Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola

A zsírszöveti hormonok klinikai és népegészségügyi jelentősége

"Doktori (PhD) - értekezés"

Dr.Tóth Gergely

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József
Program-, és témavezető: Prof. Dr. Sulyok Endre

Pécs, 2009

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés ... 3
2. A zsírszövet, mint endokrin szerv ... 5
2.1. Leptin ... 5
2.2. Adiponektin ... 11
2.3. Rezisztin ... 14
2.4. Adipszin és ASP (acylation stimulating protein) ... 16
2.5. Ghrelin ... 17
2.6. TNFα (tumor nekrózis faktor alfa) ... 20
2.7. IL-6 (interleukin 6) ... 21
2.8. RAS (renin angiotenzin aldoszteron rendszer) ... 22
2.9. MCP-1 (makrofág és monocita kemotaktikus protein-1) ... 24
2.10. PAI-1 (plazminogén aktivátor inhibitor-1) ... 25
2.11. Apelin ... 26
2.12. Visfatin ... 26
2.13. Szubkután vs. Viszcerális zsírszövet ... 27
2.14. Összefoglalás ... 27
3. A szérum ghrelin, inzulin és adipokin szintek változásai akut hepatitiszben ... 29
3.1. Bevezetés ... 29
3.2. Betegek és módszerek ... 30
3.2.1. Betegek ... 30
3.2.2. Laboratóriumi vizsgálatok és módszerek ... 30
3.3. Eredmények ... 32
3.4. Megbeszélés ... 36
3.5. Összefoglalás ... 38
4. Az adipokinek l-karnitin pótlás során bekövetkező változásai végstádiumú veseelégtelenségben ... 40
4.1. Bevezetés ... 40
4.2. Betegek és módszerek ... 42
4.2.1. Betegek ... 42
4.2.2. A karnitin szupplementáció protokollja ... 44
4.2.3. Laboratóriumi mérések ... 44
4.2.4. Statisztikai értékelés ... 45
4.3. Eredmények ... 45
4.4. Megbeszélés ... 49
4.5. Összefoglalás ... 52
5. Az endotél diszfunkció és az adipokinek végstádiumú veseelégtelenségben ... 53
5.1. Bevezetés ... 53
5.2. Betegek és módszerek ... 54
5.3. Eredmények ... 55
5.4. Megbeszélés ... 57
6. Összefoglalás ... 60
7. Irodalom ... 66

1. Bevezetés

Hagyományosan az emberi szervezet jelentős részét alkotó zsírszövetet sokáig egy passzív energiaraktárnak tekintettük. Ez a megközelítés napjainkban már nem igaz. 1987-ben ismerték fel, hogy a zsírszövet a szexuálszteroidok metabolizmusában fontos szerepet játszik. 1994-ben azonosították a leptint és állapították meg, hogy a zsírszövetnek endokrin funkciója van. Ma már tudjuk, hogy a zsírszövet számos bioaktív peptidet termel, melyeket összefoglaló nevükön adipokineknek nevezünk. Az adipokinek egyrészt autokrin/parakrin másrészt endokrin funkciókkal bírnak Míg ezen peptidek segítségével a zsírszövet számos szervre és szövetre hat, az ugyancsak itt termelődő receptorok segítségével szoros kapcsolatban áll más hormonális rendszerekkel és a központi idegrendszerrel is.

A zsírszövet komoly endokrin funkcióját hangsúlyozzák a zsírszöveti feleslegből, illetve hiányból adódó anyagcsere változások. Különösen viszcerális elhízás esetén inzulin rezisztencia, hiperglikémia, diszlipidémia, hipertónia, protrombotikus és proinflammatorikus állapotok kialakulásával kell számolnunk. Ez azért különösen fontos, mert az obezitás és a társuló betegségek napjainkban „járványos" méreteket öltenek. Érdekes módon a kóros sovány ság vagy zsírszöveti hiány is együtt járhat metabolikus szindrómával. Mindezek alapján a zsírszövetet az élettani funkciók, az anyagcserefolyamatok aktív résztvevőjeként kell tekintenünk, és törekednünk kell, hogy megismerjük az adipokinek különböző kórállapotokban betöltött szerepét.

A nemzetközi orvosi irodalomban jól dokumentáltan megtalálhatóak az adipokinek bizonyos betegségekben megfigyelhető változásai és számos hipotézis olvasható a különböző fiziológiai és patofiziológiai változásokban betöltött szerepükről. Ezidáig elsősorban krónikus megbetegedésekben (obezitás, anorexia nervosa, krónikus vesebetegség, krónikus hepatitis, tumoros cachexia stb.) vizsgálták a zsírszöveti hormonokat.

Munkacsoportunk célja a zsírszöveti hormonok változásainak vizsgálata volt olyan betegségcsoportokban, melyeket eddig még nem vizsgáltak és melyekben várhatóan jelentős változásokat észlelhetünk.

-Mivel az anyagcserefolyamatok egyik központi szerve a máj, vizsgálatokat végeztünk gyermekkori akut vírushepatitiszben, hogy van-e változás akut májgyulladás során valamint a gyógyulást követően a zsírszöveti hormonok szérumszintjében (210).

-A krónikus urémiában szenvedő betegek körében jelentősen emelkedett adipokin értékek és nagyon gyakran karnitin hiány észlelhető. A karnitin zsíranyagcserében betöltött szerepe jól ismert. Munkacsoportunk azt vizsgálta, milyen hatással van az exogén karnitin szupplementáció az urémiás betegek zsírszöveti hormonjaira (211).

-Az adipokineknek jelentős szerepet tulajdonítanak az arterioszklerozis patomechanizmusában is. További vizsgálataink arra irányultak, hogy észlelhető-e összefüggés az endotél károsodás és diszfunkció markerei, valamint a zsírszöveti hormonok változásai között (212).

Kutatásaink során a fent részletezett betegcsoportokban az adipokinek mellett szérum inzulin és ghrelin meghatározásokat is végeztünk, mert ezen két nem zsírszöveti hormon szorosan követi az adipokinek változásait. Munkánkat széleskörű hazai és nemzetközi együttműködésben, modern laboratóriumi módszerek felhasználásával (RIA, ELISA, tandem tömegspektrometria) végeztük.

Eredményeink hozzájárulhatnak a zsírszöveti hormonok élettani és kórélettani folyamatokban betöltött szerepének teljesebb megismeréséhez, és alapjául szolgálhatnak a jelenleg még kísérleti stádiumban lévő terápiás alkalmazásuk bevezetéséhez.

2. A zsírszövet, mint endokrin szerv

2.1. Leptin

Obez (ob) és diabéteszes (db) egereken végzett kísérletek alapján vetették fel, hogy kell lennie egy endokrin hormonnak, ami információt szállít a perifériás szövetek és a központi idegrendszer (KIR) között a szervezet energiaraktárairól (1). 1994-ben azonosították a leptin génjét (Lep^{ob}) (2). Az ob gén a 7q31 kromoszóma lókuszon található, DNS-e több mint 15000 bázispárból áll, három exont és két intront tartalmaz (3, 4). 1995-96-ban írták le a leptin receptorokat ($Lepr^{db}$, $Lepr^{fa}$) (5, 6).

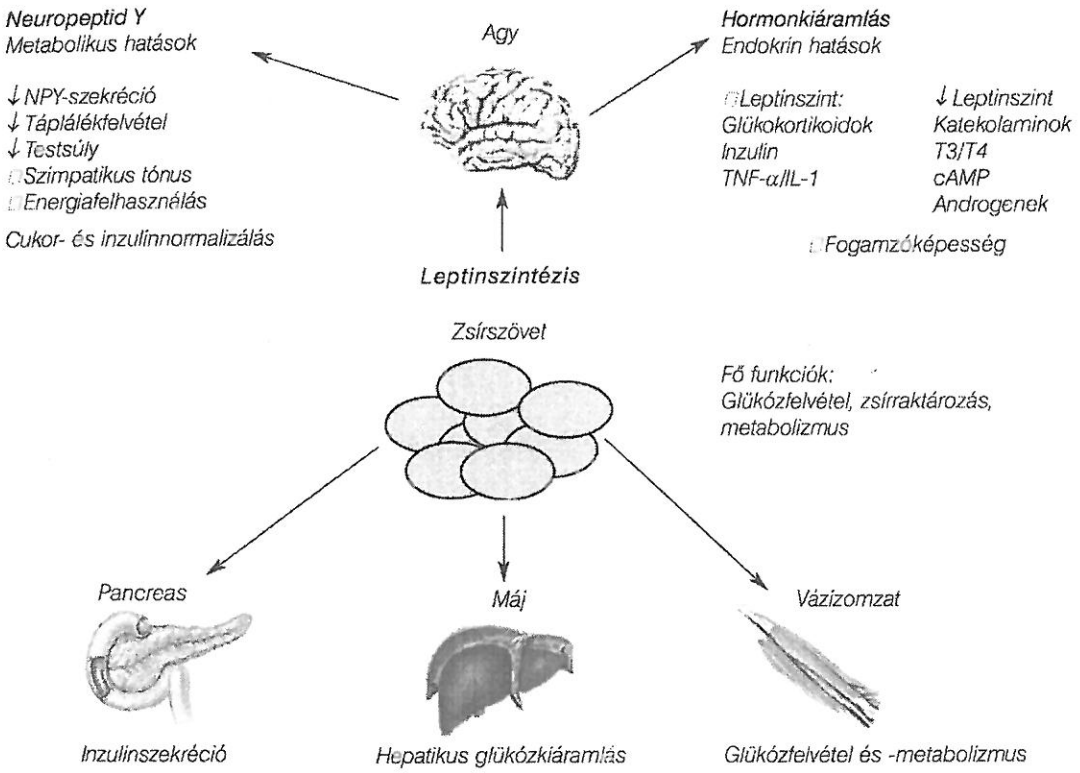
A leptin egy 16 kDa nagyságú polipeptid, ami 164 aminosavból áll és strukturális homologiát mutat a citokinekkel. Elnevezését a görög „leptos" szó után kapta, melynek jelentése vékony. A leptint elsősorban az adipocyták szekretálják, bár a haráncsikolt izomban, a gyomor fundusában, a májban és a placentában is kimutatható leptinszekréció (7). A zsírsejtek leptinprodukciója egyenes arányban van a zsírszövet nagyságával és a tápláltsági állapottal, és túlnyomó része a szubkután zsírszövetből származik (8, 9). A leptinelválasztást számos faktor befolyásolja: az inzulin, a glükokortikoidok, a TNFα, az ösztrogének fokozzák, míg az androgének, a növekedési hormon, a szabad zsírsavak, a β_3-adrenerg aktivitás csökkentik azt (10). A plazmaleptinkoncentráció további fontos befolyásoló tényezője a táplálékbevitel. Éhezéskor a szervezet gyors leptinszintcsökkenéssel reagál. 24 óra alatt a csökkenés 50%-os, 36 óra alatt további 20%-os csökkenés következik be, ezt követően a leptinszint stabilizálódik, illetve követi a táplálékbevitel változásait (11, 12). A környezet hőmérsékletváltozása ugyancsak befolyásolja a leptintermelést. A hideghatás csökkenti, míg melegben fokozódik a leptinelválasztás (13).

A leptin receptorok a citokin receptorok I. családjába tartoznak és mind a KIR-ben, mind a perifériás szövetekben megtalálhatóak, jelezve ezzel a leptin szerteágazó hatásait (14). Számos leptin receptort azonosítottak (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd és Ob-Re) (15). Az Ob-Ra a leptin transzporter, míg az Ob-Re a transzmembrán leptin receptor szolubilis formája. Az Ob-Rb egy nagy receptor, ami intracelluláris szignál doménnel rendelkezik, és nagy koncentrációban kimutatható a hipotalamuszban, ezt a receptort tartják felelősnek a legtöbb leptinhatásért (16). Az Ob-Rb 1162 aminosavból áll, csak ennek a receptornak tisztázott jelátvivő képessége: a keringő leptin átjutva a vér-agy gáton, kapcsolódik az Ob-Rb receptorhoz és aktiválja a JAK-STAT3 útvonalat (17). Az Ob-Rb idegsejtspecifikus ablációja obezitáshoz vezet, jelezve ezzel, hogy a leptin testsúlycsökkentő hatását centrálisan fejti ki (18). Érdekes módon kövér egyéneknél gyakran észlelhető emelkedett leptinszint (19) és ezekben az esetekben leptin adására nem következik be lényeges változás a testsúlyban (20). Újabb kutatások szerint ezt a leptin szignál deszenzitizációja okozza, amit leptin rezisztenciaként említenek. Ez a jelenség két szinten következhet be: egyrészt a vér-agy gáton történő leptin transzport túltelítődése, másrészt a leptin receptor aktivációjának és/vagy jelátvitelének abnormalitásai révén (21). Az Ob-Ra és Ob-Rc receptorok a plexus choroideusban és az agyi kapillárisokban nagy koncentrációban mutathatók ki, ami a vér-agy gáton történő leptintranszportban betöltött szerepükre utal (22), ezt a teóriát mind in vitro (23), mind egereken végzett kísérletek (24) is bizonyítják.

Klinikai jelentőség:

A leptin energia homeosztázisra gyakorolt hatásai jól dokumentáltak. Ezen hatások egy része (elsősorban az energia felvétel és leadás) a hipotalamuszon keresztül, míg mások közvetlenül a perifériás szövetekben, mint máj, izom, pankreasz β-sejtek érvényesül (1. ábra).

1. ábra: A leptin hatásai a hypothalamusra és a perifériás szövetekre (Meier U, Gressner MA. Endocrine regulation of energy metabolism. Clin Chem 2004; 50: 1511-1525.)



I. A hipotalamikus hatásokat a leptin feltehetően a nucleus arcuatus neuronok neuropeptid Y szekréciójának szupressziójával fejti ki. A neuropeptid Y-nak erős étvágyfokozó hatása van, így a leptin étvágycsökkentő. A neuropeptid Y számos hipofízis hormon regulációjában is részt vesz: szupprimálja a növekedési hormon (25) és a gonadotropinok (26) szekrécióját, ugyanakkor stimulálja a hipofízis-mellékvese tengelyt (27).

A leptin neuroendokrin hatását több tanulmány is bizonyítja: leptinhiányos Lep^{ob}/ Lep^{ob} egerekben fokozott hipotalamus-hipofízis-adrenális tengely aktivitást, ugyanakkor szupprimált hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy, illetve gonadalis működést igazoltak. Ugyanilyen kísérletekben leptin adása csökkenti a hiperkortizolinémiát, mivel gátolja a stressz okozta hipotalamikus CRH és az adrenokortikális sejtek kortizol elválasztását. Mind állat, mind humán kísérletekben a leptinhiány okozta csökkent pajzsmirigy hormonszintek leptin

adására normalizálódnak, mivel fokozza a TRH szekréciót (14, 28). Egészséges egerekben a leptin felgyorsítja a pubertást, ugyanakkor leptinhiány esetén adására a gonadotropin szekréció és a reproduktív funkció megtartott marad, ezt humán kísérletben is igazolták (29). Egészséges férfiakon végzett kísérletekben az éhezés okozta leptinhiány megszűntetése leptin adásával a korábban észlelt hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy, illetve gonadalis tengelyben bekövetkező változások elmaradtak (30). További endokrin hatásai: a malnutrició okozta csökkent immunfunkciót normalizálja (31), segíti a hemopoietikus sejtek proliferációját és diffenciációját, az endotél sejtek növekedését, az angiogenezist valamint gyorsítja a sebgyógyulást (10). A csontosodásra is jótékony hatással van, a szteroidok okozta osteoporózissal szembeni védő funkcióját írták le (32).

Nemrég fedezték fel az orexineket (orexin-A és-B, másnéven hypocretin-1 és -2). Kezdetben a hipotalamusz szabályozta táplálékfelvételben tulajdonítottak szerepet nekik, de mind az orexinek, mind receptoraik nagy koncentrációban kimutathatóak az agy azon területein, melyek a kardiovaszkuláris és vegetatív funkciók irányításáért felelősek (33). Bár sem a leptin, sem az orexinek szimpatoexcitatorikus funkciója még nem tisztázott, szoros kapcsolódásuk az obezitáshoz és a hipertóniához felveti, hogy ezek a proteinek lehetnek a KIR-i mediátorok az obezitásban észlelt hipertónia kialakulásában és fenntartásában (34).

II. A leptin direkt perifériás hatása elsősorban a májban, a pankreasz β-sejtjeiben és a harántcsikolt izmokban érvényesül. Lipodisztrófiában szenvedő betegeknél szignifikánsan alacsony leptin szint mérhető, azonban leptin adására a sztearil-CoA deszaturáz-1 gátlásával fokozódik a májban a zsírsavoxidáció, csökken a máj zsírtartalma, javul az inzulinérzékenység, összességében rendeződik a hipometabolikus állapot (35, 36).

Bár korábban a leptint anti-obezitás hormonnak tartották, szerepe elsősorban az, hogy a szervezet megfelelő energiaellátottságát, mintsem energiafeleslegét jelezze. A legfontosabb tényező, ami a keringő leptinkoncentrációt meghatározza, a test zsírtartalma (37). Normál,

rendszeres étkezés mellett a leptinszint a zsírszövet arányát jelzi és azzal exponenciális kapcsolatban áll (38). Ebből adódóan a BMI a legjobb jelzője a keringő leptinszintnek. Bizonyított, hogy a leptin termelődése a szérum inzulin szint változásait követi. Az étkezést követő inzulin szekréciót leptin produkció követi, míg éhezéskor alacsony leptinszint észlelhető (39). Az inzulinnak a zsírsejtek leptinszekréciójában betöltött fontos szerepét ugyancsak bizonyítja, hogy zsír és fruktóz diéta mellett, melyek nem fokozzák az inzulinszekréciót, csökkent leptinprodukció figyelhető meg (40). Nem befolyásolja a bazális leptinszintet az életkor, a bazális vércukorszint, az etnicitás, a diabetes mellitus. Táplálkozási zavarokban, mint anorexia nervosa, bulimia nincs eltérés a szérum leptin koncentrációban, itt is csak a BMI-t tükrözi (41).

