

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

A túlsúly és az elhízás hatása az érlemeszesedés kialakulását befolyásoló lipid komponensek, oxidatív és vaszkuláris markerek szintjére

Szentpéteri Anita

Témavezető: Dr. Harangi Mariann



DEBRECENI EGYETEM
Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2018

A túlsúly és az elhízás hatása az érlelmeszesedés kialakulását befolyásoló lipid komponensek, oxidatív és vaszkuláris markerek szintjére

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az Egészségtudományok tudományágban

Írta: Szentpéteri Anita
okleveles táplálkozástudományi szakember

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája
(Az Anyagcsere és Endrokin Betegségek Megelőzése és Kontrollja program)
keretében

Témavezető: Dr. Harangi Mariann, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Pécsvárady Zsolt, PhD
Prof. Dr. Szántó Sándor, PhD

A doktori szigorlat helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem NK, Megelőző Orvostani Intézet, 2. emeleti tárgyalóterme
2018. november 15. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Mádi András, PhD
Prof. Dr. Pánczél Pál, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Pécsvárady Zsolt, PhD
Prof. Dr. Szántó Sándor, PhD
Dr. Mádi András, PhD
Prof. Dr. Pánczél Pál, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” Épület tanterme
2018. november 15. (csütörtök) 13 óra

BEVEZETÉS

Napjainkban világszerte egyre nő a túlsúly és az elhízás (obezitás) gyakorisága, mely számtalan szövödmény és társbetegség kialakulásával jár együtt. Az esetek többségében az energia bevitel és az energia leadás egyensúlyának zavara következik be, ami a test zsírtartalmának jelentős növekedését vonja maga után. Általánosságban elmondható, hogy a nagyobb testtömeg index (BMI) nagyobb egészségügyi kockázattal jár együtt a normál súlyú egyénekhez képest. Nő a kardiovaszkuláris betegségek, a hipertónia, a 2-es típusú diabetes mellitus, a zsíryanagcsere-zavarok és egyes daganatos betegségek kockázata is, ennek következtében a nagyobb BMI magasabb halálozási aránnyal jár. Vizsgálataink során a túlsúlyhoz és elhízáshoz társuló kardiovaszkuláris kockázattnövekedés, ezen belül a fokozott oxidatív stressz, károsodott vaszkuláris működés és módosult gasztrointesztinális hormonális szabályozás szerepére fókuszáltunk.

Az elhízás, a gyulladás, az oxidatív stressz és az érlemeszesedés közötti összefüggésekre az utóbbi évtizedekben egyre nagyobb figyelem irányul. Az érlemeszesedés kialakulása egy évtizedekig tartó, komplex folyamat, melyben fontos szerepet játszanak az oxidatív folyamatok. A különféle gyulladási folyamatok hatására az érfalba vándorló neutrofil sejtek termelik a mieloperoxidáz (MPO) enzimet, mely reaktív oxigéngyökök termelésén keresztül részt vesz a szervezet baktériumok elleni védekezésében, ugyanakkor elősegíti az oxidált low-density lipoprotein (LDL) és high-density lipoprotein (HDL) képződését, csökkentve ezzel a működőképes HDL mennyiségét. Az LDL partikulumok oxidálásán keresztül fokozza az érfali makrofágok scavenger receptor általi LDL-felvételét, elősegítve ezzel a habos sejtek képződését. A MPO károsítja a HDL-hez kötött antioxidáns humán paraoxonáz-1 (PON1) enzim működését, mivel képes a fehérje klórozására és karbamilációjára. Számos klinikai tanulmányban a MPO aktivitása és fehérjeszintje az érlemeszesedés független kockázati tényezőjének bizonyult. Ezzel szemben a HDL felszínéhez kötött PON1 véd az LDL oxidációtól, így az gátolja az érlemeszesedés kialakulását. Csökkent PON1 aktivitást észleltek számos olyan kórképekben, amelyekben az érlemeszesedésre való hajlam fokozott. Elhízott betegekben korábbi vizsgálatok szintén csökkent paraoxonáz aktivitást írtak le. Más vizsgálatokban pedig azt találták, hogy az alacsony paraoxonáz aktivitás fokozott oxidatív stresszel társul, ezzel együtt a kardiovaszkuláris mortalitás is megnő. Több korábbi vizsgálatban igazolták,

hogy a PON1 arilészteráz és paraoxonáz aktivitás negatívan korrelál a szérumban lévő MPO koncentrációjával, döntően lipidcsökkentővel már kezelt betegekben.

Bár az egyes tényezőkkel külön-külön számos korábbi tanulmány foglalkozik, csak kevés munkacsoport végzett komplex, egyidejű vizsgálatokat. A korábbi vizsgálatokat többnyire olyan betegekben végezték, akik már részesülnek lipidcsökkentő (többnyire statin) kezelésben. Ezek a lipidcsökkentő szerek önmagukban is jelentős mértékben befolyásolják a vizsgált paramétereket, köztük a C-reaktív protein (CRP) szintet és a paraoxonáz aktivitást. Ezért tűztük ki célul a MPO koncentráció, a PON1 arilészteráz, paraoxonáz aktivitás és a vaszkuláris biomarkerek, ezen belül az intracelluláris adhézions molekula-1 (ICAM-1), vaszkuláris adhézions molekula-1 (VCAM-1), asszimétrikus dimetilarginin (ADMA) és a szolubilis CD40 ligand (sCD40L) egymással való kapcsolatának tanulmányozását egy nagyobb, érszövődménnyel rendelkező és nem rendelkező, kezeletlen, hiperlipidémiás, túlsúlyos betegcsoportban.

A tápcsatorna számos olyan hormonhatású fehérjét termel, mely szabályozza a gasztrointesztinális traktus motilitását, ezzel az étvágyérzetet, valamint a máj és a hasnyálmirigy működését, de befolyásolja a gyulladást és oxidatív folyamatokat is. Az obestatin egy ghrelinhez asszociált, energiaegyensúlyt szabályozó peptidhormon, amely nemcsak a táplálékfelvétel és a testsúly csökkentésével járul hozzá szervezetünk anyagcseréjének szabályozásához, hanem kedvező hatást gyakorol szív- és érrendszerünk működésére is. Ezért tűztük ki célul a szérumban lévő obestatin koncentráció, az érrendszeresedésben szerepet játszó biomarkerek és a lipid szubfrakciók egymással való kapcsolatának vizsgálatát egy nem cukorbeteg, elhízott betegcsoportban.

