitást megmértük 1 M NaCl jelenlétében is, amely az enzim aktív helyének konformációs változását okozva stimulálja az enzim aktivitását.

#### *Arilészteráz aktivitás mérése:*

Fenilacetát szubsztrát hidrolízisével spektrofotometriásan történt. 1 mM fenilacetátot 20 mM Tris/HCl (pH 8,0) tartalmazó pufferhez adva a szérummintát, 270 nm-en mértük az abszorpciónövekedést. Az enzimaktivitás számítása a moláris extinkciós koefficiens 1310 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> alapján történt. Az enzimaktivitást U /ml egységben adtuk meg. 1 U az arilészteráz aktivitás, ha 1 perc alatt az enzim 1 µmól fenilacetátot hidrolizál.

#### *A paraoxonáz fenotípus megoszlás meghatározása:*

Kettős szubsztrát módszerrel történt. Paraoxont és fenilacetátot használtunk szubsztrátként, a paraoxonáz, az arilészteráz, valamint a NaCl stimulált enzimaktivitásokból számítottuk a fenotípus megoszlást a következő módon: az 1 M NaCl indukálta paraoxonáz /arilészteráz aktivitások aránya 1-3 között: AA

(homozigóta alacsony aktivitású); paraoxonáz/arilészteráz aktivitások aránya 3-6 között: AB (heterozigóta közepes aktivitású); míg a paraoxonáz / arilészteráz aktivitások aránya 6 fölött: BB (homozigóta magas aktivitású).

#### *A paraoxonáz szérum koncentrációjának mérése*

A hyperlipidaemiás coronariabetegeknek adott mikronizált fenofibrát hatásának vizsgálata során már volt lehetőségünk a PON szérum koncentrációjának ELISA módszerrel (WAK-Chemie Medical GmbH, Germany) történő meghatározására. A tisztított PON segítségével felvett standard görbe alapján határoztuk meg a PON szérum koncentrációját.

#### *Statisztikai analízis*

A statisztikai analízist SAS™ for Windows™ 6.12 programmal végeztük. A paramétereket leíró analízissel jellemeztük (esetszám, középérték, standard deviáció, medián, kvartilis). Adott betegcsoporton belüli időbeli változás vizsgálatára párosított t-próbát, illetve ismétléses mérésű ANOVA tesztet végeztünk. Ferde eloszlású paraméter esetén a statisztikai teszt elvégzése előtt logaritmikus transzformációt alkalmaztunk. A különböző csoportok adatainak összehasonlításakor oneway ANOVA tesztet alkalmaztunk. A paraméterek közti összefüggések vizsgálatára regressziós és korrelációs analízist végeztünk. Szignifikánsnak a  $p < 0,05$  valószínűségi értéket tekintettük.

## **4.0. EREDMÉNYEK**

### **4.1. A szérum paraoxonáz aktivitása hemodializált vesebetegekben**

119 krónikus urémiában szenvedő, heti háromszori hemodialízis kezelés alatt álló beteget, 107 primer hyperlipoproteinaemiás (HLP) egyént és 110 egészséges kontroll egyént vizsgáltunk. A fenti 336 személy stabil anyagcsere-

állapotban volt a vizsgálat alatt. A koleszterin-, triglicerid- és LDL-C szintek szignifikánsan magasabbak, míg a HDL-C és az apoA<sub>1</sub> szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az urémiás csoportban, mint az egészséges kontroll személyekben.

A PON aktivitása mind a primer HLP, mind az urémiás csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az egészséges kontroll csoportban ( $p < 0,01$ , illetve  $p < 0,001$ ). A két betegcsoportot egymáshoz viszonyítva, a PON aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt az urémiások körében, mint a primer HLP csoportban ( $p < 0,001$ ).