A szérum leptin szint cirkadián ingadozást mutat, éjjel 2 óra körüli csúcskoncentrációval, ami ilyenkor 30-100%-al magasabb, mint reggel, vagy kora délután (42). A normál szérum leptin szintek megadásához referencia intarvallumok kellenek, de mivel a test zsírtartalma a fő meghatározó, BMI-re vonatkoztatva kell értékelni azokat (43). Annyi elmondható, hogy nőkben magasabb leptinkoncentrációk mérhetőek, mint férfiakban (44). Míg vékony egyénekben a leptin jelentős része szolubilis leptin receptorhoz kötött formában, addig obezekben szabad formában van jelen. Ha a szabad leptin koncentrációt hasonlítjuk össze obez és vékony egyéneknél, sokkal kifejezettebb hiperleptinémiát észlelünk obezitásban, mintha az összleptinnel végezzük ezt. Rövid éhezést követően a nem obez egyénekben sokkal kifejezettebb a szabad leptin szint csökkenés, mint obezekben (45). A magasabb leptinszintet nemcsak a fokozott termelés, hanem a keringésből történő csökkent elimináció is okozhatja. Állatkísérletes adatok és klinikai megfigyelések egyaránt azt bizonyítják, hogy a leptinelimináció döntően a veséken keresztül történik. A vesében leptinreceptorokat mutattak ki, és kétoldali nefrektómiát követően, vagy krónikus veseelégtelenségben a plazma leptin koncentráció növekedéséről számoltak be. A növekedés

üteme a GFR csökkenésével arányos. Mivel a vizelet gyakorlatilag leptinmentes, bizonyítottnak tekinthető, hogy a filtrált leptin tubuláris reabszorpciót követően a vesében metabolizálódik (46).

Terhes asszonyokban a plazma leptin koncentrációja jelentősen megemelkedik. Highmann és mtsai szerint a leptin szint emelkedés gyorsan, már a terhesség első trimeszterében bekövetkezik, ezt követően további jelentős változás már nem észlelhető (47). Több hasonló felmérés eredményei is arra utalnak, hogy a terhesség első trimeszterében a leptin koncentráció gyors növekedése megelőzi a test zsírtartalom és az anyagcsere változásait, azoktól függetlennek bizonyult. Az anyagcserehatások hiánya alapján feltételezik, hogy a terhességi hiperleptinémia funkcionális leptinrezisztenciával társul, melynek mediálásában a kortizolnak lehet szerepe (48). Ugyanakkor a zsírtömeg és a leptin közötti disszociáció annak bizonyítéka, hogy terhességben a leptintermelésért a zsírszövet mellett egyéb szövetféleségek is felelősek. Számos irodalmi adat hívja fel arra a figyelmet, hogy terhességben a zsírtömegre korrigált hiperleptinémia placentáris eredetű. Ennek közvetett bizonyítéka, hogy 1.) egyenes összefüggés van a placenta súlya és a magzatvíz leptinkoncentrációja között (49) 2.) post partum a leptin szint gyors csökkenése következik be (50) és 3.) Yura és mtsai magasabb leptin koncentrációt mértek a köldökvénában, mint a köldökartériában (51).

Az emberek kis százalékában a test zsírtartalmához viszonyítottan kifejezetten alacsony leptin szint észlelhető, a jövő kutatásainak feladata kideríteni, hogy ez a csoport egy új patológiás entitást, a leptin deficienciát jelenti-e (52). Ismerve, hogy az alacsony leptin szinttel rendelkezők (lipodisztrofia, heterozigota leptin gén mutációk) esetében az exogén leptin adása drámai javulást okoz az inzulin rezisztenciában és hiperlipidémiában, bíztató a leptin terápiás bevezetésének lehetősége különböző metabolikus abnormalitások esetén.

2.2. Adiponektin

Az adiponektint 1995-96-ban 4 különböző kutatócsoport egymástól függetlenül, más-más módszereket alkalmazva írta le, innen erednek különböző elnevezései is, apM1 (adipose most abundant gene transcript1), Acrp30 (adipocyte complement-related proein of 30kDa), adipo Q, és GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa) (53). Az adiponektint jellegzetesen a kiérett adipociták termelik és magas koncentrációban megtalálható a véráramban 500-30000μg/l, ezzel a plazma összfehérje 0,01%-át teszi ki (54). A szubkután zsírszövet nagyobb mértékben termeli, mint a viszcerális (55). A leptinhez hasonlóan nőkben magasabb adiponektin szint észlelhető, mint férfiakban (56).

Az adiponektin egy kb. 30kDa nagyságú polipeptid, ami egy N-terminális kollagénszerű domainből és egy C-terminális globuláris domainből áll. A molekula erős homológiát mutat a VIII.-as és X.-es kollagénfehérjével és a C1q komplement faktorral. Posttranszlációs hidroxilációja és glükolizációja következtében különböző izomérek keletkeznek, melyek trimer majd oligomer struktúrákat alkotnak. Az adiponektin molekuláról proteolízissel leváló globuláris domain (q-adiponektin) is jelentős mértékben megtalálható a keringésben és szintén biológiailag aktív (57).

Két adiponektin receptort azonosítottak, melyek 7 transzmembrán domainból állnak. Az AdipoR1 elsősorban az izomsejteken expresszálódik és nagyobb affinitást mutat a q-adiponektin, mint a teljes molekula iránt. Az AdipoR2 leginkább a májban expresszálódik és közepes affinitással köti mindkét izomért (58).

Az adiponektin a szénhidrát- és zsiranyagcserében, valamint különböző gyulladásos folyamatokban tölt be fontos szerepet. Nem obez, diabéteszes egereknek adott adiponektin injekciót követően az inzulin elválasztás fokozódása nélküli vércukorszint csökkenés alakult ki, ami a molekula inzulin szenzitizáló hatását bizonyítja (59). Állatkísérletek alapján az anyagcserehatásokért elsősorban a q-adiponektin felelős. Egyrészt direkt módon csökkenti a

máj glükóz termelését, másrészt indirekt úton a zsírsavoxidációban résztvevő enzimek CD36, Acyl CoA oxidáz, peroxisoma proliferátor-aktivált receptor γ (PPARγ) termelődésének és aktivitásának regulációjával (60).

Egyértelműen bizonyított a negatív korreláció az obezitás, az inzulin rezisztencia, a 2. típusú diabétesz mellitusz, valamint különböző gyulladásos állapotok és a plazma adiponektin szint között (61). Állatkísérletes adatok szerint a plazma adiponektin szint már a kifejezett obezitás és inzulin rezisztencia kialakulása előtt csökkenni kezd, ami arra utal, hogy a hipoadiponektinémia hozzájárul ezen kórállapotok kialakulásához (62). A kóros kövérség és a 2. típusú diabétesz mellett a kongenitális, vagy HIV infekció okozta lipodisztrófiában is alacsony adiponektin szint mérhető, és adiponektin adására mindegyik állapotban jelentősen javulnak a metabolikus paraméterek. Megfordítva a kérdést, súlycsökkenés vagy inzulin szenzitizáló gyógyszerek hatására bekövetkező javulás az inzulinérzékenységben emelkedő plazma adiponektin szintet von maga után (57).

Génmutációval előidézett PPARγ receptor inaktivált, ezért súlyos 2. típusú diabéteszben szenvedő patkányokban nagyon alacsony adiponektin szint detektálható. Tiazolidok adásával, melyek PPARγ receptor agonisták, jelentős adiponektin szint emelkedés idézhető elő (63, 64). Ugyanez a hatás figyelhető meg humán 2. típusú diabéteszben is (65, 66). Ugyanakkor metformin hatására nem változik az adiponektin termelődés (66), de szulfanylurea kezelés során, ami inzulin szekréciót stimulál, szintén emelkedő adiponektin szint figyelhető meg (67). Ezek alapján felmerül annak a lehetősége, hogy a tiazolidok inzulin rezisztenciát csökkentő hatásának egy része az adiponektin produkció fokozása révén érvényesül (68).

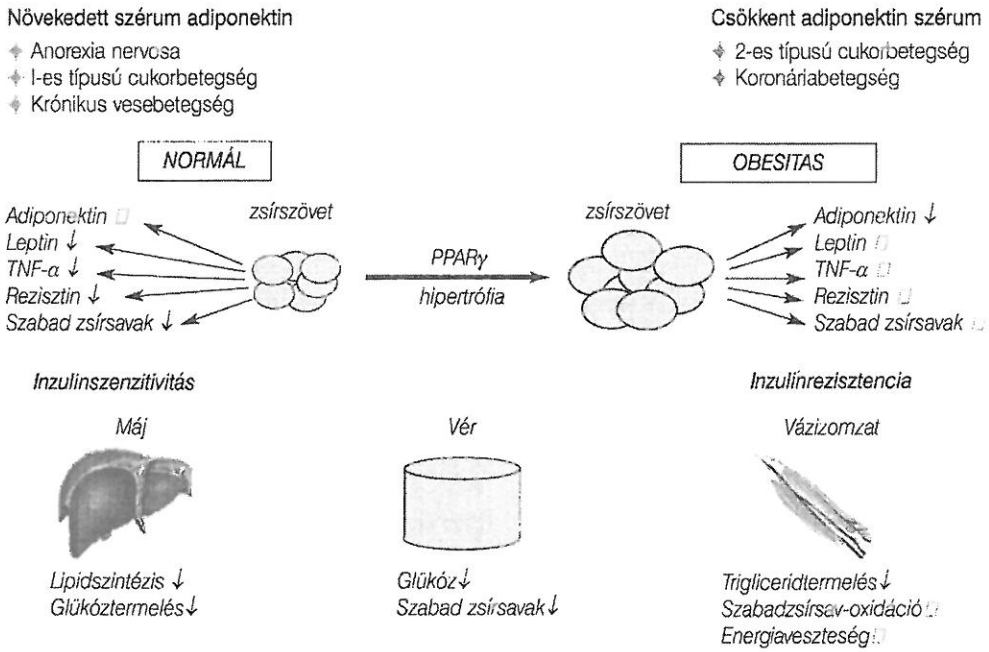
Számos mechanizmus befolyásolja az adiponektin szintézist és szekréciót. A kisméretű zsírsejtek inzulin szenzitizáló hormonokat leptint, adiponektint és más peptideket szekretálnak. Az adipociták hipertrófiája (nagy zsírsejtek) ezen hormonok szekréciójának

csökkenését okozza, ami inzulin rezisztenciához vezet obezitásban. Ezt támasztja alá az a tény, hogy a nagy adipociták inzulinérzékenysége is csökkent, és az adiponektin termelés egyik feltétele az inzulinhatás (69). Ugyancsak ide kapcsolódik, hogy a nők adiponektin szintje magasabb, mint a férfiaké, amit a gynoid és az android típusú zsíreloszlás közötti különbség magyaráz, ugyanis gynoid típusú zsíreloszlás esetén több kisebb zsírsejt található a zsírszövetben (70). Az adiponektin génexpresszióját az inzulin és a IGF-1 fokozzák, ugyanakkor a TNFα, az IL-6, a β-agonisták, a glükokortikoidok és a magas kalóriabevitel csökkentik (71). A testedzés, rendszeres testmozgás csak akkor emeli az adiponektin szintet, ha az testsúlycsökkenéssel is jár (72). RIA és ELISA módszerekkel lehet mérni a keringő adiponektin szintet (73). A plazma adiponektin szint diurnális ingadozást mutat, szintje éjszaka a nappali 20%-a alá csökken (74).

Az adiponektin további jótékony tulajdonsága, hogy antiaterogén és antiinflammatorikus hatással bír. Koronáriabetegségekben szenvedőknél alacsony adiponektin szint mérhető (75). Szívinfarktuson átesett, adiponektin hiányos egereknél a károsodott erek intimájának további vékonyodását figyelték meg, ami adiponektin adásával megállítható volt (76). Az adiponektin képes bejutni az érfalba, gátolja az endotél sejt adhéziós molekulájának expresszióját, megakadályozva ezzel a monociták adhézióját és a további gyulladásos folyamatokat. Továbbá a növekedési faktorok (TGF-β_1) szupressziójával csökkenti a simaizomsejtek migrációját és proliferációját. Ráadásul fokozza az endotel sejt nitrogén monoxid termelését és stimulálja az angiogenezist. Ezeket a hatásokat az inzulinreceptor fokozott foszforilációjával, az AMP protein kináz aktivációjával és a nukleáris faktor κB útvonal modulációjával éri el (57, 58).

Összefoglalva ezen adatok alapján az adiponektin egy egyedülálló zsírszöveti hormon, ami komoly antidiabetikus, antiinflammatorikus és antiaterogén hatásokkal bír (2. ábra).

2. ábra: Az adiponektin hatásai a zsírszövetre és más perifériás szövetekre (Meier U, Gressner MA. Endocrine regulation of energy metabolism. Clin Chem 2004; 50: 1511-1525.)



2.3. Rezisztin

A humán rezisztin egy 12,5 kDa nagyságú fehérje, ami a keringésben dimérként található meg, 2 db 92 aminosavból álló polipeptidet egy diszulfid híd köt össze (77). Először Holcomb és mtsai írták le a géncsaládot és szövetspecifikus megoszlását. Kísérleti asztmás egerek bronchoalveoláris mosófolyadékában magas koncentrációban kimutattak egy fehérjét, amit FIZZ1 (found in inflammatory zone 1) neveztek el. Ugyanez a protein rezisztin-like molekula α néven is ismert (RELMα). Steppan és mtsai (78) egy homológ molekulát azonosítottak vékonybél kripták proliferálódó epitéliumában FIZZ2/RELM β néven. A harmadik homológ molekula FIZZ3 felel meg a zsírszövet specifikus homológnak, és ezt nevezik rezisztinnek. Steppan és mtsai mutatták ki (79), hogy 2. típusú diabétesz mellituszban magas rezisztin szint észlelhető és összefüggést találtak a diabetesz és az obezitás között. Rekombináns rezisztin

adásával egerekben csökkent glükóz toleranciát és inzulinhatást értek el, ugyanakkor anti-rezisztin antitestekkel ezt a hatást fel tudták függeszteni.

Funkció: Amikor a zsírsejtek egyre több zsírmolekulát tárolnak és megnövekednek számos molekulát szekretálnak, melyek megváltoztatják a szervezet inzulinérzékenységét. A szabad zsírsavak, a TNFα inzulin rezisztenciát, míg a leptin inzulin szenzitivitást okoz. Tiazolid gyógyszerek csökkentik az inzulin rezisztenciát és a 2. típusú diabétesz kezelésére használják őket. Ezek a gyógyszerek csökkentik az adipociták rezisztin termelését és antidiabetikus hatásuk egy része feltehetően ezzel a mechanizmussal érvényesül.

Korábbi tanulmányok szerint állatkísérletekben, vagy zsírdiétával előidézett, vagy leptinhiány miatt kialakult kifejezett obezitás magas rezisztin koncentrációval jár. Egereknek adott rezisztin emeli a vércukor és az inzulinszintet, és kivédi az inzulininfúzióra adott hipoglikémiás választ. Továbbá az anti-rezisztin antitestek csökkentik a szérum glükóz szintet és javítják az inzulinérzékenységet obez egerekben (80). Vannak irodalmi adatok, melyek nem erősítik meg ezeket az eredményeket pl.: Way és mtsai (81), Moore és mtsai (82) és Le Lay és mtsai (83) alacsonyabb rezisztin mRNS szinteket találtak obez és metabolikus szindrómában szenvedő egereknél.

A rezisztin fiziológiás szerepe emberben egyelőre ismeretlen. Mivel a humán rezisztin nem teljesen homológ az egér rezisztinjével, feltehetően más a fiziológiás szerepe is. Izolált humán adipocitákban a rezisztin mRNS expresszió nagyon alacsony, és nem korrelál az obezitással és inzulin rezisztenciával, így nem teljesen világos az inzulinrezisztenciában betöltött szerepe. Ezt támasztja alá, hogy humán vonatkozásban nincs összefüggés a testsúly, a kövérség, az inzulinrezisztencia és a rezisztin mRNS koncentráció között (84).

Újabb kutatások szerint az emberi zsírszövetben, ellentétben a patkányokéval, elsősorban a preadipociták termelik a rezisztint, míg a kiérett zsírsejtek alig, ami szintén alátámasztja, hogy különböző fajokban más lehet a rezisztin fiziológiás funkciója (85). Az emberi plazma

rezisztin koncentrációja 1-50μg/l. Súlyos gyulladásos megbetegedésben szenvedő embereknél pozitív korrelációt találtak a rezisztin koncentráció és a gyulladásos laborjelek között. Ezeknél a betegeknél szignifikánsan magasabb rezisztin érték volt mérhető, mint egészséges vagy 2. típusú diabéteszben szenvedő egyéneknél. Ez arra utalhat, hogy a gyulladásos citokineknek direkt hatásuk van a rezisztin termelésre. Ugyanakkor 2. típusú diabéteszben nem mutatható ki összefüggés a rezisztin szint és az egyéni jellemzők (BMI, leptin szint, inzulinszenzitivitás) között. A 2. típusú diabéteszben szenvedők rezisztin szintje nem különbözik az átlag populációétól (86).

Összefoglalva, a rezisztin szerepe a humán obezitásban és inzulin rezisztenciában ellentmondásos. Magasabb a rezisztin szint obez mint vékony egyénekben, és szignifikáns összefüggés van a rezisztin szint és a BMI között. A BMI szignifikáns jelzője az inzulin rezisztenciának, míg a BMI-re vonatkoztatott rezisztin szint nem (87).