CÉLKITŰTÉZÉSEK

A szérumban a paraoxonáz-1 aktivitás és a mieloperoxidáz szint összefüggésének vizsgálata a lipidszintekkel és egyes vaszkuláris markerekkel kezeletlen túlsúlyos hiperlipidémiás betegekben:

1. A szérumban lipidszintek meghatározása
2. A HDL-hez kötött antioxidáns PON1 enzim paraoxonáz és arilészteráz aktivitásának meghatározása
3. A HDL-hez kötött prooxidáns hatású MPO szintjének meghatározása
4. Az sICAM-1, sVCAM-1, ADMA és sCD40L szérumszint meghatározása
5. A PON1 aktivitás összefüggésének vizsgálata a szérumban sICAM-1, sVCAM-1, ADMA és sCD40L szintekkel.
6. A MPO szint összefüggésének vizsgálata a szérumban sICAM-1, sVCAM-1, ADMA és sCD40L szintekkel.

A szérumban obestatin szint összefüggése a lipidparaméterek, lipidszubfrakciók, MPO szintjével és a paraoxonáz-1 aktivitással elhízott, nem cukorbeteg (NDO) egyéneknél:

7. A szérumban lipidszintek meghatározása
8. Az LDL és HDL szubfrakciók meghatározása
9. A szérumban obestatin szint meghatározása
10. A HDL-hez kötött antioxidáns PON1 enzim paraoxonáz és arilészteráz aktivitásának meghatározása
11. A HDL-hez kötött prooxidáns hatású MPO szintjének meghatározása
12. A szérumban obestatin szint és a lipidszintek összefüggésének vizsgálata
13. A szérumban obestatin szint és a lipid szubfrakciók összefüggésének vizsgálata.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vaszkuláris és vaszkuláris szövődménnyel nem rendelkező túlsúlyos hiperlipidmiás betegek

Összesen 167 (41 érszövődménnyel rendelkező és 126 érszövődménnyel nem rendelkező), frissen felismert, lipidcsökkentő kezelésben még nem részesülő Fredrickson IIa és IIb típusú hiperlipidémiás beteget és 32 egészséges, nemben és korban illesztett, normál BMI értékkel rendelkező kontroll személyt vontunk be a vizsgálatba a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének Lipid szakrendeléséről és Ambulanciájáról. Vizsgálatunkban a betegbeválasztás feltétele volt a 21-70 év közötti életkor, és a kezeletlen Fredrickson IIa és IIb típusú hiperlipidémia. A betegek a vizsgálat jellegéről és céljáról szóló részletes felvilágosítást követően beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága hozzájárult a vizsgálathoz. A magasvérnyomás meghatározásakor a szisztolés vérnyomás ≥ 140 mmHg, diasztolés vérnyomás ≥ 90 mmHg értékeket, ill a betegdokumentáció alapján vérnyomáscsökkentő készítmény szedését vettük figyelembe. A 2-es típusú diabétesz diagnosztizálására betegdokumentáció alapján felmértük, hogy sor került-e antidiabetikus szerek vagy inzulin alkalmazása, valamint az éhomi vércukorszint ≥ 7 mmol/L értékét vettük alapul. A vizsgálatba bevont betegek dohányzási szokásait is rögzítettük. A vizsgálatba túlsúlyos betegeket választottunk be (BMI: $25 \text{ kg/m}^2 - 29,99 \text{ kg/m}^2$). Kizárási kritériumként szerepelt az akut bakteriális vagy vírusfertőzés, az emelkedett májenzimekkel jellemzett vagy az anamnézisben szereplő krónikus májbetegség és az alkohol- vagy drogfüggőség, az epekövesség, a közelmúltban zajlott miokardiális infarktus, az endokrin betegségek, a terhesség és a szoptatás, a humán immundeficiencia-vírus pozitivitás, a súlyos mentális retardáció (intelligencia-hányados: $\text{IQ} < 40$), a dohányzás, és kizárásra kerültek az ismert daganatos vagy daganatellenes kemoterápiában részesülő betegek, valamint azok, akik lipidcsökkentő gyógyszeres kezelésben részesültek. Minden beteg esetében végeztünk fizikális vizsgálatot és készült carotis ultrahang vizsgálat. Kiegészítő képalkotó vizsgálat a beteg panaszai alapján, illetve a normálistól eltérő fizikális, illetve elektrokardiográfiai vizsgálat esetén történt (alsóvégtagi artériás Doppler ultrahang, szívultrahang vagy komputer tomográfia). A betegeket két alcsoportra osztottuk a meglévő, illetve jelen nem lévő vaszkuláris szövődmények alapján. A vaszkuláris szövődményeket ismert iszkémiás szívbetegség (miokardiális infarktus vagy koronária szklerózis), iszkémiás cerebrovaszkuláris betegség (iszkémiás agyi

infarktus, tranzienis iszkémiás attack vagy az artéria carotis sztenóziisa/elzáródása), illetve perifériás artériás betegség esetén diagnosztizáltuk. A vaszkuláris szövődményeket a beteg kórelőzménye vagy a képalkotó eljárások eredményei alapján határoztuk meg. A vaszkuláris szövődménnyel rendelkező csoportba soroltuk a már egyetlen szövődménnyel rendelkező betegeket is. Bevonáskor a betegeknek akut panaszuk nem volt.

Elhízott, diabéteszel nem rendelkező betegek

50 elhízott, nem diabéteszes (NDO) beteg került bevonásra a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének Obesitas szakrendeléséről. Adataikat 32 nemből és korban illesztett, normál BMI értékű egészséges önkéntes adataival hasonlítottuk össze. A BMI értékét a testsúly és a testmagasság négyzetének hányadosaként határoztuk meg az SI mértékegységrendszernek megfelelően (kg/m^2); az elhízott csoportba a $\text{BMI} \geq 30 \text{kg}/\text{m}^2$ egyéneket választottuk be. Azok a résztvevők, akiknek aktív máj vagy endokrin eredetű betegsége (pajzsmirigy és mellékpajzsmirigy betegségek, hipofízis és mellékvese eredetű megbetegedések, mindkét típusú diabetes mellitus), kardiovaszkuláris megbetegedése, veseelégtelensége vagy malignitása volt, kizárásra kerültek. Továbbá kizártuk a terheseket vagy szoptató anyákat, a rendszeres dohányzókat és alkoholfogyasztókat, ill. a lipidcsökkentő terápiában részesülő személyeket. Egyik résztvevő sem részesült antihipertenzív terápiában, kivéve 10 elhízott, nem diabéteszes beteget, akik diuretikumot (indapamide) kaptak mérsékelt hipertóniájuk miatt. A vizsgálatba történő bevonás időpontjában a résztvevők részletes beegyező nyilatkozatot írtak alá, a vizsgálatot a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta. Az antropometriai adatok meghatározását a szakrendelőben alkalmazott validált eszközökkel végeztük a vizsgálatba történő bevonás napján. Az érszövődmények felmérése a betegdokumentáció, a fizikális vizsgálat, standard 12 elvezetéses elektrokardiográfia és a további képalkotó vizsgálatok (carotis ultrahang, alsóvégtagi Color Doppler vizsgálat, echocardiographia) alapján történt.