Mivel a PON enzim több mint 90%-a HDL-hez kötött állapotban fordul elő, ezért annak eldöntésére, hogy a paraoxonáz aktivitás csökkenésének hátterében a HDL vagy az apoA<sub>1</sub> szintjének csökkenése áll-e, standardizáltuk a mért enzimaktivitásokat a HDL és az apoA<sub>1</sub> koncentrációra (a PON/HDL, ill. PON/apoA<sub>1</sub> arányokat képezve). Azt találtuk, hogy a standardizált PON aktivitás az urémiás betegekben volt a legalacsonyabb (a PON/HDL hányados az urémiásokban  $103,3 \pm 69,5$ ), a HLP csoport mintegy közti állapotot tükrözött ( $146,7 \pm 63,3$ ), míg az egészséges kontroll csoportban volt legmagasabb a PON/HDL arány:  $194,45 \pm 91,45$ . Mindhárom csoport között szignifikáns volt a különbség (urémiás vs. kontroll:  $p = 0,000022$ ; HLP vs. kontroll:  $p = 0,000683$ ; urémiás vs. HLP csoport:  $p = 0,00095$ ). Az apoA<sub>1</sub> koncentrációra korrigált PON aktivitása hasonló tendenciát mutatott: a PON/apoA<sub>1</sub> hányadost szintén legalacsonyabbnak az urémiás csoportban találtuk, ezt követték a HLP betegek, míg a kontroll csoportban volt legmagasabb a PON/apoA<sub>1</sub> arány. Sorrendben:  $89,64 \pm 47,8$ ;  $129,66 \pm 48,85$ ; illetve  $161,40 \pm 47,35$ . A szignifikancia értékek: urémiás vs. kontroll:  $p = 0,000022$ ; HLP vs. kontroll:  $p = 0,0008015$ ; urémiás vs. HLP csoport:  $p = 0,00001$ .

Mivel a genetikailag előre meghatározott fenotípusok eltérő aktivitásokat jelenthetnek, ezért meghatároztuk a három csoport fenotípus megoszlását, melynek különbségei magyarázhatnák az eltérő paraoxonáz aktivitásokat. A

fenotípus megoszlásból kiemelendő, hogy az alacsony aktivitású AA fenotípus aránya azonos volt az urémiás és az egészséges kontroll csoportban (egyenként 66,67%), míg a nagy aktivitású BB fenotípus leggyakoribb a HLP csoportban volt (9,57%), ezt követte a kontroll csoport (6,67%), legritkábban az urémiás csoportban fordult elő (1,71%). A BB fenotípus gyakorisága mindhárom csoportban 10% alatt volt.

A dialízis programba vétel óta eltelt időtartam és a szérumban PON aktivitása közötti kapcsolatot vizsgálva nem találtunk korrelációt e két paraméter között.

#### **4.2. A paraoxonáz aktivitás változása vesetranszplantáció után**

115 vesetranszplantált és 110 egészséges kontrollt vizsgáltunk. A vesetranszplantált betegek szérumban koleszterin, triglicerid, LDL-koleszterin és apo B szintje szignifikánsan magasabb ( $p < 0,001$ ), míg az apo A<sub>1</sub> szintje szignifikánsan alacsonyabb volt ( $p < 0,001$ ), mint az egészséges kontrollok hasonló paraméterei. A HDL-koleszterin szint különbsége nem volt szignifikáns. A különböző PON (paraoxonáz, só-indukált PON, arilészteráz) aktivitásokat vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a kontroll és a betegcsoport között. Azonban a HDL-re standardizált PON aktivitást vizsgálva (PON/HDL arány) a vesetranszplantáltakban szignifikánsan alacsonyabb értéket találtunk ( $p < 0,001$ ), akárcsak a PON/apoA<sub>1</sub> hányadost illetően ( $p < 0,001$ ). A kettős szubsztrát módszerrel meghatározott PON fenotípusokat illetően nem volt jelentős különbség a két csoportban észlelt megoszlásban. A fenotípusok százalékos megoszlása a vesetranszplantált és a kontroll csoportban sorrendben a következő volt: AA fenotípus 56,48% vs. 66,67%, AB fenotípus 33,3% vs. 26,67%, BB fenotípus: 10,19% vs. 6,67%.

A vesetranszplantációt követően alkalmazott immunszuppresszív szerek különböző kombinációinak hatását a PON (paraoxonáz, só-indukált PON, arilészteráz) aktivitásokra vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a

cyclosporin + metilprednisolon + azathioprin, illetve a cyclosporin + metilprednisolon kombináció között. Azonban a hármas kombinációt kapó betegek összkoleszterin-, LDL-C, triglicerid- és apoB szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a kettős immunszuppresszív kombinációt szedő betegek értékei ( $p < 0,01$ ).

A 119 krónikus urémiás, hemodializált beteg hasonló adataival összevetve a fentieket, azt találtuk, hogy a HDL-re és az apoA<sub>1</sub>-re standardizált PON aktivitás az urémiás betegcsoportban volt a legalacsonyabb ( $p < 0,001$ ). A magas aktivitású BB fenotípus pedig leggyakoribb a vesetranszplantált csoportban volt (10,19%), míg legritkább az urémiás hemodializált csoportban (1,71%).