2.4. Adipszin és ASP (acylation stimulating protein)

1987-ben azonosítottak egy proteint, amit a zsírszövet termel, és produkciója jelentősen csökkent obez patkányokban, ezért adipszinnek nevezték el (88). Az adipszin más néven komplement faktor D, valamint a komplement faktor B szükségesek azokhoz a biokémiai folyamatokhoz, melyek során a komplement faktor C-ből ASP képződik. Az ASP mind a lipid, mind a szénhidrát anyagcserére hatással van (89). Újabb humán tanulmányok alapján a szérum adipszin és ASP szint pozitív összefüggést mutat az obezitás mértékével, az inzulin rezisztenciával, a diszlipidémiával és a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel (89).

Az ASP fokozza a zsírszöveti zsírsavfelvételt, mivel aktiválja a lipoprotein lipázt, elősegíti a triglicerid szintézist a diacilglicerol aciltranszferáz működésének fokozásával, ugyanakkor csökkenti a lipolízist és a nem észterifikált szabad zsírsavak zsírszöveti kibocsátását (89).

Az ASP a zsírsejtek glükóz felvételét is elősegíti, mivel fokozza a glükóz transzporterek transzlációját, valamint serkenti a pankreasz β-sejtjeinek inzulin elválasztását. Nem meglepő, hogy obligát ASP hiányos egereknél elhúzódó posztprandiális triglicerid clearence figyelhető meg. Ennek ellenére ezeknél az egereknél alacsonyabb testsúly- és zsírtömeg, és jobb inzulin érzékenység tapasztalható. Ez a metabolikus hatás a májban és a haráncsikolt izomban bekövetkező fokozott zsírsavoxidációval magyarázható (90). Nemrég egy G protein asszociált C5L2 elnevezésű ASP receptort azonosítottak az adipocitákon (91). Ezek az ismeretek egyértelműen alátámasztják, hogy az ASP is egy endokrin zsírszöveti hormon, melynek jelentős metabolikus hatásai vannak.

2.5. Ghrelin

Bár a ghrelin nem zsírszöveti hormon, élettani hatásai olyan szorosan kapcsolódnak az adipokinekhez, hogy gyakran együtt említik azokkal.

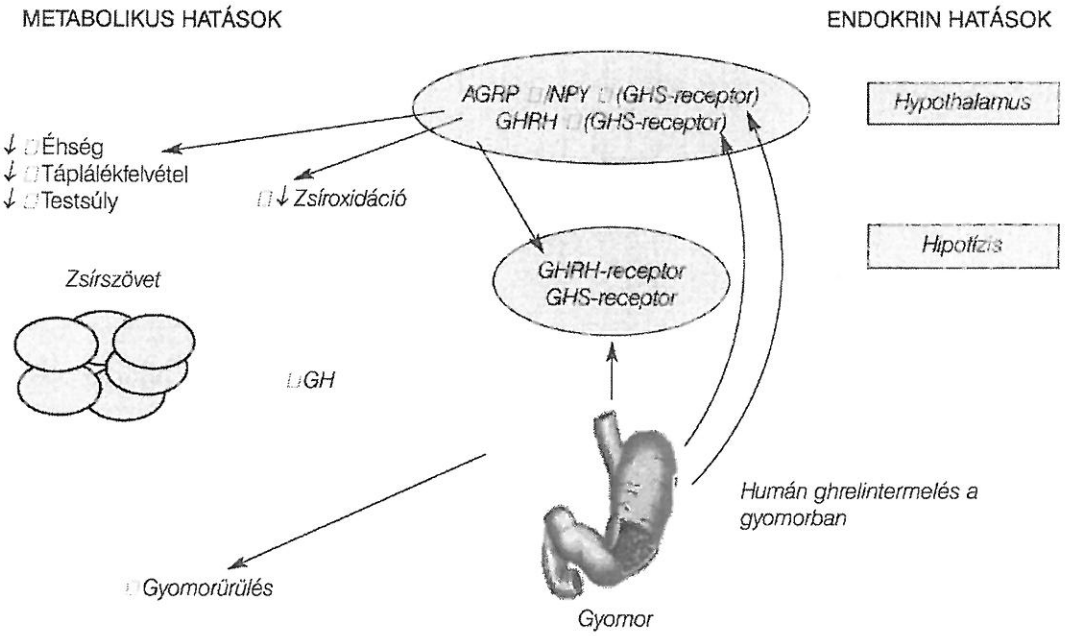
A ghrelint eddig egy olyan peptid hormonként ismerték, ami a hipofízisben fokozza a növekedési hormon (GH) elválasztást, de ma már tudjuk, hogy jelentős hatásai vannak az étvágy és az energiaháztartás változásaira is.

A ghrelin preprohormonként szintetizálódik és proteolízisek eredményeként alakul ki a 3,3 kDa-os 28 aminosavból álló peptid (92). Szintézise elsősorban a gyomor fundusának epiteliális sejtjeiben történik, csak csekély mértékben termelődik a placentában, vesében, hipofízisben és hipotalamuszban. A ghrelin receptor létezéséről már a ghrelin felfedezése előtt tudtak. A hipofízis bizonyos sejtreceptorainak aktiválódása jelentős GH szekréciót okozott, ezért ezeket a receptorokat GH szekréciós receptoroknak nevezték el (GHS-R). Először 1999-

ben említették a GHS-R természetes ligandjaként a ghrelint, melynek neve innen ered, „ghre" növekedést jelentve (grow). Ghrelin receptorokat az adenohipofízis GH-t szekretáló sejtjein kívül a hipotalamuszban, a szívizomban és a zsírszövetben is azonosítottak (93).

Funkció: A ghrelin felfedezése jelentősen hozzájárult a GH szekréció szabályozásának pontosabb megértéséhez (3. ábra).

3. ábra: A ghrelin zsírszövetre és KIR-re kifejtett hatásai (Meier U, Gressner MA. Endocrine regulation of energy metabolism. Clin Chem 2004; 50: 1511–1525.)



A gyomorban termelődő ghrelin mind a hipotalamusz nucleus arcuatusában, mind a hipofízisben megtalálható GHS-R receptorokat aktiválja, melynek következménye GH elválasztás (94). Ugyanakkor a nucleus arcuatusban található receptorok izgalma neuropeptid-Y (NPY) szekréciót okoz, ami étkezésre ösztönöz (95). A ghrelin azonban jóval több, mint GH receptor ligand. Fokozza a zsírlerakódást, mivel csökkenti a zsírsavoxidációt, fokozza a gyomor motilitását és ürülését, feltehetően lokális és centrális hatásokon keresztül (96). Mind humán, mind állatkísérletek alapján étvágyfokozó hatása révén jelentős szerepe van az energiaforgalomban (97). Bár korábban már számos más, a táplálékfelvétellel kapcsolatba

hozható peptidet azonosítottak az agyban (NPY, AGRP, melanin-concentrating hormone), a ghrelin az első olyan hormon, ami közvetlenül a gyomorból szállítja az éhség és evés stimulusát a KIR-be. Emberekben a plazma ghrelin koncentráció étkezések előtt megkétszereződik, míg evést követően 1 órával jelentősen csökken. Energiahiányos állapotokban, (pl.: anorexia nervosa, tumoros anorexia, alacsony kalóriájú diéta) magas ghrelin koncentrációk mérhetőek, ide tartozik a Prader-Willi szindróma, a leggyakoribb obezitással járó szindróma is (98). Obez egyénekben a ghrelin koncentráció alacsony, amit a magas energiabevitel magyaráz, ugyanakkor kövérek testsúlycsökkenésekor a ghrelin szérumszintje jelentősen nő. Érdekes, hogy bár fogyókúrázó emberekben a ghrelin koncentráció magas, a kifejezett obezitás miatt végzett gyomor bypass műtéteket követően csökken a ghrelin szintje, ami arra utal, hogy a gyomor méretének, egységének fontos szerepe van a ghrelintermelésben (99).

Az emberi plazma ghrelin koncentrációja 10-2000 ng/l között változhat. RIA és ELISA módszerekkel lehet mérni a keringő ghrelin szintet (73). Mivel túlzott energiabevitel esetén alacsony, míg energiahiányos állapotban magas a ghrelin szint, a ghrelin a tápláltsági állapot jó indikátorának tekinthető (100).

Anorexia nervosában szenvedő betegeknél magas ghrelin és GH, ugyanakkor alacsony IGF-1 szintet lehet detektálni. Feltehetően a magas ghrelin szint, mint az energiahiány szignálja IGF-1 hiányában a GH hatás elmaradását, vagy GH rezisztenciát okoz. Ezzel lehet összefüggésben az a tény, hogy gyermek és pubertás korban alacsonyabb ghrelin szintek mérhetőek. Az alacsonyabb ghrelin szint, az IGF-1-el és IGF-binding protein-1-el való kapcsolata alapján hozzájárulhat a pubertásban észlelt növekedési akcelerációhoz (101). Diabéteszes gyermekekben szintén alacsonyabb ghrelin szint mérhető, ami egy defenzív mechanizmus lehet a hiperglikémia kialakulásával szemben (102).

A ghrelin további funkcióinak vizsgálata segíthet különböző betegségek, elsősorban táplálkozási zavarok, műtéteket követő katabolikus állapotok kezelésében. Elméletileg neuroendokrin tumorok markerévé is válhat (103).

2.6. TNFα (tumor nekrózis faktor alfa)

A TNFα-t először, mint endotoxin hatásra termelődő faktort írták le, ami a tumorokban nekrózist okoz, innen kapta nevét. Később kiderült, hogy megegyezik a cachexinnel, mely a makrofágok által in vitro termelt fehérje (104). A TNFα egy 26 kDa transzmembrán protein, melynek biológiailag aktív formája egy 17 kDa-os fehérje, ami hatásait I-es és II-es típusú TNFα receptorokon fejti ki. A TNFα-t az adipociták expresszálják. A TNFα expresszió a szubkután zsírszövetben kifejezettebb, mint a viszcerálisban, de ez a test összzsírtartalmától és zsíreloszlásától is függ (9, 14). Az adipociták TNFα receptorokat is expresszálnak, mind membránhoz kötött, mind szolubilis formában (104).

A TNFα in vivo cachexiát okozó képességének kiterjedt vizsgálata eredményezte, hogy egyre nagyobb ismeretanyag halmozódott fel az energia homeosztázisban, elsősorban obezitásban és inzulin rezisztenciában betöltött szerepével kapcsolatban. Mind állatkísérletes, mind humán vonatkozásban a zsírszövet TNFα termelése pozitív összefüggést mutat az adipozitás és az inzulin rezisztencia mértékével (105). TNFα tartós adásakor mind in vitro, mind in vivo inzulin rezisztencia alakul ki. Szolubilis TNFα receptorokat neutralizáló antitestek adása kövér patkányokban javítja az inzulin érzékenységet, ugyanez a megfigyelés humán vonatkozásban nem igazolódott (104). Szintén obez patkányokon végzett kísérletekben a TNFα, vagy receptorainak célzott géndeléciója szignifikánsan jobb inzulinszenzitivitást és nem észterifikált zsírsav (NEFA) szintet eredményezett (106).

A TNFα számos anyagcsere hatását írták le:

1. A zsírszövetben és a májban befolyásolja több gén expresszióját: a zsírszövetben elnyomja azon gének expresszióját, melyek a glükóz és a NEFA-k sejtszintű felvételében, tárolásában, valamint az adipo- és lipogenezisben játszanak szerepet, továbbá megváltoztatja több adipokin termelődését, pl.: adiponektin, IL-6. A májban gátolja a glükózanyagcserében és zsírsavoxidációban résztvevő gének aktiválódását, ugyanakkor fokozza a de novo koleszterin és zsírsavszintézis génjeinek működését (107).

2. Csökkenti az inzulin hatását: ezt egyrészt direkt módon, a szerin kináz aktiválásával éri el, ami az inzulin receptorok foszforilációjával inaktiválja azokat (108), másrészt indirekt módon a szérum NEFA szint emelésével is, melyek több szövetben inzulin rezisztenciát okoznak (104). Ezen adatok alapján a TNFα direkt endokrin hatása még nem meggyőző, inkább indirekt hatásai, melyeket autokrin, illetve parakrin módon ér el a NEFA-kon és más zsírszöveti hormonokon keresztül.

2.7. IL-6 (interleukin 6)

Az IL-6 több méretben 22-27 kDa, és többszörösen glikolizált formában van jelen a keringésben. Az IL-6 receptor két típusa, egy 80 kDa-os membránhoz kötött, és egy 50 kDa-os szolubilis receptor ismert, melyek homológiát mutatnak a leptin receptorral. Az IL-6 szignáljához a ligand-receptor kötődésen kívül két qp130 transzmembrán proteinre is szükség van. Az adipociták mind IL-6-ot, mind IL-6 receptort expresszálnak. Az IL-6 szekréció 2-3-szor kifejezettebb a viszcerális, mint a szubkután zsírszövetben (9). A keringésben mérhető IL-6 mennyiség 1/3-a származik a zsírszövetből, ami pozitív összefüggésben van az obezitás és az inzulin rezisztencia mértékével. Obezitásban és 2. típusú diabétesz mellituszban az IL-6 szint prediktív faktornak tekinthető kardiovaszkuláris megbetegedések szempontjából. A testsúly, illetve a zsírszövet csökkenésekor mind expressziója, mind szérumszintje ezekkel

arányosan csökken. IL-6 adásakor hiperlipidémia, hiperglikémia és inzulin rezisztencia alakul ki mind állat-, mind humán kísérletekben. További fiziológiás hatásai: gátolja az adipogenezist és az adiponektin szekréciót (109), csökkenti a leptin és az inzulin-szignál hatékonyságát (110). A KIR-ben mérhető IL-6 koncentráció negatív összefüggést mutat a test zsírtartalmával, ami arra utalhat, hogy kifejezett obezitásban az emelkedett szérum IL-6 szint ellenére centrális IL-6 hiány van. Ezt támasztja alá, hogy állatkísérletekben centrálisan adott IL-6 testsúlycsökkenést okoz, ugyanakkor genetikailag manipulált, IL-6-ot túltermelő egerek súlyfejlődése elmaradott, zsírszövete csökkent (111). IL-6 hiányos egerekben súlyos elhízás alakul ki, ami IL-6 adásával visszafordítható (112). Összefoglalva, az IL-6 zsírszöveti hormonnak tekinthető, melynek az energia homeosztázis szempontjából egymástól eltérő hatásai vannak a KIR-ben és a perifériás szövetekben.

2.8. RAS (renin angiotenzin aldoszteron rendszer)

A RAS számos proteinje is termelődik a zsírszövetben, ezek közé tartozik a renin, angiotenziogén (AGT), angiotenzin I., angiotenzin II., angiotenzin receptor 1 (AT1) és 2 (AT2), angiotenzin konvertáló enzim (ACE), és más proteázok, melyek angiotenzin II. előállítására képesek (kimáz, catepszin D és G, tonin) (112). Az AGT, az ACE és az AT1 expressziója kifejezettebb a viszcerális, mint a szubkután zsírszövetben (113).

Az angitenzin II.-nek számos jól ismert hatása van, mint például fokozza az értónust, az aldoszteron szekréciót, a Na és víz reabszorpciót, ezek mindegyike hozzájárul a vérnyomás szabályozásához. Ebből adódóan, a RAS és a zsírszövet a lehetséges kapocs az obezitás és a hipertónia között. A plazma AGT, renin és ACE aktivitás és az AGT zsírszöveti expressziója pozitívan korrelál az obezitás mértékével. A zsírszöveti AGT expresszió éhezéskor csökken,

ezt követő táplálékbevitel hatására fokozódik, és mindezt vérnyomásbeli változások is kísérik. Állatkísérletes eredmények alapján a RAS gátlásakor - vagy ACE gátlóval, vagy AT1 receptor antagonistával – csökken a testsúly és javul az inzulinérzékenység (113). Humán tekintetben is számos randomizált, nagy tanulmány bizonyította, hogy az ACE gátlók csökkentik a 2. típusú diabétesz mellitusz incidenciáját, ugyanakkor az ACE gátlók direkt hatását az inzulin szenzitivitásra csak kevés tanulmány említi (114). A RAS hatással van a zsírszövet differenciálódására, adipogenezis során fokozott AGT és angiotenzin II. aktivitás mérhető, az angitenzin II. segíti az adipociták növekedését és differenciálódását a prosztaglandin szintézis fokozása révén, ugyanakkor az érett zsírsejtekből származó angiotenzin II. gátolja a preadipociták további fejlődését. Az angiotenzin II. a zsírszövetben nem csak az adipocitákhoz, hanem stromovaszkuláris sejtekhez és idegvégződések receptoraihoz is kötődik, így a RAS közvetítésével a KIR és a változó vérátáramlás is hatással van a zsírszövet működésére (113).

Az angiotenzin II. gátolja a lipolízist, fokozza a lipogenezist, csökkenti az inzulin dependens glükózfelvételt, és a májban fokozza a glikoneogenezist és glikogenolízist (113). Továbbá a zsírszöveti angitenzin II. parakrin módon befolyásolja más zsírszöveti hormonok prosztaciklin, PAI-1, leptin expresszióját (115).

Állatkísérletekben bizonyítottnak látszik a zsírszövet és a RAS oki szerepe az obezitáshoz társuló hipertóniában. Angiotenzinogén hiányos mutáns egerekben csökkent a zsírszövet mennyisége, ugyanakkor a vérnyomás is, míg az AGT-t „over expresszáló" mutánsok kövérek és hipertóniásak.