Vérvételek

12 órás éhezést követően 20 ml vénás vért vettünk reggel 7:30 és 8:00 között. A frissen levett mintákból az Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében standard laboratóriumi módszerekkel meghatároztuk a szérumban a koleszterin, HDL-C, LDL-C, lipoprotein (a) (Lp(a)), a triglicerid, ApoA1,

ApoB, a hemoglobin, hematokrit, fehérvérsejtszám, vörösvérsejt- süllyedés, májenzimek, urea, kreatinin, kreatin kináz, fibrinogén, CRP, bilirubin, húgysav, szérum glükóz, diabeteses betegek esetén fruktózamin és hemoglobin A1c (HbA1c) szintjét. Az MPO szint, a PON1 enzimaktivitás, az obestatin szint, a sICAM-1, sVCAM-1, ADMA és sCD40L szintek és a lipid szubfrakciók meghatározására a mérésekig a szérumokat -70°C -on tároltuk. A nem diabeteses elhízott betegek mindegyikénél történt 75 g orális glükóz terheléses teszt (OGTT). A Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) kalkulációját is elvégeztük.

Paraoxonáz aktivitás meghatározása

A PON1 enzimfehérje paraoxonáz aktivitását a korábbi irodalom alapján spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg. Az abszorbanciamérést 405 nm-on, 25°C -on végeztük Beckman Coulter készüléken. Az enzimaktivitást U/L-ben fejeztük ki, ami egy egység 1 μmol 4-nitrofenol szubsztrát elbomlását jelenti egy perc alatt. A PON1 arilészteráz aktivitás meghatározása során 270 nm-en végeztük az abszorbanciamérést Hewlett-Packard 8453 UV-visible spektrofotométerrel, mialatt a fenil-acetát spontán hidrolízisét szubsztrátvak segítségével korrigáltuk. Az enzimaktivitást U/L-ben fejeztük ki, egységnyi (1 unit) PON1 arilészteráz aktivitásnak a fenti körülmények között percenkénti 1 μmol fenil-acetát bomlása felel meg.

A PON1 fenotípus meghatározására kettős szubsztrát módszert alkalmazunk. Irodalmi adatok alapján a PON1-192 QR genetikai polimorfizmus (192. pozícióban Arg/Gln csere történik) van a legnagyobb hatással az enzim aktivitására. Az R allél által meghatározott allozimet B, a Q allél által pedig A típusúnak nevezzük. 1 mol/l NaCl jelenlétében (só stimulálta paraoxonáz) a paraoxon hidrolízisének és a fenil-acetát hidrolízisének egymáshoz viszonyított aránya alapján háromféle PON1 fenotípusról beszélünk: AA (alacsony aktivitásúak), AB (közepes aktivitásúak), BB (magas aktivitásúak). A fenotípusok közötti határértékek a következők: 3,0 alatti arány esetén AA, 3,0 és 7,0 között AB és 7,0 feletti arány esetén pedig BB fenotípus.

Az MPO, ADMA, sICAM-1, sVCAM-1 és sCD40L szérum obestatin és az oxLDL szintek meghatározása

A szérum MPO, sCD40L, sICAM-1 és sVCAM-1 szintjét kereskedelmi forgalomban lévő sandwich ELISA kitek segítségével, az

alkalmazási előiratban foglaltak szerint határoztuk meg (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) szintet kompetitív ELISA módszerrel, kereskedelmi forgalomban lévő kit segítségével határoztuk meg az alkalmazási előiratban foglaltak szerint (DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Németország). A szérumban az obestatin szintet enzim immunoassay (EIA) módszerrel határoztuk meg (Yanaihara Institute Inc., Shizuoka, Japán), valamint az ox-LDL koncentrációt is ELISA módszerrel mértük az alkalmazási előiratban foglaltak szerint (Mercodia AB, Svédország).

A lipid szubfrakciók meghatározása

Lipoprint rendszer segítségével (Lipoprint system, Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA) határozzuk meg az LDL és HDL szubfrakciók szintjét és arányát, valamint az átlagos LDL részecske méretet a gyártó felhasználási útmutatójának megfelelően, miszerint hét LDL szubfrakciót különít el egymástól az LDL szubfrakciók meghatározása során, ill. a HDL szubfrakciók meghatározása során 10 HDL szubfrakciót különít el. Külön kit szükséges tehát az LDL és HDL szubfrakciók elválasztására. A 7 LDL szubfrakciót további két nagy csoportba különíthetjük el: a nagyméretű, kevésbé denz LDL-1 és LDL-2, valamint a kis, denz LDL szubfrakciókból álló csoportot (LDL-3,-4,-5,-6,-7). A nagy LDL szubfrakciókat tartalmazó lipidprofil normál LDL profilnak, a döntően kisebb méretű, denzebb LDL szubfrakciókat tartalmazó profilt abnormális LDL lipidprofilnak tekintjük. Az LDL szubfrakciók koleszterin koncentrációja megadható az összkoleszterin szint és a Lipoware szoftver által meghatározott görbe alatti terület ismeretében. Az átlagos LDL méretet (nm) a denzitogram alapján szintén a Lipoware szoftver kalkulálja. 10 HDL szubfrakció is tovább osztályozható. A HDL-1,-2,-3 a nagy HDL szubfrakcióhoz, a HDL-4,-5,-6,-7 a közepes, míg a HDL-8,-9,-10 sávok a kis HDL szubfrakcióhoz tartoznak. Az egyes HDL szubfrakciók koleszterintartalma a HDL-koleszterin ismeretében a Lipoware szoftver által meghatározott görbe alatti terület ismeretében megadható.