### **4.3. A lipidszint csökkentő kezelés hatása a paraoxonáz aktivitására**

#### **4.3.1. Gemfibrozil hatása 2-es típusú cukorbeteg PON aktivitására**

Klinikánk Diabetes Szakrendelésén 56, a WHO kritériumok szerint 2-es típusú cukorbetegnek 3 hónapig adtunk napi 2x600 mg gemfibrozilt a National Cholesterol Education Program (NCEP) Step 1 diéta 6 hetes periódusát követően, a diéta változatlan folytatása mellett. 44, életkorban illeszkedő egészséges, normolipidaemiás egyén szerepelt kontrollként.

A 3 hónapos gemfibrozil kezelés hatására a szérum koleszterin, az LDL-C és az apoB, a lipoprotein (a), a HbA<sub>1c</sub>, a fibrinogén szintje és a testtömeg-index (BMI) nem változott szignifikánsan, míg a HDL-C és az apoA<sub>1</sub> szintje szignifikánsan emelkedett ( $p < 0,05$ , illetve  $p < 0,01$ ). Az egészséges kontrollokhoz képest szignifikánsan alacsonyabb ( $p < 0,001$ ) PON aktivitás a 3 hónapos gemfibrozil kezelés hatására szignifikánsan nőtt (medián: 100,2 U/ml, quartilis: q<sub>1</sub>= 60,1, q<sub>3</sub>=152,7 vs. 118,7 U/ml, quartilis q<sub>1</sub>=80,1, q<sub>3</sub>= 171;  $p < 0,001$ ), de nem érte el az egészséges kontroll személyek PON aktivitását. A PON/HDL-C

és a PON/apoA<sub>1</sub> arány nem változott szignifikánsan ( $p=0,19$ , illetve  $p=0,93$ ) a gemfibrozil kezelés során. A PON aktivitás nem korrelált a diabetes fennállásának időtartamával ( $r=0,18$ ) és a vércukor-háztartást jellemző HbA<sub>1c</sub> értékkel ( $r=0,13$ ).

#### **4.3.2. Gemfibrozil hatása hyperlipidaemiás betegek PON aktivitására**

Klinikánk Lipid Szakrendelésén 57 hyperlipidaemiás beteget vizsgáltunk a NCEP Step 1 diéta 6 hetes periódusát követően, a diéta változatlan folytatásának kiegészítéseként napi 2x600 mg gemfibrozil 3 hónapos adása mellett. A 3 hónapos gemfibrozil kezelés hatására a szérumban a koleszterin, az apoB, az LDL-C és triglicerid szintje szignifikánsan csökkent (koleszterin:  $p<0,05$ , triglicerid:  $p<0,003$ ), a HDL-C és az apoA<sub>1</sub> szintje nem változott szignifikánsan. A szérumban a PON aktivitása szignifikánsan nőtt a 3 hónapos kezelés után ( $p<0,001$ ). A PON/HDL arány szignifikánsan emelkedett ( $p<0,006$ ).

#### **4.3.3. Mikronizált fenofibrát hatása hyperlipidaemiás coronariabetegekben**

52 definitív coronariabeteget (lezajlott szívinfarktus, coronarográfiával szignifikáns stenosis, stabil effort angina, pozitív terheléses EKG-lelet és kóros terheléses szívizomszcintigráfias lelet) vontunk be a vizsgálatba, akik Fredrickson II./B típusú hyperlipoproteinaemiások voltak, triglicerid értékük 2,3-4,6 mmól/l közötti tartományban volt. 6 hetes NCEP Step 1 diétás periódust követően a diéta folytatása mellett 3 hónapig napi 200 mg mikronizált fenofibrátot adva a betegeknek a szérumban a triglicerid szint ( $p<0,001$ ), a koleszterin ( $p<0,001$ ), az LDL-C ( $p<0,05$ ) és az apoB ( $p<0,01$ ) szintje szignifikánsan csökkent, míg a HDL-C ( $p<0,001$ ) és az apoA<sub>1</sub> ( $p<0,05$ ) szignifikánsan növekedett. A paraoxonáz aktivitása szignifikánsan nőtt a fenofibrát hatására ( $p<0,05$ ). Az egységnyi HDL-re jutó PON aktivitást vizsgálva a PON/HDL

arány szignifikáns növekedését észleltük ( $p < 0,05$ ), míg a PON/apoA<sub>1</sub> arány nem emelkedett szignifikánsan ( $p = 0,39$ ). Az arilészteráz aktivitás szignifikánsan fokozódott ( $p < 0,01$ ), míg a NaCl stimulálta enzimaktivitás változása nem volt szignifikáns ( $p = 0,48$ ). A PON enzim szérumszintje nem változott szignifikánsan a 3 hónapos kezelés során ( $48,8 \pm 10,2 \mu\text{g/ml}$  vs.  $45,0 \pm 12,3 \mu\text{g/ml}$ ).