Ezen adatok alapján a zsírszövetből származó RAS komponensek fontos autokrin, parakrin és endokrin szereppel bírnak az obezitás, inzulinrezisztencia és hipertónia patogenezisében.

2.9. MCP-1 (makrofág és monocita kemotaktikus protein-1)

Obezitásban a zsírszövet fokozott makrofág infiltrációja figyelhető meg (116). Az aktivált makrofágok által termelt gyulladásos faktorok, beleértve a TNFα-t és az IL-6-ot, hozzájárulnak az inzulin rezisztencia kialakulásához. Az MCP-1 egy olyan kemokin, ami a zsírszövetben expresszálódik és szekretálódik, és a monocitákat vonzza a gyulladásos területekre. Bár az MCP-1 sejtszintű expressziója nem teljesen tisztázott, az adipocitáknak mindenképpen szerepet tulajdonítanak ebben (116). Obez patkányokban egyrészt fokozott zsírszöveti MCP-1 expresszió, másrészt emelkedett szérum MCP-1 szint figyelhető meg, ami arra utal, hogy az MCP-1 mediálta zsírszöveti makrofág infiltráció hozzájárulhat az elhízásban és inzulin rezisztenciában észlelhető metabolikus eltérésekhez (117). Elhízott patkányokban az emelkedett MCP-1 szint magasabb monocita számmal is jár (118). Az MCP-1 mind endokrin, mind parakrin hatással is bír. In vitro adipocita kultúrához adott MCP-1 inzulin rezisztenciát okoz, mivel csökkenti az inzulin indukálta inzulin receptor tirozin foszforilációját, így csökkentve a sejtek inzulin függő glükózfelvételét. Továbbá gátolja a zsírsejtek növekedését és differenciálódását (117). Egérkísérletekben a perifériásan adott MCP-1 monocitaszám emelkedést, a monociták kollaterális artériákban történő akkumulációját, és fokozott neointima képzést okozott, ami endokrin hatását támogatja, ugyanakkor felveti szerepét az ateroszklerózis folyamatában (119).

2.10. PAI-1 (plazminogén aktivátor inhibitor-1)

Számos, a hemosztázisban és fibrinolízisben résztvevő protein, beleértve a szöveti faktort és a PAI-1-et, termelődik a zsírszövetben (120). A PAI-1 a szerin proteáz család tagja és a fibrinolízis elsődleges inhibitora, mivel mind az urokináz, mind a szöveti típusú plazminogén aktivátort gátolja. A PAI-1 számos más biológiai folyamatban is részt vesz, így az angiogenezisben és aterogenezisben is. A PAI-1-t elsősorban a viszcerális zsírszövet sejtjei termelik (9).

Kóros elhízásban és inzulin rezisztenciában emelkedett plazma PAI-1 szint mérhető, ez pozitívan korrelál a metabolikus szindróma jelenségeivel, és prediktív faktorként tekinthető 2. típusú diabétesz és kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulása szempontjából (120). A plazma PAI-1 szintje egyértelműen összefügg a viszcerális adipozitással, ugyanakkor független az inzulinérzékenységtől és a test teljes zsírtartalmától (9,120). A súlycsökkenés illetve a thiazolid vagy metformin kezelés következtében javuló inzulinérzékenység szignifikánsan csökkenti a keringő PAI-1 szintet (120). PAI-1 hiányos kísérleti egerek testsúlya kevésbé gyarapszik magas zsírtartalmú diéta mellett, magasabb az energialeadásuk és jobb az inzulinérzékenységük (121). Ugyanez figyelhető meg leptinhiányos Lep^{ob}/ Lep^{ob} obez egerekben, ha PAI-1 géndeléciót idéznek elő (122). Mindezek alapján a PAI-1 szerepet játszik az obezitás és inzulinrezisztencia kialakulásában, és kapcsolatot jelenthet a kóros elhízás és a kardiovaszkuláris betegségek kialakulása között.

2.11. Apelin

Az apelin egy 77 aminosavból álló prekurzor molekulából képződik. A fiziológiailag aktív forma 36 aminosavból áll (124). Ez az adipokin elsősorban a kardiovaszkuláris funkciókra, és a szervezet folyadékháztartására van hatással, mivel fokozza a myocardium kontraktilitását és csökkenti a vérnyomást (125). Az adiponektinhez hasonlóan ennek a peptidnek is vannak jótékony metabolikus hatásai. Patkányoknak adott apelin hatására vérnyomáscsökkenés volt megfigyelhető, mely hátterében az apelin mediált nitrogén monoxid szintetáz foszforilációja, következményes aktivációja áll (126). Ismert, hogy az apelin szekréció fokozott a magas zsírtartalmú diétával táplált állatokban, valamint az, hogy szekrécióját az inzulin szabályozza, mivel diabéteszes egerekben alacsony apelin koncentráció mérhető (127). Számos tanulmány említi a peptid leptinszerű, táplálékfelvételt stimuláló tulajdonságát, míg mások ellentétes, anorektikus hatásról számolnak be (128).

2.12. Visfatin

A visfatin egy 52 kDa nagyságú protein, amit először perifériás limfociták cirkuláris DNS-e alapján azonosítottak, ezért kezdetben pre-B sejt kolónia erősítő faktornak neveztek el (129). Később azért kapta a visfatin nevet, mert sokkal nagyobb mértékben termelődik a viszcerális, mint a szubkután zsírszövetben, ebből adódóan szérum szintje pozitív összefüggésben van a viszcerális zsírszövet mennyiségével (130). Sokáig úgy gondolták, hogy ennek az adipokinnek inzulinszerű hatása van, és a perifériás szövetek glükózfelvételét fokozza (131). Valódi funkciója nemrég került leírásra. Mai tudásunk szerint, a visfatin a nikotinamid foszforiboziltranszferáz (Nampt) enzim extracelluláris formája. Ez az enzim szükséges a NAD bioszintéziséhez, ami pedig alapvető feltétele a β-sejtek glükóz stimulálta inzulin elválasztásának (132, 133). Bizonyított, hogy kövér emberekben a szérum visfatin

szint magasabb, mint vékonyakban (134), és a BMI csökkenését szignifikáns visfatin szint csökkenés kíséri (135).

2.13. Szubkután vs. Viszcerális zsírszövet

A test megnövekedett zsírtartalma, az obezitás mértéke számos megbetegedés szempontjából fokozott veszélyt jelent, és ebből a szempontból különbség figyelhető meg a szubkután és a viszcerális zsírlerakódás között. Ennek a megfigyelésnek feltehetően a különböző lokalizációjú zsírszövet eltérő endokrin funkciója az oka. A viszcerális zsírszövetből a hormonok a portális keringésbe kerülnek, ahonnan közvetlenül a májba jutnak, míg a szubkután zsírszövet a szisztémás keringésbe szekretálja adipokinjeit. Ebből adódóan az előbbinek nagyobb hatása van a máj anyagcserefolyamataira. Különbség figyelhető meg a kétféle zsírszövet adipokin expressziójában és szekréciójában is. Az IL-6, a PAI-1 a viszcerális, míg a leptin, az adiponektin inkább a szubkután zsírszövetben termelődik. Különbség figyelhető meg a receptorok expressziójában is, ami az afferens jelek szempontjából fontos. AT1, β_3-adrenerg, glükokortikoid és androgén receptorok nagyobb számban vannak a viszcerális zsírszövetben. Ezen eltérések pontos magyarázata nem ismert, de felvetik, hogy a zsírszövet nemcsak egy endokrin szerv, hanem lokalizációjából adódóan több különböző, de hasonló endokrin szerv csoportja.

2.14. Összefoglalás

Számos adiponkint azonosítottak már, mégis éppen azoknak a peptideknek, melyek felépítése, funkciója viszonylag jól meghatározható, mint pl.: leptin, a fiziológiás hatásainak további, pontosabb megismerése szükséges. A zsírszövetben expresszálódó gének 40%-a még ismeretlen, és ezek 20-30%-a feltehetően peptideket kódol (123). Mindegyik adipokin

termelődésére hatással van a tápláltsági állapot, a tápanyagfelvétel, az éhezés, a testsúlyváltozás. Éppen ezért, ezek funkciójának precízebb megismerése, illetve újabb adipokinek felfedezése nagy segítséget jelenthet a táplálkozási zavarok, az obezitás, a diszlipidémia, az inzulin rezisztencia és a hipertónia kezelésében.

3. A szérum ghrelin, inzulin és adipokin szintek változásai akut hepatitiszben

3.1. Bevezetés

Az előző fejezetben részletesen ismertetett, fiziológiai és patofiziológiai hatásaik és változásaik alapján az adipokinek a különböző anyagcsere változások, valamint a gyulladásos folyamatok aktív biomarkereinek tekinthetőek.

A vírusos hepatitiszt, mind az akut májelégtelenség, mind a májcirrhozis egyik vezető etiológiai faktorának tartják. Májelégtelenségben csökkent fehérje szintézis, valamint fokozott fehérje degradáció együttesen megfigyelhető, melyekhez, ha csökkent táplálékfelvétel is társul, súlyos protein-energia malnutrició alakulhat ki, ami jelentősen gátolja a máj funkcionális regenerációját (136).

Krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél gyakran csökkent táplálékfelvétel, alultápláltság figyelhető meg, melynek kialakulásában a leptinnek jelentős szerepet tulajdonítanak (137). Bár van néhány irodalmi adat az adipokinek változásairól májcirrhozisban szenvedő felnőtt betegek esetében (138, 139, 140, 141, 142), de klinikai felmérésünk idején, nem találtunk nemzetközi irodalmi közlést, a zsírszöveti hormonok szérumszintjeinek változásairól akut májbetegségben, legkevésbé gyermekkorban.
Munkacsoportunk célkitűzése ezért az volt, hogy akut vírusos hepatitiszben szenvedő gyermekeknél a zsírszöveti hormonok, valamint az inzulin és a ghrelin változásait vizsgáljuk.

3.2. Betegek és módszerek

3.2.1. Betegek

A klinikai vizsgálatba 25 akut vírusos hepatitiszben szenvedő, gyermekkorú beteget vontunk be. Az akut vírusos májgyulladás diagnózisa a fizikális leleten (hepatomegalia, sárgaság, stb.), a vérbiokémiai eredményeken, valamint az akut hepatotróp vírusfertőzést igazoló szerológiai eredményeken alapult. A betegek életkora 2,2 és 17,2 év között volt (átlegéletkor : 10,4 év), 10 beteg volt fiú és 15 beteg volt leány. Az átlagos testtömeg index (BMI) 17,66±4,94 volt. A statisztikai értékelésekhez kor- és nem-specifikus BMI percentilis értékeket használtunk. A kórházi felvételt megelőző -a hányás, hasmenés, étvágytalanság miatt kialakult- éhezési időszak 2-7 nap volt, átlagosan 4,16 nap. A betegség etiológiáját illetően 20 esetben (80%) Hepatitis A vírus (HAV), 5 esetben (20%) Epstein-Barr vírus infekció igazolódott. A két különböző etiológiájú hepatitiszes csoport adatait együttesen elemeztük, mivel külön értékelve azokat, nem találtunk sem laboratóriumi, sem antropometriai különbséget közöttük.

3.2.2. Laboratóriumi vizsgálatok és módszerek

A mintagyűjtés szérum adiponektin, leptin, rezisztin, ghrelin és inzulin meghatározásra éhgyomri állapotban, reggel 8.00-9.00 óra között történt, és a mintákat az analízisek elvégzéséig -20C°-on tároltuk. Az első vérmintákat a kórházi felvételt követő nap reggelén, a kontroll mintákat a gyógyulást követően 2 hónappal gyűjtöttük. A gyógyulás időpontját a májfunkciós értékek teljes normalizálódásában állapítottuk meg. A vérvételi időpontokban májfunkciós értékek meghatározására is történt mintavétel.

A szérum bilirubin, glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT), glutamát-piruvát transzamináz (GPT), gamma-glutamil transzferáz (γGT), alkalikus foszfatáz (ALP), összfehérje és albumin meghatározása rutin laboratóriumi módszerekkel történt. A szérum ghrelin mérését radioimmunoassay (RIA) módszerrel (a kit típusa Mediagnost, Reutlingen, Germany), míg a leptin, adiponektin, rezisztin és inzulin meghatározását enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) segítségével végeztük (a kit típusa Mediagnost, Reutlingen, Germany).

Az Epstein-Barr vírus infekciót Trinity Biotech Captia Epstein-Barr Virus Viral Capsid Antigen (VCA) IgM és IgG kitek segítségével verifikáltuk, míg a Hepatitisz A fertőzést anti-Hepatitis A virus IgM antibodies detecting enzyme-immunoassay (EIA) kittel igazoltuk (Dia. Pro, Diagnostic Bioprobes, Italy).

A statisztikai számításokhoz Wilcoxon matched pairs tesztet és lineáris regressziós analízist használtunk. A statisztikai szignifikanciát $p<0,05$ értékben állapítottuk meg. A vizsgálatok az etikai bizottság engedélyével zajlottak.

3.3. Eredmények

A vizsgált betegek klinikai és laboratóriumi eredményeit az 3/1. és 3/2. táblázatokban tüntettük fel.

3/1. táblázat: A betegek klinikai adatai

Betegszám (n)	n=25
Nemi megoszlás (fiú/lány)	10/15
Életkor (év)	2,2-17,2 (átlag:10,4)
Átlagos BMI (kg/m^2)	17,66±4,94
Átlagos kor-, és nemspecifikus BMI percentilis	35,84±3,72
Éhezési időszak (nap)	2-7 (átlag: 4,16)
Kórokozó	HAV: 20 (80%), EBV: 5 (20%)
Láz	24/25 (96%)
Hasi fájdalom	19/25 (76%)
Étvágytalanság	25/25 (100%)
Hányás	20/25 (80%)
Hasmenés	17/25 (68%)
Sárgaság	13/25 (52%)
Hepatomegália	21/25 (84%)
Splenomegália	14/25 (56%)

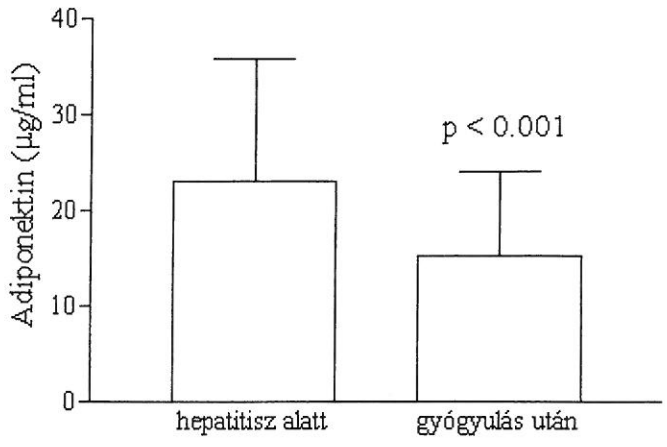
BMI: body mass index, HAV: hepatitisz A vírus, EBV: Epstein-Barr vírus.

3/2. táblázat: A betegek biokémiai eredményei a hepatitisz alatt és a gyógyulás után

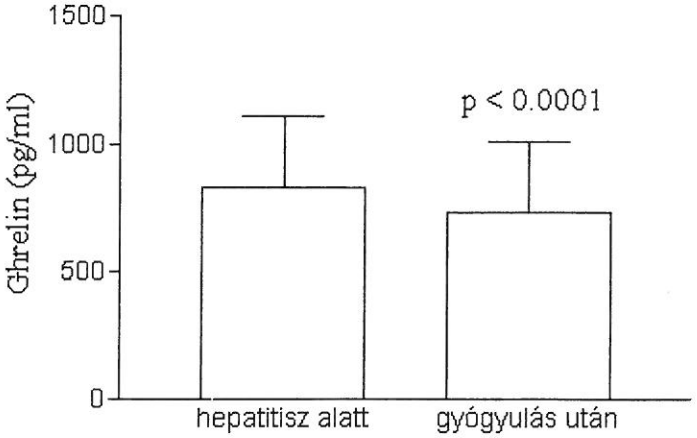
	Hepatitisz alatt	**Gyógyulás után**	**p érték**
Szérum bilirubin (μmol/L)	66,6±126,23	7,3±5,25	p<0,0001
GOT (IU/L)	1127,6±920,65	40,1±22,14	p<0,0001
GPT (IU/L)	1445,2±1038,35	33,6±25,95	p<0,0001
Ghrelin (pg/mL)	831,4±276,44	736,2±274,91	p<0,0001
Adiponektin (μg/ml)	22,91±12,93	15,16±8,81	p<0,001
Leptin (ng/ml)	2,25±2,08	3,1±4,24	p=0,269
Rezisztin (ng/ml)	3,52±1,96	3,31±3,37	p=0,790
Inzulin (IU/ml)	34,26±36,01	21,97±16,55	p=0,191

A szérum ghrelin és adiponektin értékeket szignifikánsan emelkedettnek találtuk az akut májgyulladás során, összehasonlítva a gyógyulás utáni értékekkel (831,40 ± 276,44 vs. 736,21 ± 274,91 pg/ml, p<0,0001; és 22,91 ±12,93 vs. 15,16;±8,81 μg/ml, p<0,001, egyenként) (3/1. és 3/2. ábra).