Statistikai módszerek

A vizsgálat statisztikai értékelését a STATISTICA version 8.0 szoftver segítségével végeztük (Statsoft Inc. Tulsa, OK, USA). Először a Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével normalitás próbát alkalmaztunk. Normál eloszlás esetén az adatokat átlag \pm szórás (SD) formájában adtuk meg,

nem-normál eloszlású paraméterek esetén az adatokat medián ill. alsó és felső kvartilis értékek formájában fejeztük ki. A csoportokat normál eloszlás esetén kétmintás t-próbával, nem normál eloszlás esetén Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze, szignifikánsnak tekintettük a $p < 0,05$ értéket. A folytonos változók közötti korrelációt Spearman-féle regresszió-analízissel határoztuk meg. A nem-normál eloszlású paramétereket logaritmizáltuk annak érdekében, hogy korrigálni tudjuk az aszimmetrikus eloszlásukat. A szignifikancia határa ebben az esetben is $p < 0,05$ volt. Többszörös regressziós analízis (backward-stepwise módszer) segítségével határoztuk meg a vizsgálandó paraméterrel legszorosabb összefüggésben álló változókat mind az egész betegcsoportban, mind a vizsgált alcsoportokban.

EREDMÉNYEK

A szérum paraoxonáz aktivitás és a mieloperoxidáz szint összefüggésének vizsgálata lipidszintekkel és egyes vaszkuláris markerekkel kezelt hiperlipidémiás betegekben

Szignifikánsan magasabb összkoleszterin-, LDL-C, ApoB, triglicerid, glükóz, HbA1c és CRP szintet és szignifikánsan alacsonyabb Lp(a) szintet találtunk a diszlipidémiás betegeknek az egészséges kontroll populációhoz képest. A diszlipidémiás betegek esetén szignifikánsan magasabb volt a MPO, a sCD40L, a sVCAM-1, az sICAM-1 és az oxLDL szintje a kontrollokhoz képest. Az érszövődémmel rendelkező betegek esetén szignifikánsan magasabb volt az összkoleszterin, LDL-C, triglicerid, Lp(a), glükóz, HbA1c, CRP és húgysav szintje az érszövődémmel nem rendelkezőkhöz képest. Az érszövődémmel rendelkező betegek átlagéletkora szignifikánsan nagyobb volt, mint az érszövődémmel nem rendelkező betegeknek. Szignifikánsan magasabb ADMA, sCD40L és sICAM-1 szintet, továbbá szignifikánsan magasabb MPO szintet mértünk az érszövődémmel rendelkező betegeknek. Nem találtunk szignifikáns különbséget az sVCAM-1 és oxLDL szint és a PON1 arilészteráz és paraoxonáz aktivitás között a két betegcsoport esetében. Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a PON1 arilészteráz aktivitás és a sCD40L, ADMA, sICAM-1 szintek között a teljes hiperlipidémiás csoportban. Szignifikáns pozitív korreláció igazolódott a MPO szint és a sCD40L, ADMA, sICAM-1 szint között a teljes vizsgálati populációban. Vizsgálataink további részében többszörös regressziós analízist alkalmaztunk a vizsgált markerek hatásának tisztázására, ahol függő változóként a MPO-t jelöltük meg. A modellbe az alábbi paramétereket foglaltuk bele: sCD40L, sICAM-1, ADMA és HDL-C szintek és PON1 arilészteráz aktivitás. Mivel más klinikai és laboratoriumi paraméterek beleértve a kor, a BMI és a haskörfogat a vizsgálatunkban nem mutattak szignifikáns korrelációt az MPO koncentrációval, ezért nem kerültek bele az analízisbe. Az analízis eredménye alapján az MPO koncentrációval legszorosabban összefüggő faktorok a sCD40L és az ADMA szintek voltak a vizsgált egész betegcsoportban (sCD40L: $\beta=0,338$; $p=0,0001$ és ADMA: $\beta=0,381$; $p=0,0001$), valamint az érszövődéményekkel nem rendelkező betegekben is (sCD40L: $\beta=0,319$; $p<0,0001$ és ADMA: $\beta=0,440$; $p<0,0001$). Azonban az érszövődémmel rendelkező betegeknek csak a PON1 arilészteráz aktivitás volt független előrejelzője a MPO szintnek ($\beta=-0,410$; $p=0,005$).

A szérumbesztatin szint összefüggése a lipidparaméterek, lipid szubfrakciók, MPO szintjével és a paraoxonáz-1 aktivitással elhízott, nem cukorbeteg (NDO) egyéneknél

A betegek triglicerid és Lp(a) szintje szignifikánsan magasabb, míg HDL-C és ApoA1 szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll populációhoz képest, bár a betegek esetén sem haladták meg a kapott eredmények a normál tartomány szélső értékeit. Emellett szignifikánsan magasabb CRP és HbA1c szintet észleltünk a betegekben a kontroll populációhoz képest. Mivel az éhomi glükóz szint a normál tartományba esett, és a vér glükózsztintje 2 órás OGTT mérésével sem emelkedett az elhízott csoportban, így megállapítottuk, hogy a vizsgálatunkba bevont elhízott betegek nem rendelkeznek 1-es és 2-es típusú cukorbetegséggel. A betegek szérumbesztatin szintje szignifikánsan alacsonyabb, míg oxLDL és MPO szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportban. Nem találtunk szignifikáns különbséget sem a PON1 arilészteráz, sem a paraoxonáz aktivitás esetén. A lipoprotein szubfrakciókat vizsgálva az NDO betegeknel szignifikánsan magasabb volt a VLDL, a nagy LDL, a kis denz LDL és a kis HDL szintje és aránya a kontrollhoz képest. Szignifikánsan alacsonyabb volt az átlagos LDL méret, a nagy HDL szintje és aránya, valamint a közepes HDL szintje és az IDL szintje és aránya az NDO betegekben a kontrollhoz képest. A közepes HDL szubfrakció aránya nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoportban. Szignifikáns negatív korreláció igazolódott az besztatin szint és a BMI ($r=-0,33$; $p<0,001$), a szérumbesztatin szint ($r=-0,27$; $p<0,05$), a HbA1c ($r=-0,38$; $p<0,001$) és az inzulin szint ($r=0,34$; $p<0,05$) között. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk besztatin szint és az ApoA1 szint, a nagy HDL szubfrakciók aránya és szintje között. Azonban az besztatin szint és a kis HDL szubfrakció aránya és szintje negatívan korrelált egymással, ami nem volt szignifikáns mértékű. A szérumbesztatin szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az átlagos LDL mérettel, valamint az IDL frakció arányával és szintjével, míg szignifikánsan negatívan korrelált a VLDL frakció arányával és szintjével. Nem találtunk szignifikáns összefüggést az besztatin szint és az MPO szint és a PON1 paraoxonáz és az arilészteráz aktivitás között. Többszörös regressziós analízisben az besztatin szintnek csak a VLDL szint volt az egyetlen előrejelzője.

AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Kezeletlen, túlsúlyos, Fredrickson IIa és IIb típusú hiperlipidémiában szenvedő betegekben és egészséges kontroll egyénekben:

1. Szignifikánsan magasabb összkoleszterin, LDL-C, triglicerid, ApoB, oxLDL szintet találtunk a diszlipidémiás betegekben a kontroll populációhoz viszonyítva. Az érszövődménnyel rendelkező betegek esetében az ApoB kivételével ugyanezen paraméterek szignifikánsan magasabbak voltak, mint az érszövődménnyel nem rendelkező betegekben.
2. A HDL-hez kötött antioxidáns PON1 enzim paraoxonáz és arilészteráz aktivitásának meghatározása nem különbözött szignifikánsan sem a beteg és kontroll populációban, ill. sem az érszövődménnyel rendelkező és nem rendelkező betegcsoport összehasonlításakor.
3. A HDL-hez kötött prooxidáns hatású MPO szintje szignifikánsan magasabb volt a betegekben a kontrollhoz viszonyítva, ill. az érszövődménnyel rendelkező betegekben a szövődménnyel nem rendelkezőkhöz képest.
4. Az sICAM-1, a sVCAM-1 és a sCD40L szérumszintje szignifikánsan magasabb volt a betegekben a kontrollhoz viszonyítva. Szignifikánsan magasabb az ADMA, a sCD40L és a sICAM-1 szintet mértünk az érszövődménnyel rendelkező betegekben az érszövődménnyel nem rendelkező betegekhez képest.
5. A PON1 arilészteráz aktivitás szignifikáns negatív korrelációt mutatott a szérum sICAM-1, az ADMA és a sCD40L szintekkel a diszlipidémiás betegekben.
6. Az MPO szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a szérum sICAM-1, az ADMA és a sCD40L szintekkel. Többszörös regressziós analízis során a sCD40L és az ADMA szintje az MPO szint független prediktorának bizonyult a teljes betegcsoport tekintetében.

Nem diabéteszes elhízott betegekben és egészséges kontroll egyénekben:

7. Szignifikánsan magasabb triglicerid és Lp(a), valamint szignifikánsan alacsonyabb HDL-C és ApoA1 szintet mértük az elhízott betegekben a kontroll populációhoz képest, és ezek az értékek a normál referencia tartományon belül voltak. Az oxLDL szintje szignifikánsan magasabb volt az elhízott betegekben.
8. Az LDL és a HDL szubfrakciók vizsgálatakor megállapítottuk, hogy az elhízott betegekben a VLDL, nagy LDL, kis denz LDL és kis HDL szubfrakció szintje szignifikánsan magasabb volt az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Az átlagos LDL méret szignifikánsan alacsonyabb volt a betegekben a kontrollokhoz képest.
9. Szignifikánsan alacsonyabb szérumbeszteatin szintet találtunk az elhízott betegekben a kontroll populációhoz viszonyítva.
10. A HDL-hez kötött antioxidáns PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitása nem mutatott szignifikáns eltérést a két vizsgált csoportban.
11. A HDL-hez kötött prooxidáns hatású MPO szintje szignifikánsan magasabb volt az elhízott betegekben a kontrollokhoz viszonyítva.
12. A szérumbeszteatin szint szignifikáns negatív korrelációt mutatott a BMI-vel, a HbA1c-vel, a szérumbeszteatin és inzulin szintjével, de nem korrelált a PON1 aktivitással és a MPO szinttel.
13. A szérumbeszteatin szint pozitívan korrelált az ApoA1 szinttel, valamint a nagy HDL szubfrakció mennyiségével és arányával, az IDL szubfrakció szintjével és arányával, valamint az átlagos LDL mérettel. Negatív korrelációt találtunk a VLDL szubfrakció mennyiségével és arányával. Többszörös regressziós analízis során a VLDL bizonyult az egyetlen szignifikáns, negatív prediktornak az beszteatin szint tekintetében.

MEGBESZÉLÉS

Az elhízás és a túlsúly, valamint az ennek következtében kialakuló fokozott érlemeszesedés okozta érszövődmények kialakulása világszerte egyre gyakoribb, ezért az ezzel kapcsolatos kutatások is kiemelt jelentőségűek, mivel általuk jobban megérthetjük a testsúlytöbblet és az érlemeszesedés közötti összefüggéseket.

Munkánk során elsőként igazoltuk a sCD40L, ADMA, sICAM-1 szintek és a PON1 arileszteráz aktivitás közötti szignifikáns negatív korrelációt, valamint a sCD40L, ADMA, sICAM-1 szintek és a MPO szint közötti szignifikáns pozitív korrelációt kezeletlen hiperlipidémiás túlsúlyos betegekben. A többszörös regressziós analízis eredménye alapján a sCD40L és az ADMA szérumszintje a MPO szint független prediktora volt mind a teljes vizsgálati populációban, mind a vaszkuláris szövődeményekkel nem rendelkező betegekben. A vaszkuláris szövődémmel rendelkező csoportban ugyanakkor a PON1 arileszteráz aktivitás bizonyult a MPO szint független, negatív prediktorának.

Több tanulmány is igazolta, hogy mind a statin, mind az ezetimib kezelés képes jelentősen befolyásolni ezen biomarkerek szérumszintjét, beleértve a plazma Lp(a) és az MPO szintjét is. A CRP és a sICAM-1 szintje szignifikánsan alacsonyabb volt simvastatin és ezetimibet szedő betegekben. Mindezek alapján a vaszkuláris biomarkerek vizsgálata során figyelembe kell venni, hogy kezeletlen, vagy lipidcsökkentő szerekkel kezelt betegek történő vizsgálatról van szó. A még nem kezelt betegek bevonása a vizsgálatokba ennek alapján további, értékes adatokat szolgáltathat a fent említett paraméterek vaszkuláris hatásairól.

Egy korábbi vizsgálat hiperlipidémiás betegekben emelkedett szérumszintű MPO szintet, ugyanakkor alacsonyabb neutrofil granulocita MPO szintet igazolt. Mindezek alapján az MPO szint és a sCD40L, az ADMA és a sICAM-1 szintek közötti szignifikáns pozitív korreláció a neutrofil granulociták aktivációjára és az érlemeszesedés kialakulásának korai fázisában betöltött szerepére utal. Az ADMA a neutrofil granulocitákban csökkenti a nitrogén-monoxid szintézist, melynek hatására fokozódik a neutrofil sejtek adhéziója az endotélsejtek felszínén, emellett nő a neutrofil sejtek szuperoxid aniontermelése és MPO kibocsátása. Az MPO és az ADMA szintek közötti szignifikáns pozitív korreláció alátámasztja a fenti ADMA/MPO interakció koncepcióját. Korábbi tanulmányok alapján számos bizonyítékunk van arra, hogy az alacsony PON1 aktivitás a fokozott kardiovaszkuláris kockázat prediktora.