#### **4.3.4. Simvastatin kezelés hatása hyperlipidaemiás betegek PON aktivitására**

Az 1 hónapos vizsgálat során 112, Fredrickson beosztás szerinti II/A és II/B típusú hyperlipoproteinaemiás betegnek adtunk napi 20 mg simvastatint. A szérumszintjei szignifikánsan csökkentek, azonban a HDL-C és az apoB ( $p < 0,05$ ) szérumszintjei szignifikánsan csökkentek, azonban a HDL-C és az apoA<sub>1</sub> szintjének változása nem volt szignifikáns. A HDL-asszociált PON aktivitás mértékben, de nem szignifikánsan csökkent ( $p < 0,1$ ), az arilészteráz aktivitás nem szignifikáns mértékben fokozódott, míg az aktív centrum konformáció változásához vezető NaCl jelenlétében mért PON aktivitás nem szignifikáns mértékben csökkent. Az 1 hónapos simvastatin kezelés nem változtatta meg alapvetően a PON fenotípusok megoszlását. A fenotípusok kezelés előtti és utáni értékei, sorrendben: AA: 70,3 % vs. 73,3 %, AB: 24,2 % vs. 22,6 %, BB: 5,5 % vs. 4,1 %. Megemlítendő, hogy a fenti betegcsoportban igen alacsony volt a magas antioxidáns kapacitású BB fenotípus aránya.



## 5.0. MEGBESZÉLÉS

1. 119 hemodializált, krónikus urémiás betegben szignifikánsan alacsonyabb paraoxonáz aktivitást észleltünk, mint 110 egészséges kontroll személyben. A dialízis programba vétel óta eltelt időtartam és a szérum PON aktivitása között nem találtunk korrelációt. Ezen kívül a HDL-re, illetve az apoA<sub>1</sub>-re standardizált PON aktivitás egyaránt szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az egészséges kontrollokban. Mindez arra utal, hogy az enzimaktivitás csökkenését nem önmagában a HDL szint csökkenése magyarázza, hanem egyéb tényezők is szerepet játszhatnak a PON aktivitás csökkenésében. Az urémiában felszaporodó ún. urémiás toxinok közvetlen PON enzimaktivitást gátló hatása, valamint a HDL apolipoprotein- és lipid összetételének az PON enzim aktivitásához kedvezőtlen mértékű módosulása egyaránt szerepet játszhat az urémiában észlelt csökkent PON aktivitás kialakulásában. Mindez - az LDL oxidációjának fokozódásával- az atherogenesis felgyorsulásának egyik összetevője lehet.
2. Az irodalomban az elsők között vizsgáltuk a vesetranszplantáció és a különböző immunszuppresszív gyógyszerek hatását az antioxidáns hatású PON aktivitásra. A különböző PON (paraoxonáz, só-indukálta PON, arilészteráz) aktivitásokat vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a 115 fős vesetranszplantált betegcsoport és a 110 fős egészséges kontroll csoport között. A vesetranszplantációt követően alkalmazott immunszuppresszív szerek különböző kombinációinak a PON (paraoxonáz, só-indukálta PON, arilészteráz) aktivitásokra gyakorolt hatását vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a cyclosporin + metilprednisolon + azathioprin, illetve a cyclosporin + metilprednisolon kombináció között. Azonban a hármas kombinációt kapó betegek összkoleszterin-, LDL-C,

triglicerid- és apoB szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a kettős immunszuppresszív kombinációt szedő betegek értékei.

3. A 2-es típusú cukorbeteg 3 hónapos, napi 2x600 mg-os gemfibrozil kezelése során a lipid profil előnyös változása mellett a PON aktivitás szignifikáns növekedését észleltük. Ez a növekedés megközelítette, de nem érte el az egészséges kontroll személyek PON aktivitását. A PON/HDL-C és a PON/apoA<sub>1</sub> arány nem változott szignifikánsan. A PON aktivitás nem korrelált a diabetes fennállásának időtartamával és a vércukor-háztartást jellemző HbA<sub>1c</sub> értékkel. Továbbra is kérdéses, hogy a 2-es típusú diabetes mellitusban észlelt PON aktivitás csökkenés a genetikai polimorfizmus és a krónikus hyperglykaemia direkt hatása mellett egyéb tényezőkkel magyarázható-e. Erre a megnyugtató választ a jövőben elvégzendő további vizsgálatok adhatják meg. Az LDL oxidációját gátló, antioxidáns hatású PON enzim aktivitásának gyógyszeres növelése új terápiás távlatokat nyithat meg mind a diabeteses macro-, mind a microvascularis szövődmények megelőzésében, jóllehet jelen vizsgálat - a kis betegszám, a rövid követési idő, és a további antioxidáns enzimek részletes kutatásának igénye miatt - mindenképpen további, nagyobb tanulmányokat követel meg. Csak ezek után mondható végleges vélemény a fibrátok ez irányú hatásáról és annak tényleges klinikai jelentőségéről.
4. A hyperlipidaemiás egyének 3 hónapos gemfibrozil kezelése során a szérumban a PON aktivitás szignifikánsan növekedett. A PON aktivitás növekedése szignifikánsan nagyobb volt (PON/HDL arány), mint ami a HDL szint (nem szignifikáns) emelkedése alapján várható lett volna. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a gemfibrozil esetleg közvetlen módon fokozza a PON termelődését. További lehetőség, hogy a PON enzim mennyisége nem növekszik, azonban a gemfibrozil hatására létrejött HDL strukturális változása kedvező feltételt teremt a PON aktivitásának fokozódásához.