3/1. ábra: a szérum adiponektin koncentráció változása a hepatitisz alatt és a gyógyulás után

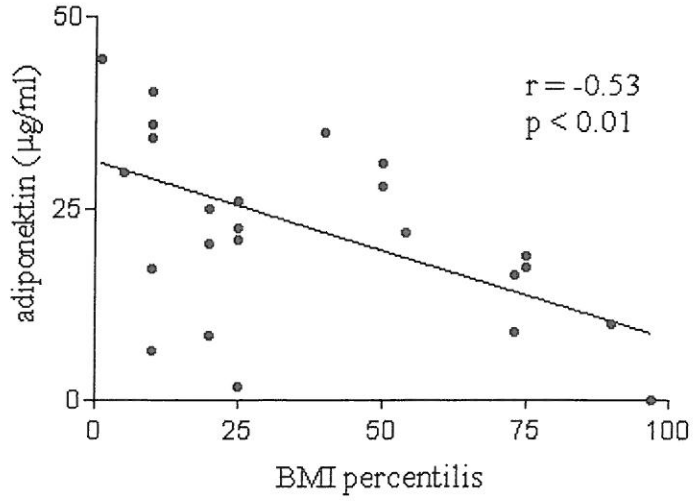


3/2. ábra: a szérum ghrelin koncentráció változása a hepatitisz alatt és a gyógyulás után



Az adiponektin szérumszintje szignifikáns összefüggést mutatott a kor-, és nem-specifikus BMI percentilis értékekkel (p=0,0062, r=-0,53, CI: -0,392 től -0,073-ig) (3/3. ábra).

3/3. ábra: A szérum adiponektin koncentráció kapcsolata a kor-, és nem-specifikus BMI értékkel



Az adiponektin BMI-vel való összefüggése ismert és a nemzetközi irodalomban jól dokumentált jelenség, nem függ össze a hepatitisz jelenlétével, ugyanakkor a mi beteganyagunkban is jól demonstrálható volt.

A májgyulladás súlyosságát a szérum bilirubin és GPT emelkedettség mértékével jellemeztük. Klinikailag az esetek mérsékelt és középsúlyos kategóriába voltak sorolhatóak, a májenzim emelkedettséget, mint indikátort, önkényesen választottuk a betegség súlyossági mércéjének.

Lineáris regressziós analízis alapján szignifikáns összefüggés volt kimutatható a hepatitisz súlyossága, és a szérum ghrelin, valamint rezisztin értékek között (p=0,0053, r=-0,54, CI: -3392 től 664,4-ig; valamint p=0,011, r=-0,507, CI: 0,0021-től 0,0003-ig, egyenként). Ezek a korrelációk sokkal kifejezettebbeknek adódtak, ha a GPT értékek logaritmusával számoltunk (p=0,0018, r=0,592, CI: -1,827 -től -0,475-ig; valamint p=0,0015, r=-0,6, CI: -3,46 től -0,93-ig, egyenként), ami azt jelzi, hogy exponenciális kapcsolat van a ghrelin és a rezisztin értékek növekedése, és a májkárosodás mértéke között (3/4.ábra, 3/5.ábra).

A szérum rezisztin értékek a szérum bilirubin emelkedettséggel is szignifikáns változásokat mutattak (p=0,042, r=-0,418, CI: -0,043 -től -0,0009-ig). Ugyancsak szoros kapcsolat volt igazolható a leptin értékek és a betegség súlyossága között, bár ez nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (p=0,0646, r=0,383, CI:-12,89-től 402,4-ig).

A néhány irodalmi hivatkozásban említett „ghrelin/leptin-imbalance" bár észlelhető volt, beteganyagunkban nem adódott szignifikánsnak (p=0,261, r=0,239, CI: -4,978-től 1,421-ig). Hasonlóan ez mondható el a betegség során észlelt mérsékelt leptinszint csökkenésről (2,25±2,08 vs. 3,1±4,24 ng/ml, p=0,269). A hepatitisz során, és a gyógyulást követően mért inzulin szintekben különbséget nem tudtunk kimutatni. A vizsgálatban részt vett összes páciensnél a szérum bilirubin (66,6±126,23 vs. 7,3±5,25 μmol/L), a GOT (1127,6±920,65 vs.

40,1±22,14 IU/L) és a GPT (1445,2±1038,35 vs. 33,6±25,95 IU/L) értékek teljes normalizálodását észleltük.

3.4. Megbeszélés

Vizsgálataink alapján egyértelműen kimondható, hogy akut vírusos májgyulladásban szenvedő betegek szérum ghrelin szintje exponenciális összefüggést mutat a betegség súlyosságával. A ghrelin és a leptin az étvágy, a táplálékfelvétel, ezen keresztül az energia egyensúly fontos szabályozói. Számos tanulmányban részletesen foglalkoznak a leptin krónikus májbetegek malnutríciójában betöltött fontos szerepével. Tacke és mtsai enyhe májbetegségben szenvedők, és előrehaladott májcirrhozisos betegek vizsgálatai alapján megállapítottak, hogy a hiperghrelinémia leginkább a májkárosodás mértékétől függ (138). Ezzel ellentétben, Marcesini és mtsai a krónikus májbetegségek során észlelhető szérum ghrelin emelkedés hátterében elsősorban az anorexiának, a csökkent táplálékfelvételnek tulajdonítottak kóroki szerepet (139). Ataseven és mtsai számoltak be először hepatitis B vírus (HBV) és hepatitis D vírus (HDV) koinfektált májcirrhózisos, és hepatocelluláris karcinómás (HCC) egyének alúltápláltsági állapotáról. Azt észlelték, hogy mind HBV vagy HDV okozta májcirrhózisban, mind HCC-ban emelkedett szérum ghrelin és csökkent szérum leptin értékek mérhetőek, összehasonlítva egészséges kontroll csoporttal (140).

A fent részletezett vizsgálatokat mind felnőtt populációban végezték. Gyermekkorban a krónikus májbetegség, a krónikusan aktív vírushepatitisz sokkal ritkább, mint felnőttkorban. Bár egyre gyakrabban észlelhető gyermekeknél is, egy másfajta krónikus májbetegség, az obezek körében előforduló nem alkoholos szteatohepatitisz (NASH), ami ugyancsak egy krónikus gyulladásos állapotnak tekinthető. Egy nagy összefoglaló tanulmányban Marcesini és mtsai csökkent ghrelin szintet észleltek NASH-es betegekben a kontroll populációhoz képest (141).

Egyetlen gyermekpopulációban végzett, közölt vizsgálatot találtuk, melyet Caner és mtsai végeztek akut A hepatitisz infekció során, de ők nem tudtak szérum leptin változást igazolni (142). Munkacsoportunk igazolható, bár nem szignifikáns kapcsolatot észlelt a szérum leptin szint csökkenése és a májlézió súlyossága között. Ezt a megfigyelésünket azzal magyarázzuk, hogy a csökkent táplálékbevitel okozta hipoleptinémia túlszárnyalta az akut májgyulladás során várható fokozott leptintermelést.

Az adiponektin májbetegségekben történő változásait is elsősorban felnőtt, és krónikus esetekben vizsgálták. Számos tanulmányban igazolták, hogy krónikus májbetegségekben, valamint májcirrhózisban emelkedett szérum adiponektin szintek észlelhetőek. Szintén Tacke és mtsai bizonyították, hogy felnőttkori krónikus májbetegségben a szérum adiponektin szint emelkedett, és korrelál a gyulladás, illetve a májkárosodás mértékével. Ugyancsak ez a munkacsoport számolt be arról, hogy dominálóan kolesztázissal járó májbetegségekben magas adiponektin értékek mérhetőek, amit az adiponektin biliáris exkréciójával magyaráznak (143). Ezt az elméletet támasztja alá, az az egereken végzett kísérlet is, mely során az extrahepatikus epeutak művi lekötését követően jelentős szérum adiponektin szint emelkedést észleltek, bizonyítva azt, hogy az adiponektin clearanceben jelentős szerepe van az epekiválasztásnak.

Tietge és mtsai felmérése alapján az adiponektin szint összefüggést mutat a portális vénás nyomással, a máj vaszkuláris rezisztenciájával, valamint a máj effektív vérátáramlásával (144). Wolf és mtsai egereken végzett kísérletükben a Concavalin A (ConA) hepatotoxikus hatását vizsgálták. Az adiponektinnel előkezelt egyedeknél sokkal enyhébb májkárosodás alakult ki, mint a kontroll csoportban, amit az alacsonyabb transzamináz szintek, és a kisebb mértékű hepatocelluláris apoptózis jeleztek. Ugyancsak megfigyelték, hogy ConA mediált akut májelégtelenségben az adiponektin expressziója fokozott (145). Ezek alapján az adiponektin befolyásolhatja a gyulladásos májbetegségek lefolyását.

Bahr és mtsai szerint a plazma rezisztin szint májcirrhózisban negatív összefüggést mutat a hepatikus glükóz produkció mértékével, ugyanakkor pozitív korrelációt a szérum szabad zsírsav szinttel és a hepatikus ketontest termeléssel. Nem találtak kapcsolatot a rezisztin szint és a máj haemodinamikai státusza, a test zsírtartalma és az inzulin rezisztencia mértéke között (146).

Vizsgálataink arra irányultak, van-e változás a szérum ghrelin, adipokin és inzulin szintekben gyermekkori akut vírushepatitisz során. Nem találtunk változást az inzulin szintekben a betegség során és a gyógyulást követően. Ezzel szemben akut májgyulladás során szignifikáns hiperghrelinémia, hiperadiponektinémia és nem szignifikáns hypoleptinémia volt kimutatható. A szérum ghrelin és rezisztin szintek emelkedése, és a májkárosodás mértéke között exponenciális kapcsolat igazolódott. Megjegyzendő, hogy a vizsgálatainkba bevont 25 beteg közül 7 beteg BMI percentilis értéke 10 alatti volt (28%), míg 10 esetben ez az érték 25 percentilis alatti (40%)(1. ábra). Ezek az adatok azt jelzik, hogy a beteganyag kissé alultáplált volt, aminek lehetett hatása a kapott eredményeinkre.

3.5. Összefoglalás

A fent részletezett tanulmányok, és saját eredményeink alapján elmondható, hogy nagy valószínűséggel az akut hepatitisz kapcsán észlelt hiperghrelinémia kialakulásában két tényező játszott szerepet: a relatív éhezés, amit ebben az esetben a hányás, hasmenés kiváltotta csökkent táplálékfelvétel okozott, valamint a gyulladás okozta fokozott ghrelin termelés, hiszen a ghrelinnek jelentős antiinflammatorikus hatása is van. A májgyulladás során észlelt hiperadiponektinémia egyrészt annak gyulladáscsökkentő és hepatoprotektív hatásával, másrészt csökkent biliáris clearance-vel magyarázható. Megkockáztatható a feltevés, hogy májbetegségben, a szérum adiponektin koncentráció mind a májkárosodás, mind a koleszt̀ázis mértékének indikátora lehet. Beteganyagunkban a ghrelin/leptin-imbalansz

bár kimutatható volt, nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ellentétben Breidert és mtsai adataival, akik ezt a jelenséget primér biliáris cirrhozisban írták le (147).

4. Az adipokinek l-karnitin pótlás során bekövetkező változásai végstádiumú veseelégtelenségben

4.1. Bevezetés

A rendszeresen hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél gyakran figyelhető meg karnitin hiány. Számos tanulmányban olvasható, hogy a krónikus vesebetegség, a zsírszöveti hormonok emelkedett szérumszintjével, valamint a gyulladásos citokinek, markerek mérsékelt emelkedettségével jár. Mindezen faktorok nagy valószínűséggel hozzájárulnak a hemodializáltak körében észlelhető, előrehaladott arterioszklerózis kialakulásához.

Az adipokinek fontos szerepet játszanak a krónikus veseelégtelenségben jelentkező kardiovaszkuláris komplikációk kialakulásában (148-152). Az adiponektin, a leptin, a rezisztin, a TNF-α, az IL-6 mind hozzájárulnak az urémiás metabolikus szindróma kialakulásához (152). Ezt a tünetegyüttest enyhe fokú, tartós gyulladás, endoteliális diszfunkció, diszlipidémia, hiperkoaguabilitás és inzulin rezisztencia jellemzi, melyek mindegyike a fokozott arterioszklerózis rizikó faktorának tekinthető (149).

Az urémiás betegek anyagcserefolyamatait, energiafelhasználását nagy mértékben rontja a karnitin hiány (153, 154). A nemzetközi orvosi irodalomban jól dokumentáltan megtalálható, hogy a végstádiumú, rendszeresen hemodializált vesebetegek gyakran karnitin hiányosak. Ezt bizonyítja, hogy ezekben a betegekben a szövetek karnitin tartalma szignifikánsan csökkent, alacsony plazma szabad karnitin koncentráció mérhető, és a plazma acil-karnitin és szabad karnitin aránya emelkedett (>0,40) (155, 156). A karnitin rendszer fő funkciója, hogy a hosszú szénláncú szabad zsírsavakat a mitokondriumokba juttatja, hogy azok az itt zajló β-oxidáció során energiát szolgáltathassanak (157). Ezenfelül az l-karnitin

gyulladáscsökkentő és antioxidáns tulajdonságokkal is bír (158, 159, 160). Mindezek alapján jogosnak tűnik a feltételezés, hogy karnitin hiány esetén a karnitin pótlás, a karnitin raktárak feltöltése, hatással lehet az urémiában károsodott anyagcserefolyamatokra, valamint befolyásolhatja az adipokinek szérumszintjeit.

Kutatásunk során rendszeresen hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek szérum adiponektin, leptin, rezisztin, valamint inzulin és ghrelin szintjeit határoztuk meg karnitin pótlás előtt, a szupplementáció során, és azt követően. Próbáltunk összefüggéseket találni a hormonok változásai között. A betegek karnitin ellátottságát úgy állapítottuk meg, hogy a vizsgálatainkkal párhuzamosan a résztvevők szabad, acil- és teljes szérum karnitin szintjét is mértük.

Munkánk célja az volt, hogy újabb összefüggéseket találjunk a szervezet karnitin ellátottsága, anyagcserefolyamatai, valamint a zsírszöveti hormonok változásai között, segítve ezzel, a krónikus veseelégtelenség hosszú távú szövődményeinek célzottabb terápiás megközelítését.

4.2. Betegek és módszerek

4.2.1. Betegek

Longitudinális vizsgálatainkba tíz beteget (6 férfi, 4 nő) választottunk be, mindegyikük végstádiumú vesebetegségben szenvedett, legalább 6 hónapja rendszeres hemodialízisben részesült, egyiküknél sem volt kimutatható diabétesz mellitusz. Életkoruk 63,4±16,7 év volt. Egyiküknél sem zajlott akut megbetegedés, szívbetegség, és nem részesültek korábban karnitin adásában. Vesebetegségük etiológiai megoszlása a következő volt: nefrokalcinózis (2), krónikus pyelonefritisz (4), krónikus glomerulonefritisz (4). A legtöbb beteg antihipertenzív gyógykezelésben részesült (ACE-gátlók 4, kálcium csatorna blokkolók 4, béta-blokkolók 6, egyéb 2), de egyikük sem kapott vérzsírcsökkentő szereket. Továbbá calcitriol, kálcium karbonát, vas és erytropoietin szerepelt még gyógyszereik között. Az átlagos heti erytropoietin adag a vizsgálat kezdetekor 3400±3405 IU, a 12. héten 3000±3018 IU, míg a 28. héten 3100±2998 IU volt.

A rutin laboratóriumi vizsgálatokhoz a vérmintákat a hemodialízis előtt gyűjtöttük, amikor a betegek stabil klinikai állapotban voltak. Ezek a vizsgálatok a következőket foglalták magukban: vérkép, szérum vas, urea nitrogén, glükóz, összfehérje, C-reaktív protein, koleszterin, triglicerid és elektrolit státusz (4/1. táblázat).

A betegeknél heti három alkalommal történt hemodialízis, reggelente, 4 órás időtartamban. A hemodialízis Fresenius 5008 B berendezésekkel, Helixone/Fresenius polysulfon high-flux dializáló membránokkal történt (FX 60 és FX 80). Minden betegnél ugyanolyan dializáló folyadékot használtunk: 36,5 °C, nátrium koncentráció 138 mmol/l, kálcium koncentráció 1.5 mmol/l, konduktivitás 14mS/cm. A vizsgálati periódus során a hemodialízis paramétereit nem változtattuk, a beavatkozás hatékonyságát minden esetben a Kt/V>1,2 –vel jeleztük.

4/1. táblázat: a betegek klinikai és laboratóriumi adatai a karnitin szupplementáció előtt (0. hét), a szupplementáció végén (12. hét), és a szupplementáció után (24. és 28. hét).

	Vizsgálati időszak hetekben			
n=10	0	12	24	28
BMI	27, ± 4.9	27,2 ± 4,9	27,3 ± 5,2	27,4 ± 5,2
CRP, mg/l	5,95 ± 5,96	5,89 ± 5,49	6,97 ± 6,99	16,6 ± 24,88
Hemoglobin, g/l	115,3 ± 8,55	118,2 ± 17,66	120,7 ± 9,71	114,7 ± 12,53
Koleszterin, mmol/l	4,35 ± 1,02	4,38 ± 0,66	4,12 ± 0,74	4,29 ± 1,10
HDL koleszterin, mmol/l	1,23 ± 0,32	1,10 ± 0,16	1,04 ± 0,36	1,08 ± 0,29
Triglicerid, mmol/l	1,48 ± 0,56	1,69 ± 0,68	1,93 ± 0,81*	1,89 ± 0,94
Összfehérje, g/l	72,58 ± 5,66	71,61 ± 6,16	69,72 ± 4,15*	68,48 ± 5,02*
Albumin, g/l	39,85 ± 3,47	41,34 ± 3,49	40,55 ± 2,57	38,94 ± 3,62**
Plasma glükóz, mmol/l	5,8±1,02	5,6±0,98	5,7±1,01	5,8±1,03
Kreatinin, μmol/l	691,40 ± 121,17	671,20 ± 141,47	673,90 ± 130,67	692,56 ± 138,48
Urea nitrogen, mmol/l	19,69 ± 3,85	21,60 ± 4,54	20,66 ± 4,07	21,01 ± 4,36
Na, mmol/l	140,60 ± 3,66	139,10 ± 2,18	139,10 ± 2,18	137,80 ± 3,26
K, mmol/l	5,45 ± 0,58	4,77 ± 0,52*	4,77 ± 0,74*	4,52 ± 0,51*
Ca, mmol/l	2,22 ± 0,10	2,27 ± 0,14	2,24 ± 0,15	2,17 ± 0,15**,†
P, mmol/l	1,83 ± 0,26	1,60 ± 0,58	1,79 ± 0,64	1,73 ± 0,52

* : $p < 0,05$ vs 0.hét

** : $p < 0,05$ vs 12. hét

† : $p < 0,05$ vs 0. hét

4.2.2. A karnitin szupplementáció protokollja

A vizsgálatot 28 héten keresztül folytattuk, és 3 különböző időszakra osztottuk. Az első héten nem történt karnitin adás (0. hét). A következő 12 hét során következett a karnitin szupplementáció (1-12. hét), ami az utánkövetési időszakban folytatódott (13-28. hét), ebben a periódusban további karnitin kezelés nem történt, a betegeket úgy tekintettük, hogy karnitin hiányukat pótoltuk. A 12 hetes aktív kezelési időszakban a betegek minden hemodialízis után 1 gr l-karnitint kaptak intravénásan (Sigma-Tau Arzneimittel GmbH Düsseldorf, Germany). Az l-karnitin iv. beadását követően a kezeltek kb. 2 percen keresztül fiziológiás sóoldattal történő átmosást kaptak az érintett vénájukba.