A PON1 természetes endogén szubsztrátja és az érlelmeszesedéssel szemben gyakorolt kedvező hatásának pontos mechanizmusa mai napig nem teljesen tisztázott. Felvetődött, hogy a paraoxonázok, ezen belül a PON1 elsősorban laktonáz. Az 5-hidroxiikoizatetraenolsav (5-HETE) is egy lakton, mely érfali lokális gyulladási folyamatok gátlásának szabályozásában játszik szerepet és a PON1 enzim által metabolizálódik. Mivel az enzim arilészteráz aktivitása szorosan korrelál annak laktonáz aktivitásával, a PON1 arilészteráz aktivitása és az ADMA, sCD40L és sICAM-1 szintek közötti negatív korreláció ennek a gyulladást gátló hatásnak az eredménye lehet. Érdekes módon csak a vaszkuláris szövődménnyel rendelkező betegek esetén igazolódott a PON1 arilészteráz prediktív hatása a szérumban MPO szintjére, és ez a hatás eltűnt a vaszkuláris szövődménnyel nem rendelkező betegek esetében. A PON1 kedvező hatásai jelentősen hozzájárulnak a HDL részecske érlelmeszesedést gátló hatékonyságához. Ugyanakkor szisztémás gyulladás, valamint krónikus érfali gyulladás kialakulása esetén a HDL részecske elveszti védő hatását, funkciója károsodik, és ún. diszfunkcionális HDL alakul ki, melynek védő hatása az érlelmeszesedés kialakulásával szemben jelentősen csökken. Ma már ismert, hogy a HDL felszínén a PON1 és az MPO hármas komplexet alkot, melyben a PON1 és az MPO kölcsönösen képesek gátlani egymás működését. Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálat során negatív korrelációt igazolt a PON1 aktivitása és a szérumban MPO szintje között kezeletlen hiperlipidémiás betegekben, alátámasztva ezzel a kölcsönös gátlás koncepcióját.

Összességében az eredményeink és az irodalmi adatok alapján feltételezzük, hogy a kezeletlen hiperlipidémiás betegekben a neutrofil sejtek aktivációja miatt fokozódik az MPO termelés, ezáltal nő az MPO aktivitás, ennek következtében a reaktív szabadgyökök termelés. A kialakuló csökkent PON1 aktivitás és fokozott szérumban MPO szint hatására a HDL részecskék antioxidáns és gyulladás gátló hatékonysága csökken. A fokozott oxidatív stressz az adhéziós molekulák, köztük az sICAM-1 fokozott endotél sejt felszíni expressziójához vezet. A fokozott oxidatív stressz ezzel párhuzamosan a vérlemezkék (trombociták) aktivációját és azok fokozott sCD40L termelését indukálja. A vérlemezkék felszínén a CD40L hasítását az érfali gyulladás során nagy mennyiségben termelődő mártix metalloproteázok végzik. A sCD40L az endotélsejtek felszínén a CD40 receptorhoz kötődik, mely részben a nitrogén-monoxid szintetáz gátlásán keresztül csökkenti a nitrogén-monoxid termelődését, részben tovább fokozza az érfali mártix metalloproteáz termelést, valamint az adhéziós molekulák sejt felszíni expresszióját. A sCD40L emellett további gyulladási sejtek aktivációját

eredményezi. Ezek a folyamatok tehát egymást erősítve elősegítik az érfali gyulladás kialakulását, mely az érlelmeszesedés folyamatának egyik első lépése és a kóros endotél működés kialakulásának legfontosabb oka.

Az emésztőrendszer működése és a lipidadanyagcsere szabályozása közötti összefüggést kézenfekvőnek gondolhatjuk, valójában az ezzel kapcsolatos irodalmi adatok meglehetősen hiányosak. Az utóbbi évtizedekben ugyanakkor számos olyan hormonszerű hatással rendelkező fehérjét azonosítottak, melyet az emésztőrendszer valamely szakasza vagy komponense termel. Ezek egyike az obestatin.

Az obestatin egy olyan hormonhatású peptid, mely csökkenti az éhségérzetet és a gasztrointesztinális motilitást, ezáltal testsúlycsökkentő hatással rendelkezik. A korábban elvégzett vizsgálatok alapján mind a diabéteszes, mind a nem diabéteszes elhízott betegekben szignifikánsan alacsonyabb obestatin szintet mértek a normál súlyú kontroll személyekhez viszonyítva, de a diabetes kialakulásával vagy a csökkent glükóz toleranciával való összefüggését nem sikerült igazolni. Az általunk vizsgált nem diabéteszes elhízott betegek esetén szintén szignifikánsan alacsonyabb obestatin szintet észleltük az egészséges kontroll csoporthoz képest.

Az obestatin lipidadanyagcsere szabályozásban betöltött szerepe számos ponton tisztázatlan. Tudomásunk szerint korábban az obestatin szint és a lipoprotein szubfrakciók közötti összefüggéseket nem vizsgálták. Így elsőként írtuk le, hogy a szérumban obestatin szintje szignifikáns pozitív korrelációt mutat az ApoA1 szinttel és a nagy HDL szubfrakció mennyiségével és százalékos arányával, mely arra utal, hogy elhízásban a gasztrointesztinális traktus kóros működése kedvezőtlenül befolyásolja a máj ApoA1 termelését, ill. fokozhatja annak lebontását a vese cubulin és megalin receptorain keresztül. A szérumban VLDL és obestatin szint közötti negatív korrelációt magyarázhatja a már korábban leírt kapcsolat az obestatin szint és a szénhidrát háztartás szabályozása között, mivel a fokozott inzulin rezisztencia hatására kialakuló emelkedett szérumban glükóz szint fokozza a máj szabad zsírsav termelését, mely emelkedett VLDL szint kialakulásához vezet. A többszörös regressziós analízis alapján a VLDL szint az obestatin szint egyetlen független prediktora. Az obestatin szint VLDL szinttel való negatív korrelációja egyúttal magyarázza a nagy HDL szubfrakcióval való pozitív összefüggést, mely a többszörös regressziós analízis során nem bizonyult szignifikánsnak, de megközelítette a szignifikancia határát ($p=0,06$). A triglicerid VLDL-ről HDL részecskére történő transzportja és fordítva: a HDL-ről VLDL-re történő koleszterin-észter transzportja ugyanis kisebb és sűrűbb HDL részecskék

kialakulásához vezet, melyek lebontása fokozott ütemű, ezáltal féléletidejük rövidebb. Mindez a HDL-C szintjének csökkenését eredményezi a kisebb, sűrűbb HDL szubfrakciók arányának emelkedésével párhuzamosan.