Vizsgálatunk idején még nem állt módunkban a PON koncentrációját megmérni.

5. 52 Fredrickson II/B típusú hyperlipidaemiás, igazolt coronariabetegnek 3 hónapig mikronizált fenofibrátot adva a PON aktivitás szignifikáns növekedését észleltük. A PON enzim szérum koncentrációja nem változott szignifikánsan a 3 hónapos kezelés során. A mikronizált fenofibrátnak az apoA<sub>1</sub>-re és a lipoprotein lipázra gyakorolt aktiváló hatása révén a HDL összetétele és szerkezete módosulhat, mely a PON enzim számára optimális feltételt nyújtva fokozza a paraoxonáz aktivitását. A HDL antioxidáns kapacitásának javulása fontos szerepet játszhat az atherosclerosis lassításában. Azonban végleges vélemény a fibrátok éveken keresztül történő szedésének hatékonyságáról és biztonságosságáról egyelőre még nem adható.
6. 112 Fredrickson II/A illetve II/B típusú hyperlipoproteinaemiás betegnek 1 hónapig napi 20 mg-os dózisban adott simvastatin szignifikánsan csökkentette a koleszterin-, LDL-C, apoB- és a trigliceridszintet, azonban a HDL-C és az apoA<sub>1</sub> szintje nem változott szignifikánsan. A HDL-hez kötött PON aktivitás nem szignifikáns mértékben csökkent. Sem az arilészteráz-, sem a NaCl-stimulált PON aktivitás nem változott szignifikáns mértékben, egyúttal nem változott meg a PON fenotípus megoszlása sem. Eredményeink értékelésekor az igen rövid kezelési idő is figyelembe veendő.

További vizsgálatokat tervezünk a különböző fibrátok, statinok, a metformin, az inzulinérzékenyítő glitazonok PON aktivitásra és PON koncentrációra gyakorolt hosszabb távú hatásának tanulmányozására, valamint 2-es típusú cukorbetegségben a PON enzimnek az inzulinrezisztenciával való kapcsolatáról szeretnénk újabb adatokat nyerni.



## Az értekezésben felhasznált közlemények

1. **Balogh Z**, Fülöp P, Seres I, Harangi M, Katona E, Kovács P, Kosztáczky B, Paragh Gy: Effects of simvastatin on serum paraoxonase activity. **Clin Drug Invest** 21: 505-510 (2001). **IF: 0.888**
2. **Balogh Z.**, Seres I., Harangi M, Kovács P, Kakuk Gy, Paragh Gy: Gemfibrozil increases paraoxonase activity in type 2 diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of fibrates? **Diab Metab** 27: 604-610 (2001). **IF: 1.464**
3. Paragh Gy, **Balogh Z**, Seres I, Harangi M, Boda J, Kovács P.: Effect of gemfibrozil on HDL- associated serum paraoxonase activity and lipoprotein profile in patients with hyperlipidaemia. **Clin Drug Invest** 19: 277- 282 (2000). **IF: 0.888**
4. Paragh Gy, Seres I, **Balogh Z**, Harangi M, Illyés L, Boda J, Varga Zs, Kovács P: A mikronizált fenofibrát hatása a szérum paraoxonáz aktivitására coronaria-betegségben szenvedő hyperlipidaemiás egyénekben. **Magy Belorv Arch** 53: 338-342 (2000).
5. Paragh Gy., Seres I., **Balogh Z.**, Varga Zs., Kárpáti I., Mátyus J., Újhelyi L., Kakuk Gy.: The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and with hyperlipidemia. **Nephron** 80: 166-170 (1998). **IF: 1.696**
6. Paragh Gy., Asztalos L., Seres I., **Balogh Z.**, Lócsey L., Kárpáti I., Mátyus J., Katona E., Harangi M, Kakuk Gy.: Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. **Nephron** 83: 126-131 (1999). **IF: 1.696**