A rutin laboratóriumi vizsgálatokkal egy időben vérmintákat vettünk szérum karnitin (heparin tartalmú cső), valamint adipokin (EDTA tartalmú cső) szintek meghatározására. A mintagyűjtés éhgyomri állapotban, közvetlenül a hemodialízis kezdete előtt történt. A vérminták centrifugálása, és a szérum alakos elemektől történő szétválasztása után, a vizsgálati mintákat -70 °C-on tároltuk a mérésekig. Szérum karnitin és adipokin meghatározások a 0. héten (kiindulási állapot), a 2., 4., 8., 12. héten (aktív kezelési időszak), valamint a 24., 25., 26., 27. és 28. héten (kezelés utáni időszak) történtek.

4.2.3. Laboratóriumi mérések

A rutin biokémiai vizsgálatok standard laboratóriumi módszerekkel történtek. A szérum szabad és acil-karnitin szintjének meghatározása elektron spray ionizációs tandem tömegspektrometriával történt.

A szérum ghrelin szint mérését radioimmunoassay (RIA) módszerrel (a kit típusa Mediagnost, Reutlingen, Germany), míg a leptin, adiponektin, rezisztin és inzulin

meghatározását enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) segítségével végeztük (a kit típusa Mediagnost, Reutlingen, Germany). Kor, nem és BMI tekintetében megegyező, egészséges, önkéntes egyének szolgáltak kontroll csoportként a zsírszöveti hormonok szérumszintjének értékelésében.

4.2.4. Statisztikai értékelés

A statisztikai analíziseket SPSS (11.5 verzió, SPSS Inc. Chicago, Ill. USA) statisztikai programmal végeztük. Az adatok normalitásvizsgálatához Kolmogorov-Smirnov tesztet használtunk. A változókat átlag±SD formában adtuk meg. Az egyes csoportok összehasonlítását ANOVA teszttel végeztük, amennyiben szignifikáns variancia igazolódott Bonferroni tesztet alkalmaztunk. A változók közti összefüggéseket egyváltozós regressziós analízissel értékeltük. A statisztikai szignifikanciát $p<0,05$ értékben állapítottuk meg.

A vizsgálatok a betegek írásos beleegyezésével és a helyi etikai bizottság engedélyével zajlottak.

4.3. Eredmények

A rutin laboratóriumi eredményekben nem észleltünk változást l-karnitin pótlás során. A szupplementációt követően 12-16 héttel azonban mérsékelt, de szignifikáns szérum triglicerid emelkedést ($p<0,05$) és szérum összfehérje, valamint albumin csökkenést ($p<0,05$) találtunk.

Ahogy a 4/2. táblázatban látható, vizsgált betegeinknél jelentősen csökkent szérum szabad, acil- és összkarnitin szinteket detektáltunk, összehasonlítva az egészséges kontroll csoporttal (kiindulási értékek). Az l-karnitin adás következtében, annak szérumértéke folyamatos emelkedést mutatott, csúcsértékét a 12. héten érte el. A pótlás befejeztével az l-

karnitin szintek szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető, de még a 24-28. hetekben is magasabb értékeket találtunk, mint a vizsgálat kezdetekor.

A zsírszöveti hormonok szérumszintjeit is a 4/2. táblázatban tűntettük fel. A kiindulási értékeket nézve egyértelmű, hogy vesebetegeinkben jelentősen emelkedett hormonszinteket találtunk a kontroll csoporthoz képest. A szérum inzulin szintek a karnitin pótlás hatására mérsékelt, de tartós emelkedést mutattak 15,5±11,1 μU/ml értékről (0. hét) 19,9±18,8 μU/ml értékig (12. hét) és ez a tendencia a szupplementációt követően is megmaradt (26,2±17,2 μU/ml, 26.hét). Kezdetben az l-karnitin szérum rezisztin szintet csökkentő hatását észleltük (16.8±14.6 ng/ml értékről (0. hét) 11.2±4.7 ng/ml értékre (2. hét), valamint 9.3±3.8 ng/ml értékre (12. hét). A karnitin adást követő időszakban a szérum rezisztin értékek változást már nem mutattak 11,8±7,9 ng/ml a 28. héten. A beteg csoportban jóval magasabb leptin értékeket észleltünk az egészséges csoporthoz képest (93,7±89,1 μg/ml kiindulási érték), és ezen értékek nem mutattak változást sem a karnitin szupplementáció hatására (112,6±133,5 μg/ml a 12. héten), sem annak befejeztével (118,9±118,1 μg/ml a 28. héten).

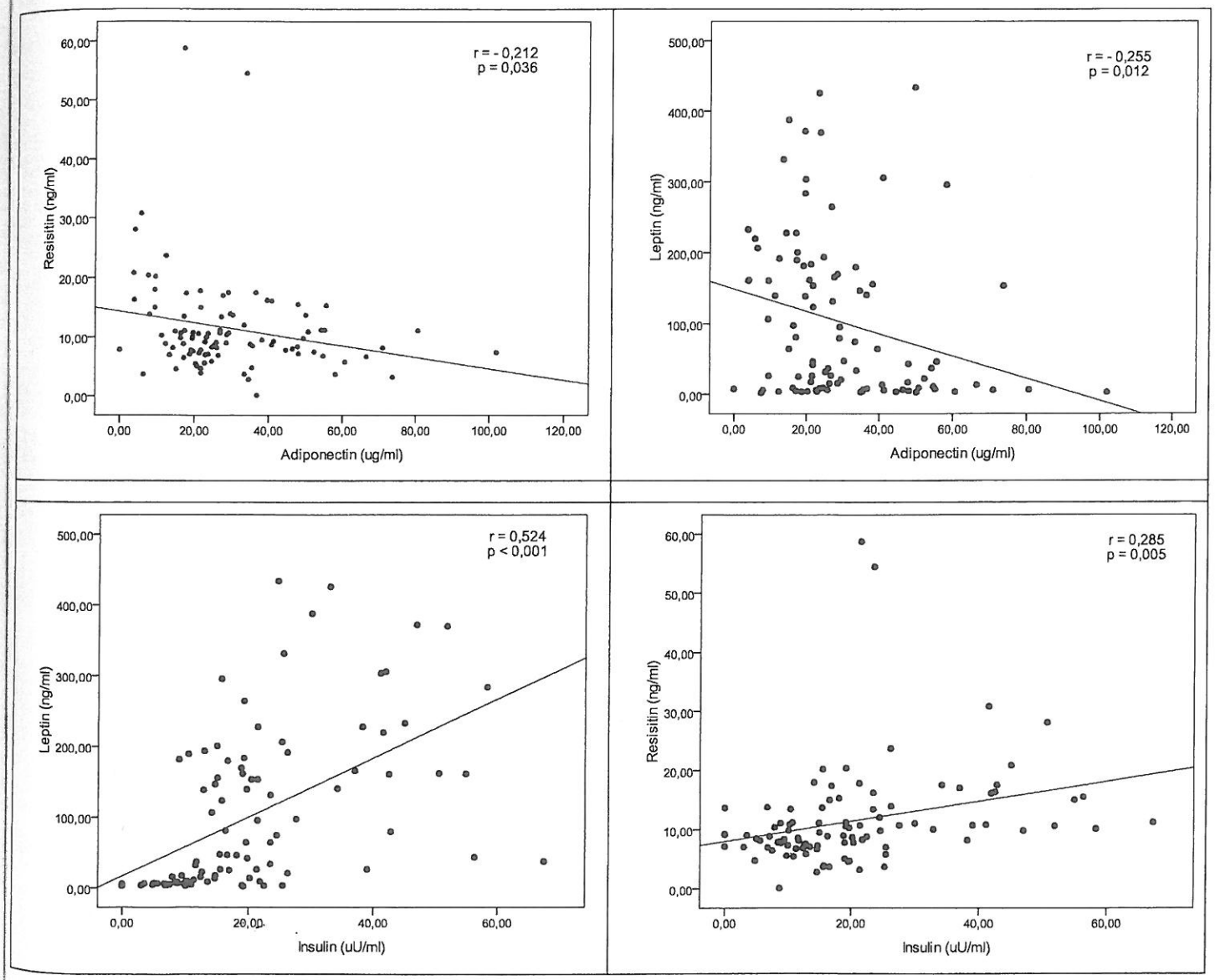
Mindenképpen figyelemre méltó, hogy a szérum adiponektin szint folyamatos, és statisztikailag szignifikáns mértékű emelkedést mutatott a karnitin pótlás során. A kiindulási érték 20,2±12,7 μg/ml-ről a 2. héten 32,7±20,2 μg/ml-re majd a 12. héten 35,4±19,6 μg/ml értékre emelkedett, mindkét esetben $p<0,03$. Ugyanakkor a karnitinpótlás befejeztével ez a jelenség megszűnt, egyértelmű változás az adiponektin szintben már nem volt észrevehető.

Hasonló változásokat észleltünk a szérum ghrelin koncentrációkban is összehasonlítva a karnitin szupplementáció előtti, alatti és utáni értékeket.

Figyelembe véve, hogy a zsírszöveti hormonok az energiaháztartásra kifejtett hatásuk révén komplex kapcsolatban állnak egymással, és feltételezve, hogy a karnitin befolyással bír az adipokinekre, megpróbáltunk összefüggéseket találni az egyes hormonok változásai között.

Pozitív korrelációt találtunk mind a szérum inzulin és szérum leptin szintek (r=0,525, p<0,0001), mind a szérum inzulin és rezisztin szintek (r=0,284, p<0,005) változásai között. Ezzel ellentétben az adiponektin értékek negatív összefüggést mutattak mind a leptin (r=-0,255, p<0,02), mind a rezisztin (r=-0,213, p<0,04) értékekkel, és kiemelendő, hogy ezen kapcsolatok a karnitin pótlástól függetlenül is megfigyelhetőek voltak (4/1. ábra).

4/1. ábra: a vizsgált hormonok között észlelt összefüggések l-karnitin pótlás során



4/2. táblázat: az l-karnitin szupplementáció hatása a szérum karnitin és adipokin szintekre

	Kontroll csoport n=10	Vizsgálati időszak hetekben									
		alapérték 0	2	4	8	12	24	25	26	27	28
Szabad karnitin (µmol/l)	41,94 ± 7,71	21,93 ± 4,79**	94,44 ± 37,08*	121,01±56,53*	159,60 ± 76,12*	174,52 ± 71,02*	49,76 ± 2,25*	56,08 ± 13,82*	54,53 ± 16,98*	54,12 ± 22,05*	49,32 ± 18,92*
acyl-karnitin (µmol/l)	12,94 ± 2,93	17,93 ± 6,99	40,55 ± 13,98*	54,10±19,68	69,61 ± 28,01	70,07 ± 23,96	23,48 ± 5,48	28,58 ± 4,85	26,96 ± 9,71	26,05 ± 9,97	23,42 ± 5,65
össz karnitin (µmol/l)	54,88 ± 9,34	39,86 ± 9,26**	134,99 ± 49,95	175,11±75,79	229,22 ± 101,90	244,58 ± 93,55	73,24 ± 17,30	84,66 ± 17,70	81,49 ± 25,55	80,17 ± 31,78	72,75 ± 22,06
adiponektin (µg/ml)	8,3 ± 4,6	20,2 ± 12,8	32,7 ± 20,2*	34,3±17,7	28,4 ± 11,9	37,4 ± 16,6§	20,3 ± 12,8	45,0 ± 26,5	26,6 ± 19,5	26,3 ± 18,0	24,1 ± 14,1
inzulin (µU/ml)	3,5 ± 3,3	15,6 ± 11,1	19,6 ± 12,3	16,2±8,1	16,6 ± 8,9	19,9 ± 18,8	22,3 ± 16,3	25,0 ± 15,9	26,2 ± 17,2	26,0 ± 17,6	19,1 ± 12,6
rezisztin (ng/ml)	7,2 ± 1,8	16,8 ± 14,6	11,2 ± 4,7	9,3±4,1	10,3 ± 3,6	11,2 ± 6,6	9,4 ± 5,5	14,3 ± 15,9	10,4 ± 15,9	10,4 ± 6,2	11,9 ± 8,0
leptin (ng/ml)	6,2 ± 3,3	93,7 ± 89,1	95,6 ± 104,3	66,9±57,0	92,9 ± 133,9	112,6 ± 133,5	115,3 ± 120,8	139,8 ± 154,1	108,8 ± 127	81,7 ± 107,7	118,9 ± 118,1
ghrelin (ng/ml)	0,84 ± 0,16	0,87 ± 0,38	0,93 ± 0,39	1,19±1,26	0,83 ± 0,33	0,82 ± 0,43	1,07 ± 0,92	0,86 ± 0,5	0,84 ± 0,35	0,73 ± 0,19	0,7 ± 0,37

* $p<0,05$ vs alapérték
§ $p<0,03$ vs alapérték
** $p<0,05$ vs kontroll csoport

4.4. Megbeszélés

Az a jelenség, hogy rendszeresen hemodializált, végstádiumú vesebetegek szervezetének karnitin raktárai kimerültek a nemzetközi orvosi irodalomban jól dokumentált. Ennek kialakulásában több tényezőnek is fontos szerepet tulajdonítanak, mint a karnitin és/vagy annak prekurzorainak nem megfelelő táplálékkal történő bevitele, a csökkent endogén karnitin termelődés és a hemodialízis során bekövetkező karnitin vesztés (163, 164, 165). Az így kialakuló karnitin hiány gyakran klinikai tüneteket is okoz, úgymint erytropoetin-rezisztens anémia, kardiális diszfunkció, csökkent fizikai terhelhetőség, kimerültség, dialízis során fellépő hipotenzió vagy izomgörcs (166). Mindezek mellett, a dializált betegeknél klinikailag lényeges biokémiai eltérésekkel, a diszlipidémiával és a csökkent glükóz toleranciával is számolni kell (156, 162, 167, 168).

Ismereteink szerint, eddig még nem történt klinikai felmérés annak megítélésére, hogy milyen hatása van a karnitin hiánynak, illetve a karnitin pótlásnak az anyagcserében aktívan résztvevő zsírszöveti hormonokra. Ugyanakkor számos karnitin szupplementációval kapcsolatos protokoll létezik, melyek a dialízis okozta karnitin hiány megelőzésére, illetve ellensúlyozására szolgálnak. Ezekre azért van szükség, mert jól ismert, hogy az l-karnitin a β-oxidáció fokozásával javítja a szervezet energia ellátottságát, jelentős gyulladáscsökkentő és antioxidáns tulajdonságokkal bír (153, 169). Ezen hatásai miatt az l-karnitin nagy valószínűséggel véd a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel szemben, és mérsékli a hemodializáltak körében észlelhető fokozott arterioszklerózis ütemét. Az azonban még nem bizonyított, hogy a jótékony hatásait az l-karnitin direkt módon, vagy az adipokinek, illetve más hormonok közvetítésével fejti-e ki.

Klinikai felmérésünk legjelentősebb eredménye, hogy l-karnitin adása jelentős szérum adiponektin szint emelkedést okoz. Az adiponektin kizárólag az adipocitákban termelődik

(170), bizonyítottan fokozza a szövetek inzulinérzékenységét, javítja az endotélfunkciót, gyulladáscsökkentő és antioxidáns hatása van (171). Számos tanulmányban felvetették már, hogy a krónikus veseelégtelenségben észlelhető alacsony adiponektin szint, és ebből adódóan az imént említett kedvező hatások hiánya, jelentősen hozzájárul ezen betegcsoport kardiovaszkuláris megbetegedéseihez (172, 173, 174). Mindezen túl beszámolnak arról, hogy az adiponektin fokozza a mitokondriális β-oxidációt, és csökkenti a lipogenezist (175). Ha ezekre a megfigyelésekre támaszkodunk, felvethető a hipotézis, hogy direkt az l-karnitin, vagy az l-karnitin indukálta emelkedett szérum adiponektin szint lassítja a kardiovaszkuláris komplikációk kialakulását végstádiumú veseelégtelenségben.

A krónikus veseelégtelenségben észlelhető többszörös metabolikus zavarok egyike az inzulin rezisztencia. Ennek hátterében összetett folyamatok állnak (176), és a karnitin hiányt is felelőssé teszik kialakulásában, főleg mióta bebizonyosodott, hogy 2. típusú diabeteses betegeknek adott l-karnitin javítja a perifériás szövetek glükózfelvételét (177, 178).