Mivel az antioxidáns hatású PON1 főként a kisebb, apolipoprotein J tartalmú HDL szubfrakciókhoz kötött, megvizsgáltuk a PON1 aktivitást és annak az obestatin szinttel való összefüggését. Korábban már igazolták a csökkent PON1 aktivitást elhízásban. Jelen vizsgálatunkban mind az arilészteráz, mind a paraoxonáz aktivitás alacsonyabb volt a normál súlyú kontrollokéhoz viszonyítva, de a különbségek nem bizonyultak szignifikáns mértékűnek, annak ellenére, hogy az elhízott betegekben szignifikánsan nagyobb volt a kis HDL szubfrakció aránya és mennyisége. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitás, valamint az obestatin szintje között. Megvizsgáltuk a prooxidáns hatású MPO szintet is. Hasonlóan néhány korábbi tanulmány adataihoz, szignifikánsan magasabb MPO szintet mértünk az elhízott betegek esetén a normál súlyú kontroll egyénékéhez képest. Mivel a PON1, MPO és HDL funkcionális hármass komplexet alkot, melyben a PON1 és MPO kölcsönösen gátolják egymás aktivitását és a túlsúlyos betegekben korábban már igazoltuk az ezek közötti szignifikáns negatív korrelációt, ezért ezt az összefüggést az elhízott betegek esetében is vizsgáltuk. Nem igazoltunk szignifikáns összefüggést a PON1 aktivitás és az MPO szintje között. Nem volt szignifikáns kapcsolat az obestatin és az MPO szintje között sem.

Egy korábbi vizsgálat alapján az obestatin fokozza az oxidált LDL részecskék makrofágokhoz történő kötődését. Bár az oxLDL szintje szignifikánsan magasabb volt az elhízott betegekben a kontrollokhoz képest, az obestatin szintje az oxLDL szintjével nem korrelált.

Eredményeinket összefoglalva elmondhatjuk, hogy az elhízás következtében kialakuló csökkent szérumban obestatin szint hozzájárulhat a metabolikus eltérések kialakulásához, részben a lipidanyagcserében kialakuló kedvezőtlen változások hatására még olyan betegekben is, akiknél a szénhidrát anyagcsere még nem tér el kóros mértékben. Az obestatin feltételezéseink szerint főként indirekt módon, az inzulin rezisztencia csökkentésén és a zsírszöveti lipolízis gátlásán keresztül gátolhatja a máj VLDL szintézisét, melynek következtében nő a nagy és csökken a kis HDL szubfrakciók aránya, valamint nő az átlagos LDL méret és csökken a kicsi, sűrű LDL részecskék aránya. Mindez összességében kedvezően hat a lipidanyagcserére, ezáltal csökkenti az érlemezés kialakulásának kockázatát.

Elhízás során az alacsonyabb obestatin szint miatt emelkedett VLDL, kicsi, sűrű LDL és kis HDL szintek, valamint csökkent nagy HDL szint

alakulhat ki, mely elősegítheti az érlelmeszesedés kialakulását. Ugyanakkor a szérumban az obestatin szintje nem mutat összefüggést a HDL funkcióját jellemző PON1 aktivitással és MPO szinttel, illetve nem korrelál az oxLDL szintjével. Ezen adatok alapján a szérumban az obestatin szint mérése segíthet megérteni a gasztrointesztinális rendszer által termelt hormonok és az elhízás során kialakuló anyagcsere eltérések közötti összefüggéseket.

Munkánk során újabb adatokkal szolgáltunk a túlsúly és az elhízás hatására bekövetkező kedvezőtlen eltérésekről a lipidanyagcsere mennyiségi és minőségi paramétereinek meghatározásával. Igazoltuk ezek egyes érfa funkciókat jellemző biomarkerekkel és egy, az emésztőrendszer által termelt hormonfehérje szintjével való összefüggéseit, melyek segíthetnek jobban megérteni a túlsúlyhoz és elhízáshoz társuló fokozott szív- és érrendszeri kockázat okait, ezáltal lehetővé válhat újabb terápiás utak feltárása és a jövőbeni gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési lehetőségek szélesítése.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elhízás a halálozás és a megbetegedések első számú oka világszerte, és a prevalenciája az elmúlt két évtizedben riasztó mértékben megnőtt. Számos tanulmány igazolta az egyértelmű összefüggést az elhízás és a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásának kockázata között. A diszlipidémia gyakran társul az elhízáshoz és a túlsúlyhoz, és a szív- és érrendszeri megbetegedések egyik jól ismert kockázati tényezője. Diszlipidémiában a high-density lipoprotein (HDL) funkciója károsodik, melyet a mieloperoxidáz (MPO) emelkedett szintje és a csökkent paraoxonáz-1 (PON1) aktivitás jellemez. Ugyanakkor ezek kapcsolata más érlelmeszedéses biomarkerekkel nem ismert teljes mértékben. Az obestatin egy nemrégiben azonosított anorexigén emésztőrendszer által termelt hormon. Elhízásban plazma koncentrációja negatívan korrelál a testtömeg indexszel (BMI) és az inzulin rezisztencia indexszel. Egyre több bizonyíték támasztja alá a lipidanyagcsere és a kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett kedvező hatását. Eddig nem diabéteses elhízott (NDO) betegekben az obestatin szintet és ennek összefüggését a lipid és lipid szubfrakciók szintjével nem vizsgálták.

Munkánk során 167 túlsúlyos, kezeletlen diszlipidémiás, érszövődémmel rendelkező és nem rendelkező beteg és 32 egészséges kontroll személy bevonásával a lipidek és gyulladási markerek, az MPO szérumszintjének és a PON1 aktivitásának meghatározását. Emellett meghatároztuk a szérumban szolubilis CD40 ligand (sCD40L), az asszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA), a szolubilis intercelluláris adhéziós molekula-1 (sICAM-1), a szolubilis vaszkuláris adhéziós molekula-1 és az oxidált LDL (oxLDL) szintjét. Továbbá, NDO betegekben és kontrollokban megmértük a szérumban obestatin szintjét és ennek összefüggését a lipidek és lipid szubfrakciók mennyiségével. Megvizsgáltuk az obestatin szint és a HDL funkcióját jellemző MPO szint és PON1 aktivitás közötti lehetséges összefüggéseket.