### Egyéb témájú közlemények:

1. Paragh Gy., **Balogh Z.**, Sztankay Á., Boda J., Trestyánszky Z, Leövey A.: Olbetam hatása hyperlipoproteinaemiában szenvedők lipidszintjére. **Magy Belorv Arch** 45, 41-45 (1992).
2. Paragh Gy., **Balogh Z.**, Mátyus J., Kárpáti I., Újhelyi L., Kakuk Gy, Leövey A.: Lipid abnormalities in uraemic patients on chronic haemodialysis. **Acta Med Hung** 49, 207-217 (1992-1993).
3. Paragh Gy., **Balogh Z.**, Boda J., Mohácsi A., Juhász A, Leövey A.: Acipimox hatása diabetes mellitushoz társult hyperlipoproteinaemiákra. **Orv Hetil** 134, 121-124 (1993).
4. Paragh Gy., **Balogh Z.**, Mátyus J, Kakuk Gy.: Krónikus vesebetegségek és a lipidanyagcsere. **Orvosképzés** 68, 257-264 (1993).
5. Paragh Gy., Lócsey L., **Balogh Z.**, Kakuk Gy.: Lipid abnormalitások vesetranszplantáció után. **Orvosképzés** 70, 38-41 (1995).
6. Remenyik É., Paragh Gy., **Balogh Z.**, Nyirkos P., Horkay I, Fóris G.: Retinoid hatása monocyta- macrophag - monolayer LDL-metabolizmusára. **Bőrgyógy Venerol Szemle** 71, 147-154 (1995).

7. **Balogh Z.**, Paragh Gy.: A lipoprotein (a) klinikai jelentősége. **Orvosképzés** 70, 263-269 (1995).
8. Gaál J., **Balogh Z.**, Kappelmayer J, Paragh Gy.: Tranziens lupus anticoaguláns megjelenése colorectalis carcinomában szenvedő betegben. **Orv Hetil** 137, 357-359 (1996).
9. Paragh Gy., Lócsey L., **Balogh Z.**, Czuriga I., Borus Gy., Kakuk Gy.: A fluvasztatin (Lescol) hatása a hyperlipoproteinaemiában szenvedő betegek lipid paramétereire. **Gyógyszereink** 46, 5-8 (1996).
10. Paragh Gy., Varga Zs., Szabolcs M., Kovács É., **Balogh Z.**, Leövey A, Fóris G.: Low density lipoprotein receptorok kóros működése hypercholesterinaemiában szenvedő betegek monocytáiban. **Orv Hetil** 138 (Suppl.II.) 2298-2301 (1997).
11. **Balogh Z.**, Kovács É., Paragh Gy., Szabolcs M., Keresztes T., Leövey A, Fóris G.: Low density lipoprotein receptorok intracelluláris jeltovábbítása humán monocytákban. **Orv Hetil** 138 (Suppl.II.), 2318-2321 (1997).
12. Paragh Gy., **Balogh Z.**, Boda J., Mohácsi A., Kovács P., Polgár P., Wórum F., Kakuk Gy.: A lipidszint csökkentő terápia helye a myocardialis infarctust követő szekunder prevencióban. **Orv Hetil** 138, 1849-1853 (1997).
13. Paragh Gy., **Balogh Z.**, Boda J., Kovács P., Kárpáti I., Szabó J, Leövey A.: Treatment possibility of hypercholesterolaemia associated with hypertriglyceridaemia . **Acta Biol Hung** 48 (3), 359-367 (1997) **IF: 0.239**
14. Remenyik É., Paragh Gy., Kovács É., Horkay I., **Balogh Z.**, Fóris G.: Effect of retinoids on LDL metabolism by macrophages. **Eur J Dermatol** 7, 99-102 (1997). **IF: 0.562**
15. Fóris G., Paragh Gy., Dezső B., Keresztes T., **Balogh Z.**, Szabó J.: Altered postreceptor signal transduction of formyl met-leu-phe receptors in polymorphonuclear leukocytes of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus . **Clin Immunol Immunopathol** 86, 95-101 (1998). **IF: 2.559**
16. Paragh Gy., Kovács É., Szabolcs M., Szabó J., **Balogh Z.**, Kovács P., Fóris G.: Specific and scavenger low- density lipoprotein receptors involved in the disturbed lipid metabolism of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus are independent of obesity. **Metabolism** 47: 1070-1074 (1998). **IF: 1.652**
17. Paragh Gy., **Balogh Z.**: A citokróm rendszer szerepe a statinok metabolizmusában. **Táplálkozás- Allergia - Diéta** 3: 12-16 (1998).
18. Paragh Gy., Seres I., **Balogh Z.**, Katona E., Fülöp P., Kárpáti I., Mátyus J., Kakuk Gy.: Serum paraoxonáz-aktivitás vizsgálata hemodialyzált, chronicus uraemiában szenvedő betegekben. **Hypertonia és Nephrológia** 3: 106-109 (1999).