Újabb tanulmányok szerint, a zsírszövet által is termelt rezisztin is szerepet játszik az inzulin rezisztencia kialakulásában (151, 179, 180, 181). Hemodializált vesebetegekben a magas szérum rezisztin szint pozitív összefüggést mutat a gyulladásos markerekkel, ugyanakkor független a test zsírtartalmától és az inzulinrezisztencia mértékétől (182, 183). Eredményeink alapján szoros pozitív korreláció igazolható a szérum inzulin és rezisztin szintek változásai között, ami azt a felvetést erősíti, hogy a rezisztin is okolható az inzulin rezisztencia kialakulásában. Kiemelendő, hogy ez az összefüggés a betegek karnitin ellátottságától függetlennek bizonyult.

Számos adat támasztja alá, hogy krónikus veseelégtelenségben anorexia, alultápláltság és hiperleptinémia figyelhető meg (184, 185, 186). Ellentmondásosnak tűnik, hogy erős pozitív összefüggést figyeltek meg a hiperleptinémia mértéke, és a beteg tápláltsági állapota, valamint a krónikus vesebetegség kimenetele között. Vagyis a jobban táplált vesebetegek

körében magasabb szérum leptin értékek, jobb klinikai állapot, jobb túlélési arány detektálható az alultápláltakkal összehasonlítva. Ezek az eredmények az egészséges populációban végzett vizsgálatokkal ellentétesek (187, 188). Ezt a jelenséget a nemzetközi orvosi irodalomban „obesity paradox" néven említik. Hátterében nem metabolikus zűrzavart, hanem a szervezet urémiában bekövetkező adaptív mechanizmusait feltételezik, és a következőképpen magyarázható. A hosszú távon káros hatásokkal bíró túltápláltság („long-term killer") urémiában hiperleptinémiával jár, ami a krónikusan beteg szervezetben gyorsabb energiafelhasználást és tárolást, következményes jobb klinikai állapotot és túlélést biztosít. Ezzel szemben urémiában az alultápláltság („short-term killer") hipoleptinémiával és rosszabb túlélési aránnyal társul. Vagyis a szervezet a magasabb adipokin szinttel (hiperleptinémia) biztosítja saját maga számára a jobb energiaellátottságot (189, 190). Beteganyagunkban jelentősen emelkedett szérum leptin szinteteket detektáltuk, és ez nem volt befolyásolható l-karnitin adásával. A hiperleptinémia az inzulin szintekkel pozitív, míg az adiponektin szintekkel negatív összefüggést mutatott, ami hosszú távon szerepet játszhat az urémiás inzulinrezisztencia és az endothél diszfunkció kialakulásában.

Az adipokinek mellett, a gyomor parietális sejtjeiben termelődő hormonhatású ghrelinnek is jelentős szerepet tulajdonítanak a krónikus veseelégtelenségben észlelhető étvágy, tápláltsági állapot és kardiovaszkuláris státusz szabályozásában (191, 192, 193). A ghrelinnek jelentős gyulladáscsökkentő hatása van, valamint védi az endotél sejtek funkcionális integritását, így a kardiovaszkuláris komplikációk szempontjából figyelemre méltó hormon (194). Mivel a krónikus veseelégtelen betegeknél kifejezetten emelkedett szérum ghrelin szintekről számolnak be, felmerül a kérdés, hogy a ghrelinnek hatása van az urémiában észlelhető anyagcsere, endokrin és kardiovaszkuláris történésekre (193). A fenti megfigyelések alapján egyértelműnek tűnt a feltételezés, hogy l-karnitin adásával, fokozva a β-oxidációt, változásokat észlelünk a szérum ghrelin szintekben. Meglepően az l-karnitin

pótlás nem okozott jelentős változást a krónikus veseelégtelenek szérum ghrelin szintjében, és nem mutatkozott szoros összefüggés a szérum adipokin és ghrelin szintek között sem.

4.5. Összefoglalás

Klinikai felmérésünk eredményei megerősítik, hogy rendszeresen hemodializált, krónikus veseelégtelen betegeknél jelentősen emelkedett adipokin és inzulin, valamint ghrelin szintek mérhetőek. Bizonyítottnak tekinthető, hogy a karnitin raktárak feltöltésével, l-karnitin adásával, jelentős, statisztikailag szignifikáns emelkedés észlelhető a szérum adiponektin koncentrációban, ugyanakkor a többi hormon tekintetében hasonló, egyértelmű változást kimutatni nem tudtunk. Bár a karnitin szupplementációtól független, de szoros pozitív összefüggés igazolódott az inzulin leptinnel és rezisztinnel való kapcsolatában, ugyanakkor ezzel ellentétes változás volt megfigyelhető az adiponektin leptinnel és rezisztinnel történő együttes vizsgálatakor.

5. Az endotél diszfunkció és az adipokinek végstádiumú veseelégtelenségben

5.1. Bevezetés

Mind a nehezen befolyásolható hipertónia, mind az előrehaladott arterioszklerózis a krónikus veseelégtelenség jól ismert velejárói. Mindkettő hátterében az endotél diszfunkció, ezen belül az endotél sejtek nem megfelelő nitrogén monoxid (NO) termelése is áll. Az NO szintézist három különböző nitrogén monoxid szintetáz (NOS) katalizálja az arginin oxidációján keresztül (eNOS, nNOS, iNOS). Az eNOS segítségével termelődő NO vazodilatációt okoz, és szabályozza a szisztémás vérnyomást, valamint a lokális vérátáramlást (195, 196). Krónikus veseelégtelenségben az arginin hiány és/vagy a keringő NOS inhibitorok emelkedett szintje csökkent NO szintet, következményes hipertóniát okoz (197, 198). Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) egy endogén, kompetitív NOS inhibitor. A NOS aktivitás többek között a plazma arginin/ADMA aránytól függ (199). Az ADMA-t a dimethylaminohydrolase (DDAH) enzim metabolizálja, melynek aktivitása urémiában jelentősen csökkent, ebből adódóan veseelégtelenség esetén a szérum ADMA koncentráció emelkedik, és az arginin/ADMA arány csökkent lesz (200, 201).

Újabb tanulmányok szerint az ADMA fontos szerepet játszik mind a hipertónia kialakulásában, mind annak progressziójában (202, 203, 204). A szérum ADMA koncentráció megemelkedése megelőzi a kardiovaszkuláris betegségek klinikai manifesztációját, ezért krónikus vesebetegségben ezt a jelenséget az endotél diszfunkció korai biokémiai markerének, valamint a kardiovaszkuláris komplikációk megbízható prediktorának tekintik (205).

Munkacsoportunkkal azt vizsgáltuk, van-e kapcsolat krónikus veseelégtelenségben az endotél diszfunkció markerének tekinthető szérum ADMA szintek, és az endotél funkcióra ugyancsak hatással bíró adipokinek és ghrelin szérumszintjeinek változása között.

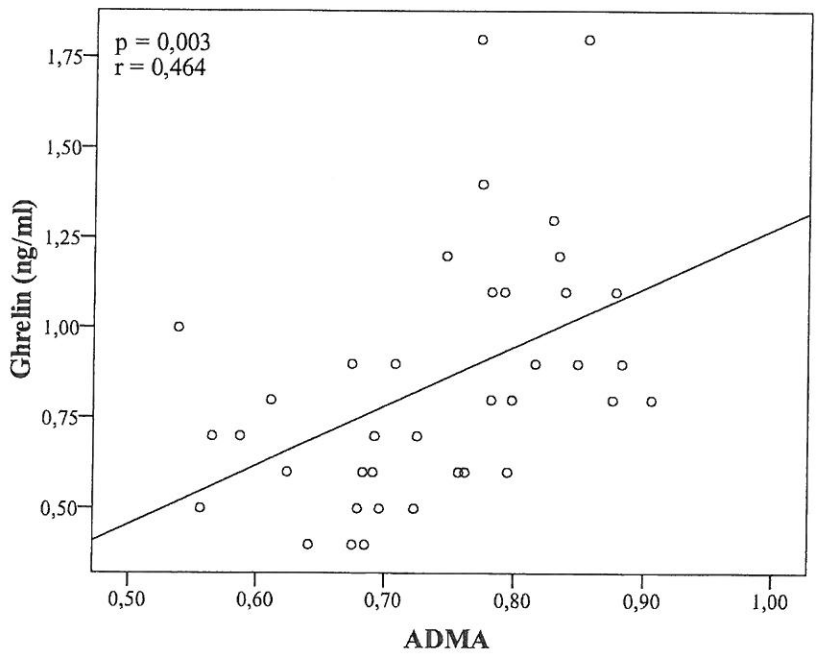
5.2. Betegek és módszerek

Ebben a klinikai felmérésben mind a betegek, mind a laboratóriumi és statisztikai módszerek megegyeznek az előző fejezetben tárgyalt betegcsoporttal. Az ADMA koncentráció meghatározásához a mintákat a hemodialízis előtt gyűjtöttük. A vérminták centrifugálása, és a szérum alakos elemektől történő szétválasztása után a vizsgálati mintákat -20 °C-on tároltuk a mérésekig. Az ADMA koncentráció meghatározása egy nemrég kifejlesztett folyadék kromatográfiás tandem tömegspektrometriás módszerrel történt (206).

5.3. Eredmények

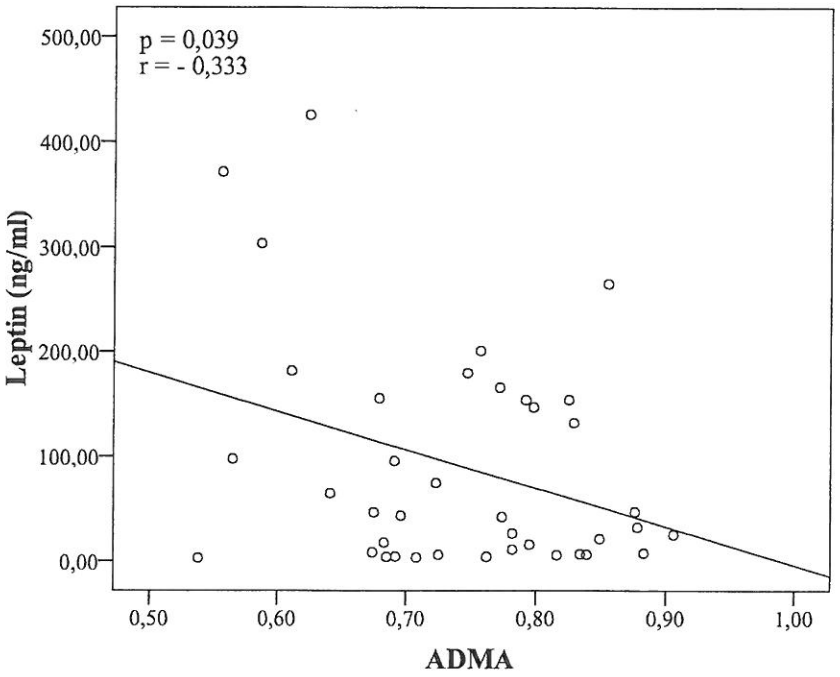
Beteganyagunkban staisztikailag szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a szérum ghrelin szint és a szérum ADMA koncentráció között. Az összefüggés az l-karnitin szupplementáció előtt, alatt és után is kimutatható volt, így az adatokból az a következtetés is levonható, hogy a jelenség a betegek karnitin ellátottságától függetlenül is megfigyelhető (r=0,464, p=0,003, CI: 0,047-0,216) (5/1. ábra.).

5/1. ábra: a szérum ghrelin szint összefüggése a szérum ADMA koncentrációval



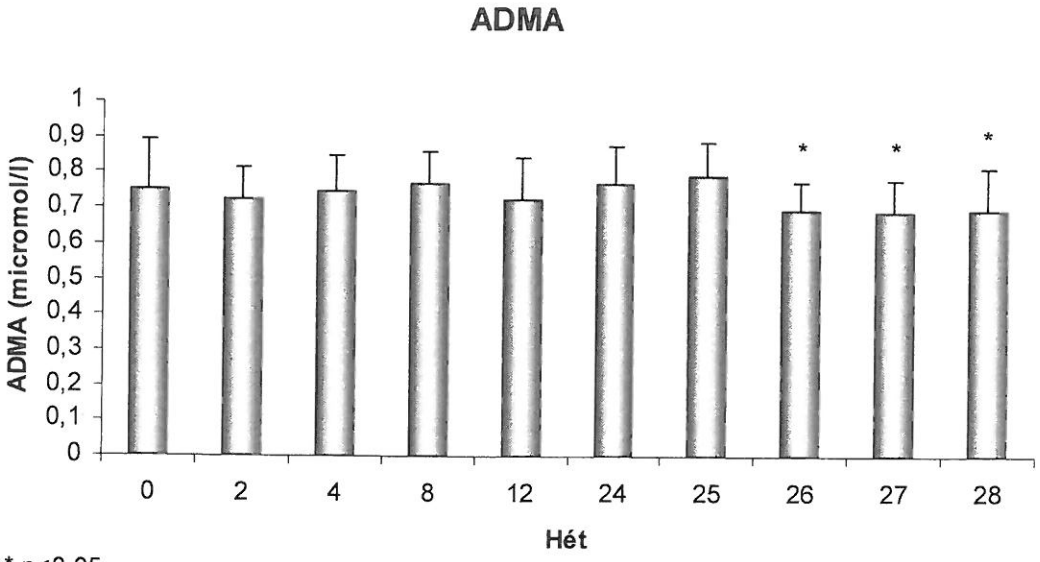
Ugyancsak szignifikáns, de negatív korreláció igazolódott a szérum leptin szint és a szérum ADMA koncentráció között, és ez a jelenség csak a karnitin szupplementáció során volt észlelhető (r=-0,333, p=0,039, CI: -711,8—16,59)(5/2. ábra).

5/2. ábra: a szérum leptin szint összefüggése a szérum ADMA koncentrációval



A többi zsírszöveti hormon és az inzulin esetében egyértelmű összefüggés az ADMA szinttel nem volt kimutatható. Ugyanakkor figyelemre méltó, hogy a szupplementáció utáni utolsó 3 héten szignifikáns ADMA koncentráció csökkenést ($p<0,05$) észleltünk, amit a karnitin késői hatásával magyarázunk. A vizsgálat során mért szérum ADMA koncentrációkat az 5/1. diagramon tüntettük fel, a hormonszintek a 4/2. táblázatban láthatóak.

5/1 diagram: A serum ADMA koncentrációk változása a vizsgálat során



* p<0,05

5.4. Megbeszélés

Klinikai felmérésünkben nagyon szoros pozitív összefüggést tudtunk igazolni a szérum ghrelin szint és az ADMA koncentráció között.

A nemrég azonosított ghrelinről kezdetben csak a táplálékfelvételben és az obezitásban betöltött kulcsszerepét ismertük. Egyre több kutatás tárja fel e hormon szerteágazó hatásait. Többek között az endoteliális sejteken is azonosították már a ghrelin receptorokat, ami alapján ez a peptid hatással lehet a kardiovaszkuláris rendszer működésére. (207). Először az obezitásban észlelt proinflammatorikus állapot, a jelentősen csökkent ghrelin szint, és ezen betegek kifejezett kardiovaszkuláris morbiditása alapján vetették fel, hogy a ghrelinnek szerepe lehet az endoteliális diszfunkció kialakulásában. Bizonyos kemotaktikus citokinek, mint az IL-8 és az MCP-1 kulcsszerepet játszanak az arterioszklerózisban észlelt endotél-

monocita adhézióban (208). Humán endoteliális sejtkultúrán végzett kísérletekben bizonyították, hogy a ghrelin gátolja a TNF-α indukálta citokin termelést és a mononukleáris sejtek adhézióját. Ezt a jelenséget in vivo is tapasztalták: iv. ghrelin adásával az endotoxin okozta citokin (IL-8) termelést fel lehetett függeszteni (209). Ma már az is ismert, hogy a ghrelin fokozza az endotél sejtek NO termelését, ugyanakkor NOS inhibitorokkal nem lehet megakadályozni a ghrelin fent említett, IL-8 elválasztásra kifejtett gátló funkcióját (209). Mindezek alapján a ghrelin nem az NO termelés fokozása révén fejti ki jótékony endoteliális hatását. A legújabb kutatások szerint a ghrelin a Nukleáris Faktor-κB-t (NF-κB) inaktiválja az endotélsejtekben. Az NF-κB intracellulárisan számos citokin génjének transzkripcióját aktiválja. Kimutatható, hogy a ghrelin jelentősen csökkenti az NF-κB expresszióját, ugyanakkor ennek pontos molekuláris mechanizmusa még nem teljesen tisztázott (209).

Mind a nemzetközi irodalomban fellelhető adatok alapján, mind saját eredményeink tükrében elmondható, hogy a ghrelin szérumszintje a krónikus gyulladásos állapotokban, mint például a végstádiumú vesebetegség, jelentősen megemelkedik. Ha a ghrelin antiinflammatorikus hatásával próbáljuk interpretálni, hogy a magas ADMA szint magas ghrelin szinttel jár, az összefüggés ellentmondásosnak tűnik. Ezt a paradoxnak tűnő jelenséget úgy magyarázzuk, hogy az ADMA emelkedéssel jelzett primér vaszkuláris változásra a ghrelin termelés adaptív/protektív fokozódása következik be, hogy az erek funkcionális és morfológiai integritását megőrizze. Így elmondható, hogy a ghrelin védi az endotél sejtek intaktságát, tehát az endotél diszfunkció ellen hat, amit nagy valószínűséggel a NF-κB gátlásán keresztül fejt ki.