Túlsúlyos diszlipidémiás betegekben szignifikánsan magasabb a glükóz, a hemoglobin A1c (HbA1c), az összkoleszterin, a low-density lipoprotein (LDL)-koleszterin, a triglicerid, az apolipoprotein B, a C-reaktív fehérje (CRP), az MPO, a sCD40L, a sVCAM-1, a sICAM-1 és az oxLDL szinteket találtunk az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva. Az érszövődémmel rendelkező betegekben szignifikánsan magasabb volt a CRP, az ADMA, a sCD40L, a sICAM-1 és a MPO szintje az érszövődémmel nem rendelkezőkhöz képest. A PON1 arilészteráz aktivitás negatívan korrelált a sCD40L, az ADMA és a sICAM-1 szintekkel. A MPO koncentráció pozitív korrelációt mutatott a sCD40L, az ADMA, és a sICAM-1 szintekkel. A MPO

szint legjobb prediktora az egész betegcsoportban és az érszövődményekkel nem rendelkezőkben a sCD40L és az ADMA szint, míg érszövődménnyel rendelkezőkben a PON1 arilészteráz aktivitás volt.

NDO betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt a szérumban az obestatin szint a kontrollokhoz viszonyítva. Szignifikáns negatív korrelációt találtunk az obestatin szint és a BMI, illetve a HbA1c, a glükóz és az inzulin szintek között. Szignifikáns pozitív korreláció igazolódott az obestatin szint és az apolipoprotein A1, nagy HDL szubfrakció arány és szintje, az IDL (intermediate-density lipoprotein) szint és az átlagos LDL méret között. A very low-density lipoprotein (VLDL) aránya és szintje negatívan korrelált az obestatin szintjével. Többszörös regressziós analízis alapján az obestatin szint egyetlen független prediktora a VLDL szint volt.

Eredményeink alapján a túlsúlyos diszlipidémias betegekben a PON1 aktivitás és a MPO szint szoros összefüggést mutat a vaszkuláris biomarkerek szérumszintjével, mely hangsúlyozza a HDL-hez kötött pro- és antioxidáns hatású enzimek működésének jelentőségét az endothel diszfunkció és az érlemezés kialakulásában. A szérumban az obestatin mérés elhízott betegekben segíthet megérteni az emésztőrendszer általi hormontermelés és az elhízásban észlelt anyagcsere eltérések közötti összefüggéseket.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikacio@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/83/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szentpéteri Anita
Neptun kód: YOBU0U
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

- Szentpéteri, A.,** Lőrincz, H., Somodi, S., Varga, V. E., Paragh, G. J., Seres, I., Paragh, G., Harangi, M.: Serum obestatin level strongly correlates with lipoprotein subfractions in non-diabetic obese patients.
Lipids Health Dis. 17 (1), 1-27, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-018-0691-y>
IF: 2.073 (2016)
- Szentpéteri, A.,** Zsíros, N., Varga, V. E., Lőrincz, H., Katkó, M., Seres, I., Fülöp, P., Paragh, G., Harangi, M.: Paraoxonase-1 and myeloperoxidase correlate with vascular biomarkers in overweight patients with newly diagnosed untreated hyperlipidaemia.
VASA-J. Vasc. Dis. 46 (5), 370-376, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000643>
IF: 1.242 (2016)





További közlemények

3. Nádró, B., Juhász, L., **Szentpéteri, A.**, Páll, D., Paragh, G., Harangi, M.: Az apolipoprotein M és a szfingozin-1-foszfát tengely jelentősége az érlemeszesedés kialakulásának gátlásában.
Orvosi Hetilap. 159 (5), 168-175, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.30980>
IF: 0.349 (2016)
4. Papp, C., Pák, K., Erdei, T., Juhász, B., Seres, I., **Szentpéteri, A.**, Kardos, L., Szilasi, M., Gesztelyi, R., Zsuga, J.: Alteration of the irisin-brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD patients.
Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 12, 2023-2033, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S135701>
IF: 3.157 (2016)
5. Harangi, M., **Szentpéteri, A.**, Nádró, B., Lőrincz, H., Seres, I., Páll, D., Paragh, G.: HDL subfraction distribution and HDL function in untreated dyslipidemic patients.
VP. 1, 166-173, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2017.27>
6. Zsíros, N., Koncsos, P., Lőrincz, H., Seres, I., Katkó, M., **Szentpéteri, A.**, Varga, V. E., Fülöp, P., Paragh, G., Harangi, M.: Paraoxonase-1 arylesterase activity is an independent predictor of myeloperoxidase levels in overweight patients with or without cardiovascular complications.
Clin. Biochem. 49 (12), 862-867, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.03.011>.
IF: 2.434

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,255

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 3,315

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudomány-metriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.



Debrecen, 2018.03.28.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm Prof. Dr. Paragh Györgynek, a DE KK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék vezetőjének, hogy lehetővé tette a Tanszéken folyó tudományos munkában való részvételemet.

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Harangi Mariann egyetemi docensnek, aki TDK hallgató korom óta támogatott laboratóriumi és tudományos munkám során, valamint a kísérletek megtervezésében és a felmerülő kérdések megvitatásában mindig segítségemre volt. Témavezetőm bátorítása és támogatása nélkül nem valósulhatott volna meg számomra egy hosszabb külföldi szakmai gyakorlat teljesítése sem.

Köszönet illeti Dr. Seres Ildikó tudományos főmunkatársat, hogy lehetőséget biztosított doktori értekezésemhez szükséges laboratóriumi munkához, a laboratóriumi munka és a doktori disszertáció megírása során értékes tanácsokkal segítette munkámat.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Lőrincz Hajnalkának a laboratóriumi munkámban nyújtott segítségéért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a DE KK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék Kutatólaboratórium dolgozóinak és a tudományos közleményeim társszerzőinek, akik mindenben segítettek és támogatták tudományos munkámat.

Köszönettel tartozom Mozga Mária Gyöngyikének, Lénárt Ferencnének és Pap Magdolnának a vérvételek kivitelezéséért és az alapvető laboratóriumi módszerekben nyújtott segítségükért.

Vizsgálatainkat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap (OTKA 115723) támogatta. Készült a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 „A magyar gazdaság versenyképességének növelése a lakosság egészségi állapotát javító népegészségügyi intervenciók célcsoportjainak és tartalmának azonosítása révén” című projekt támogatásával.