19. Kárpáti I., Paragh Gy., Kovács É., **Balogh Z.**, Szabolcs M., Szabó J., Kakuk Gy., Fóris G.: Disturbed LDL and scavenger receptor functions in monocytes from chronic hemodialysed patients. **Nephrol Dial Transplant** 14: 2664-2668 (1999). **IF: 1.752**
20. Paragh Gy, Seres I, **Balogh Z.**, Harangi M, Katona E, Fülöp P, Kakuk Gy: A simvastatin hatása a szérum lipidszintekre és a paraoxonáz aktivitására. **Magy Belorv Arch** 52: 255-258 (1999).
21. Paragh Gy, **Balogh Z.**, Kakuk Gy, Kovács P: Comparison of the lipid-lowering effects of fluvastatin, lovastatin and simvastatin in patients with hyperlipoproteinaemia- an internally controlled clinical study. **Clin Drug Invest** 18: 209-215 (1999). **IF: 0.888**
22. Paragh Gy., Kovács É., Seres I., Keresztes T., **Balogh Z.**, Szabó J., Teichmann F., Fóris G.: Altered signal pathway in granulocytes from patients with hypercholesterolemia **J Lipid Res** 40: 1728-1733 (1999) **IF: 3.394**
23. Paragh Gy, **Balogh Z.**, Czuriga I.: A koleszterincsökkentés szerepe a kardiovaszkuláris prevencióban. **Cardiol Hung** 5: 219-223 (1999).
24. Paragh Gy., **Balogh Z.**, Seres I., Harangi M., Boda J.: Gemfibrozil hatása a HDL-hez kötött paraoxonáz aktivitásra és a lipoprotein szintek alakulására. **Háziorvos Továbbképző Szemle** 4: 260-264 (1999).
25. Paragh Gy., **Balogh Z.**: A calcium-antagonisták szerepe az atherosclerosis progressziójának lassításában. **Cardiol Hung** 5: 57- 61 (1999).
26. Paragh Gy., **Balogh Z.**: Az atherosclerosis nem lipid tényezői. **Táplálkozás- Allergia-Diéta** 4: 2-8 (1999).
27. Paragh Gy, **Balogh Z.**: Atherosclerosis és szekunder dyslipidaemiák. **Legge Artis Medicinae** 9: 743-753 (1999)
28. **Balogh Z.**, Paragh Gy, Seres I, Harangi M, Kovács P, Kakuk Gy: Gemfibrozil hatása 2-es típusú cukorbetegség szérum paraoxonáz aktivitására. **Magy Belorv Arch** 52: 347-352 (1999).
29. Várvolgyi Cs, Mátyus J, **Balogh Z.**, Bodnár Z, Bubán T, Kakuk Gy: Szűrővizsgálatok a gastroduodenalis fekélybetegség kockázatának felmérésére vesetranszplantációs listán lévő betegekben. **Magy Belorv Arch** 52: 339-344 (1999).
30. Paragh Gy, **Balogh Z.**, Kovács P, Wórum F, Harangi M, Czuriga I, Illyés L, Kakuk Gy.: A szekunder prevenció szerepe korai myocardialis infarctust követően. **Cardiol Hung** 6: 31-35 (2000).
31. Paragh Gy., **Balogh Z.**: Fibrátok hatása a lipid anyagcserére és a véralvadási rendszerre. **Orv Hetil** 141: 23-26 (2000).
32. **Balogh Z.**, Bacsó J, Brúgós B, Seres I, Harangi M, Paragh Gy: A haj szeléntartalmának vizsgálata hypercholesterinaemiás betegekben. **Magy Belorv Arch** 53: 84-87 (2000).

33. Paragh Gy, Seres I, **Balogh Z**, Lőcsey L, Asztalos L, Harangi M, Kárpáti I, Mátyus J, Kakuk Gy.: A szérumban lévő paraoxonáz aktivitás változása vesetranszplantáció után. **Hypertonia és Nephrologia** 4: 31-36 (2000).
34. Seres I, Varga Zs, **Balogh Z**, Harangi M, Fülöp P, Kakuk Gy, Paragh Gy.: Hypercholesterinaemiás betegek szérumban lévő paraoxonáz aktivitása és E vitamin szintje. **Magy Belorv Arch** 53: 115- 117 (2000).
35. Paragh Gy, **Balogh Z**: A zsírsavanyagcsere zavarainak és a rizikótényezők jelentősége az atherosclerosisban. **Magyar Alapellátási Archívum** 3: 19-26 (2000).
36. Harangi M, Remenyik É, Seres I, Varga Zs, **Balogh Z**, Kakuk Gy, Paragh Gy: Oxidatív stressz hatására kialakuló DNS-károsodás meghatározása comet assay-vel hyperlipidaemiás betegekben. **Magy Belorv Arch** 53: 391-396 (2000).
37. Várvolgyi Cs, **Balogh Z**, Bodnár Z, Eke E, Baffy Gy: Small-unit colonoscopy and quality assurance. (letter) **Endoscopy** 32: 504 (2000) **IF: 1.817**
38. Paragh Gy, **Balogh Z**: Szekunder hyperlipidaemiák. **Háziorvos Továbbképző Szemle** 6:5-9 (2001).
39. Paragh Gy, Harangi M, **Balogh Z**: Diabetes mellitus és paraoxonáz. **Diabetol Hung** 9: 13-17 (2001).
40. Paragh Gy, Harangi M, **Balogh Z**: Multimetabolikus szindróma és hypertonia. - Az alfa-1 receptor blokkoló és centrális szerotonin receptor agonista uradipil antihypertensív és metabolikus hatása. **Gránium** 1: 26-28 (2001).

**Összesített impact faktor: 19.256**

**Nemzetközi folyóiratban megjelent, idézhető absztraktok:**

1. Paragh Gy., Seres I., **Balogh Z.**, Varga Zs., Kárpáti I., Mátyus J., Újhelyi L., Kakuk Gy.: The serum paraoxonase activity changes in patients with chronic renal failure and in patients with hyperlipidemia. **Atherosclerosis** 134, Suppl.1,2 216,P.85. (1997).
2. Paragh Gy, **Balogh Z.**, Boda J., Kakuk Gy., Kovács P.: Comparative study of different lipid lowering agents (fluvastatin, lovastatin and simvastatin) in the same hyperlipoproteinemic patients. **Cardiovasc Drug Ther** 11, Suppl 2.,P: 353 (1997).
3. Kovács P., Paragh Gy., **Balogh Z.**, Boda J., Wórum F., Mohácsi A., Karányi Zs.: Lipid parameters of early myocardial infarction patients during follow-up. **Cardiovasc Drug Ther** 11, Suppl 2.,P:353 (1997).
4. Várvolgyi Cs., **Balogh Z.**, Bodnár Z., Eke E.: Evaluation of quality indicators in colonoscopy with respect to the learning period in a small unit. **Digestion** 59, Suppl.3, 169 (1998).



5. Várvolgyi Cs, Mátyus J., **Balogh Z**, Kakuk Gy.: Do Helicobacter pylori antibodies play a role in the pretransplant risk assessment of hemodialyzed patients? **Nephrology** 3, Suppl.1, S171 (1997).
6. **Balogh Z**, Paragh G, Seres I, Kakuk G: Effect of gemfibrozil on serum paraoxonase activity in patients with type 2 diabetes. **Atherosclerosis** 144 (Suppl 1) 36 (1999).
7. Paragh G, Asztalos L, Seres I, **Balogh Z**, Lócsey L, Kárpáti I, Mátyus J, Katona E, Harangi M, Kakuk G.: Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney transplanted patients. **Atherosclerosis** 144 (Suppl 1) 117 (1999).
8. Paragh G, **Balogh Z**, Seres I, Harangi M, Boda J: Gemfibrozil effect on HDL-associated serum paraoxonase activity and lipoprotein profile in patients with hyperlipidemia. **Atherosclerosis** 146 (Suppl 1) S28 (1999).
9. Seres I, Varga Zs, **Balogh Z**, Harangi M, Fülöp P, Kakuk G, Paragh G: Paraoxonase activity and  $\alpha$ - tocopherol levels in hypercholesterolemic patients. **Atherosclerosis** 146 (Suppl 1) S35 (1999).
10. Harangi M, Remenyik É, Seres I., Varga Zs, **Balogh Z**, Paragh Gy: Determination of DNA damage induced by oxidative stress in hyperlipidemic patients using Comet assay. **Atherosclerosis** (Suppl 2) S120 (2001).
11. Seres I., Keresztes T, **Balogh Z**., Teichmann F, Fóris G, Paragh Gy: Altered signal transduction mechanism in neutrophils from hyperlipidemic patients. **Atherosclerosis** (Suppl 2) S122 (2001).