Ugyancsak statisztikailag szignifikáns, negatív összefüggés igazolódott a hiperleptinémia mértéke és az ADMA koncentráció között, vagyis minél magasabb az ADMA szint, annál kevésbé kifejezett a hiperleptinémia. Ezt a jelenséget az előző fejezetben már tárgyalt „obesity paradox" folyamat magyarázza, hiszen minél előrehaladottabb a betegség,

annál kifejezettebb az endotél diszfunkció, következésképpen a jobb állapotú szervezet (alacsonyabb ADMA szint) magasabb adipokin szintet (híperleptinémia) tud biztosítani saját maga számára a jobb energiaellátottság céljából. Ezt a hipotézist támasztja alá az is, hogy az összefüggés csak a karnitin szupplementáció alatt volt kimutatható, hiszen a karnitin a β-oxidáció fokozása révén hozzájárul a szervezet energiatermeléséhez.

Beteganyagunkban a szérum adiponektin és az ADMA koncentráció között statisztikailag szignifikáns összefüggést kimutatni nem tudtunk. A krónikus veseelégtelenségben mérhető adiponektin szintekkel kapcsolatban nem egységesek az irodalmi adatok, számos munkában olvasható, hogy emekedett adiponektin értékek detektálhatóak, míg mások cáfolják ezt. Ennek hátterében számos tényező áll, valószínűleg a legjelentősebb a vesék állapota, mivel egyre több adat szól amellett, hogy az adiponektin biodegradációjában és eliminációjában a vesefunkció fontos szerepet tölt be (174).

6. Összefoglalás

Az értekezés első részében akut hepatitiszben szenvedő gyermekeknél vizsgáltuk a ghrelin, az inzulin és az adipokinek változásait. Számos korábbi kísérleti megfigyelésre támaszkodva elsőként feltételeztük, hogy nemcsak krónikus, hanem akut májbetegségben is változást mutathatnak ezek a hormonok. Feltételezésünket eredményeink egyértelműen megerősítették, hiszen az aktív betegség során hiperadiponektinémiát, hiperghrelinémiát, valamint a hepatitisz súlyosságával összefüggést mutató ghrelin és rezisztin koncentrációkat detektáltunk. Így elmondható, hogy az adiponektin, mint antiinflammatorikus peptid nemcsak krónikus folyamatokban, hanem akut gyulladásos állapotban is aktív, és kifejti protektív hatását. Úgy gondoljuk, hogy akut májgyulladás esetén, a jelentős adiponektin koncentráció emelkedéshez a csökkent biliáris clearence is hozzájárul. A szintén jelentősen emelkedett ghrelin szint hátterében a szervezet gyulladásra adott válaszreakciója, valamint a hepatitisz miatti relatív éhezés állt. Mivel a súlyos gyulladásos megbetegedésben szenvedő embereknél pozitív korrelációt találtak a rezisztin koncentráció és a gyulladásos laborjelek között, úgy gondoljuk, hogy a hepatitisz súlyosságával pozitív összefüggést mutató rezisztin koncentráció emelkedés a gyulladásos citokinek rezisztin termelésre kifejtett direkt hatásával magyarázható.

Munkánk második és harmadik fejezetében végstádiumú vesebetegségben vizsgáltuk ugyanezeket a hormonokat. Ismereteink szerint, eddig sem a karnitin, sem az ADMA kapcsolatát nem vizsgálták hasonló betegcsoportban. Eredményeinkből kiemelendő, hogy l-karnitin pótlás hatására jelentős adiponektin szint emelkedés észlelhető, ugyanakkor a többi hormon változásait a karnitin nem befolyásolta. Ahogy azt a dolgozatban részleteztük az adiponektin fokozza a mitokondriális β-oxidációt, és csökkenti a lipogenezist. Figyelembe

véve eredményünket, miszerint az l-karnitin hiperadiponektinémiát okozott, feltételezzük, hogy az l-karnitin indukálta, emelkedett szérum adiponektin szint lassítja a kardiovaszkuláris komplikációk kialakulását végstádiumú veseelégtelenségben. Bár a karnitin szupplementációtól független, de szoros pozitív összefüggés igazolódott az inzulin leptinnel és rezisztinnel való kapcsolatában, ugyanakkor ezzel ellentétes változás volt megfigyelhető az adiponektin leptinnel és rezisztinnel történő együttes vizsgálatakor.

Az endotél diszfunkció indikátoraként tekinthető ADMA esetében a szérum ghrelin és leptin koncentrációkkal sikerült összefüggéseket kimutatnunk. A hiperghrelinémiát úgy magyarázzuk, hogy az ADMA emelkedéssel jelzett primér vaszkuláris változásra a ghrelin termelés adaptív/protektív fokozódása következik be, hogy az erek funkcionális és morfológiai integritását megőrizze. Így elmondható, hogy a ghrelin védi az endotél sejtek intaktságát, tehát az endotél diszfunkció ellen hat, amit nagy valószínűséggel a NF-κB gátlásán keresztül fejt ki. Az ADMA leptinnel igazolódott negatív összefüggése hátterében is nagy valószínűséggel az l-karnitin β-oxidációt fokozó hatása áll, és a jelenséget a korábban részletezett „obesity paradox" folyamattal magyarázzuk.

Mind a ghrelin, mind a zsírszöveti hormonok felfedezésük óta egyre inkább a klinikai kutatások középpontjába helyeződnek. Munkacsoportunknak is sikerült több szoros összefüggést igazolni ezen hormonok különböző kórállapotokban bekövetkező változásairól. Fontos megemlíteni, hogy sem a ghrelin, sem az adipokinek az emberi szervezetben betöltött pontos fiziológiai és patofiziológiai szerepe még nem tisztázott. Ugyanakkor saját kutatásunk és a világirodalmi adatok tanulmányozása alapján, kicsit megismerve ezen peptidek tulajdonságait, a következő hipotézis mondható el. Egy egyén kockázata bármely betegségre attól függhet, hogy milyen mértékben képes ellensúlyozni egy gyulladásos állapot okozta stresszhatást. Ha az illető szervezetének válaszreakciója nem megfelelő, akkor jelentkezik a betegség, illetve a betegség progressziója. Ezzel az elmélettel lehet talán a legjobban

megközelíteni a szóban forgó hormonok hatásait. Úgy gondoljuk, hogy mind a ghrelin, mind az adipokinek változásai a szervezetünk védekező rendszerét tükrözik, és a különböző gyulladásos folyamatokra adott regeneratív/protektív válaszreakcióként tekinthetőek.

Humán vizsgálataink eredményei klinikai gyakorlati jelentőséggel is bírnak. Igazoltuk, hogy a zsírszöveti hormonok akut gyulladásos folyamatokban is aktívan részt vesznek, így gyulladásos markereknek tekinthetőek, az adiponektint, a ghrelint és a rezisztint hepatitisz esetén a májlézió mértékének jelzőjeként értékelhetjük. Klinikai kísérletek folynak az adiponektin antidiabetikus, antiinflammatórikus és antiaterogén hatásainak in vivo alkalmazására. Ezek létjogosultságát a krónikus vesebetegek körében észlelt eredményeink támogatják, mindenek előtt az l-karnitin pótlás szükségét ezen betegek körében, hiszen a karnitin kiváltotta hiperadiponektinémia minden szempontból jótékony hatású. Reméljük, hogy eredményeinkkel hozzájárulunk az adipokinek jövőbeli terápiás alkalmazásához.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Sulyok Endre professzor Úrnak a tudományos kutatásokhoz, és a jelen értekezés elkészítéséhez nyúltott segítségét.

Köszönettel tartozom prof. Dr. Wolfgang Rascher professzornak, az Erlangeni Egyetem Gyermekklinika igazgatójának, és prof. Dr. Melanie Bode-Böger professzor asszonynak a Magdeburgi Egyetem Klinikai Farmakológiai Intézet igazgatójának a labordiagnosztikai lehetőségek biztosításáért és hasznos tanácsaikért.

A szerző eddigi tudományos munkássága

A dolgozattal kapcsolatos közlemények:

Magyar:

Tóth G., Györke Zs., Sulyok E. Gyermekkori obezitás és emelkedett májfunkció. Gyermekgyógyászat 2001. május 52/3.

Tóth G., Sulyok E. A zsírszövet mint endokrin szerv.Gyermekgyógyászat 2007. június 58/4.

Külföldi:

Tóth G, Rauh M, Nyul Z, et al. Serum ghrelin, insulin and adipokine levels in children with acute hepatitis. Eur J Gastr Hepatol 2009;április, nyomtatás alatt.

Csiky B, Nyul Z, **Tóth G**, et al. L-carnitine supplementation and adipokines in patients with end-stage renal disease on regular haemodialysis. J Ren Nutr közlés alatt

Tóth G, Nyul Z, Sulyok E, et al. Adipokines and endothel dysfunction in L-carnitine supplemented uremic patients on regular hemodialysis. Exp Clin Endocr Diab közlés alatt

Egyéb közlemények:

Sodium and potassium intake in Hungarian children and adolescets

Sulyok E., Lakatos O., **Tóth G.**, Angyal M. Pediatric Nephrology (2008) 23:1571-1719.

Coeliac disease presenting as intussusception in two 3-olds

Tóth G., Sólyom A., Sarlós P. European Journal of Pediatrics (közlés alatt)

Előadások:

Idegen nyelvű:

2000. 10th Workshop of the ECOG Pécs, Liver function test in childhood obesity Tóth G., Sulyok E.

Magyar:

1999. Észak-Nyugat Magyarországi Gyermekgyógyász Társaság Területi Ülése Mosonmagyaróvár: Miért áll félre a szám?(Faciális paresisek etiológiája) Tóth G., Simon Gábor

2000. Dél-Dunántúli Gyermekgyógyász Társaság Területi Ülése Szigetvár: Típusos és Atípusos Pneumoniák Tóth G., Adonyi M.

2001. Észak-Nyugat Magyarországi Gyermekgyógyász Társaság Területi Ülése Dunaújváros: Gyermekkori obesitas és májfunkció Tóth G. Sulyok E.

2001. Magyar Gyermekgyógyász Társaság Országos Nagygyűlése, Pécs: Erythema nodosum és colitis ulcerosa Tóth G., Adonyi M., Sulyok E.

2002. Magyar Gyermekgyógyász Társaság Országos Nagygyűlése, Tatabánya: Papillon-Lefévre sy.. Tóth G., Harangi F.

2002. Dél-Dunántúli Gyermekgyógyász Társaság Területi Ülése, Komló: Mononucleosis infectiosához társuló autoimmun haemolytikus anaemia Tóth G., Nyúl Z., Varga L.

2004. Magyar Gyermekgyógyász Társaság Országos Nagygyűlése Acut disseminált encephalomyelitis Tóth G., Papp Sz., Sulyok E.

2006. Fiatal Gyermekgyógyászok Országos Konferenciája, Szeged. Waardenburg sy. Tóth G., Szőnyi L.

2008. Magyar Gyermekgyógyász Társaság Országos Nagygyűlése, Szeged A zsírszövet mint endokrin szerv Tóth G., Sulyok E. (Petényi Géza-díj)

2008. Hepatológiai Gyűlés, Tata: Acut hepatitis képében jelentkező Wilson kór Tóth G., Nyul Z.

7. Irodalom

1. Colemann DL. Effects of parabiosis in obese with diabetes and normal mice. Diabetologia 1973;9:294-298.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-432.
3. Green ED, Maffei M, Braden VV, et al. The human obes (OB) gene: RNA expression pattern and mapping ont he physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. Genom Res1995;5:5-12.
4. Gong DW, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. J Biol Chem 1996;271:3971-3974.
5. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, et al. Evidence that the diabetes gene Encodes the leptin receptor: identification of a mutation int he leptin receptor gene in db/db mice. Cell 1996;84:491-495.
6. Lee GH, Proenca R, Montez JM, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature 1996;
7. Baratta M. Leptin—from a signal of adiposity to a hormone mediator in peripheral tissues. Med Sci Monit 2002;8:282–292.
8. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of the adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. Endocrinology 2004;145:2273-2282.
9. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue:their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 2000;21:697-738.
10. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, et al. Leptin: a review of its periferal actions and interactions. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26:407-1433.

11. Kolaczynsky JW, Considine RV. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. Diabetes 1996;45:1511-1515.

12. Wing RR, Sinha MK, Considine RV, et al. Relationship between weight loss maintenance and changes in serum leptin levels. Horm Metab Res 1996;28:698-703.

13. Trayborn P, Duncan JS, Rayner DV. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. Biochem J 1995;311:729-733.

14. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. Recent Prog Horm Res 2004;59:305-331.

15. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. Ann Clin Biochem 2000;37:244–252.

16. Funahashi H, Yada T, Suzuki R, Shioda S. Distribution, function, and properties of leptin receptors in the brain. Int Rev Cytol 2003;224:1–27.

17. Zabeau L, Lavens D, Peelman F, Eyckerman S, Vandekerckhove J, Tavernier J. The ins and outs of leptin receptor activation. FEBS Lett 2003;546:45–50.

18. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. Science 1996;274:1185–1188.

19. Rosicka M, Krsek M, Matoulek M, et al. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptor levels. Physiol Res 2003;52:61–66.

20. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. JAMA 1999;282:1568–1575.

21. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity, J Clin Invest 2000;105:1827–1832.

22. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 1995;83:1263–1271.

23. Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H, et al. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. Endocrinology 2002;143:775–783.

24. Hileman SM, Tornoe J, Flier JS, et al. Transcellular transport of leptin by the short leptin receptor isoform ObRa in Madin-Darby canine kidney cells. Endocrinology 2000;141:1955–1961.

25. Chan YY, Clifton DK, Steiner RA. Role of NPY neurones in GH-dependent feedback signalling to the brain. Horm Res 1996;145:12–14.

26. Pierroz DD, Aebi AC, Huhtaniemi IT, et al. Many LH peaks are needed to physiologically stimulate testosterone secretion: modulation by fasting and NPY. Am J Physiol 1999;276:603–610.

27. Rohner-Jeanrenaud F. Aspects of the neuroendocrine regulation of body weight homeostasis. Am Endocrinol 2002;63:125–128.

28. Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the writing. J Clin Invest 2000;105:859-861.

29. Hileman SM, Pierroz DD, Flioer JS. Leptin, nutrition, and reproduction: timing is everything. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:804-807.

30. Chan JL, Heist K, DePaoli A, et al. The role of falling leptin levels int he neuroendocrin and metabolic adaptation to short term starvation in healthy men. J Clin Invest 2003;111:1409-1421.

31. Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reserves starvation-induced immunosuppression. Nature 1998;394:897-901.

32. Cock TA, Auwerx J. Leptin: cutting the fat off the bone. Lancet 2003;362:1572-1574.

33. Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003;284:R639–651.

34. Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. Am J Med Sci 2002;324:127–137.

35. Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. N Engl J Med 2002;346:570–8.

36. Dötsch J, Meissner U, Rascher W. Leptin-induced weight loss is not solely mediated by anorexia. Eur J Endocrinol 2003;148:11–12.

37. Speakman JR, Stubbs RJ, Mercer JG. Does body mass play a role in the regulation of food intake? Proc Nutr Soc 2002;61:473–487.

38. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, et al. Integrative physiology of human adipose tissue. Int J Obes Relat Metab Disord 2003;27:875–888.

39. French S, Castiglione K. Recent advances in the physiology of eating. Proc Nutr Soc 2002;61:489–496.

40. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. Diabetes 2004;53(Suppl 1):S143–151.

41. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. J Nutr 2004;134:295–298.

42. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. J Clin Invest 1996;97:1344–7.

43. Haluzik M, Fiedler J, Nedvidkova J, et al. Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias. Nutrition 2000;16:429–433.

44. Blum WF, Juul A. Reference ranges of serum leptin. In: Blum WF, et al., eds. Leptin—the voice of adipose tissue. Heidelberg: Johann Ambrosius Verlag, 1997:318–326.

45. Kurrimbux D, Gaffen Z, Farrell CL,et al. The involvement of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers in the distribution of leptin into and out of the rat brain. Neuroscience 2004;123:527–536.

46. Cumin E, Baum HP, Levens E. Mechanism of leptin removal from the circulation by the kidney. J Endocrinol 1997;155:577-585.

47. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, et al. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body compositions, and resting metabolis rate in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1998;178:1010-1015.

48. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, et al. Leptin levels in pregnant women and newborn infants: Gender differeces and reduction during the newborn period. Pediatrics 1998;101:465-466.

49. Schubring C, Kiess W, Englaro P, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1480-1483.

50. Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: Serum leptin levels in pregnant and lactating women. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:585-589.

51. Yura S, Sagawa N, Mise H, et al. A positive umbilical venous-arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. Am J Obstet Gynecol 1998;178:926-960.

52. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. Ann N Y Acad Sci 2002;967:379–88.

53. Hu E, Liang P, Spiegelmann BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem 1996;271:10697-10703.

54. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP 30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002;13:84–89.

55. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, et al. The cocurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinc metabolic effects of two fat compartments. Diabetes 2002;51:1005-1015.

56. Cnop M, Havel PJ, Utvschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia 2003;46:459-469.

57. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003;26:2442-2450.

58. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 2003;423:762-769.

59. Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. Nat Med 2001;7:947–953.

60. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, et al.Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP 30 globular domain: acetyl CoA carboxylase inhibition and AMPactivated protein kinase activation. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:16309–16313.

61. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, et al. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1594–1602.

62. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in paralell with reduced insulin sensitivity doring the progression to type II. diabetes in rhesus monkeys. Diabetes 2001;50:1126-1133.

63. Combs TP, Wagner JA, Berger J, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPAR-gamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. Endocrinology 2002;143:998-1007.

64. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR-gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. Diabetes 2001;50:2094-2099.

65. Yu JG, Javorshi S, Hevener AL, et al. The effect of thiazolinidediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. Diabetes 2002;51:2968-2974.

66. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. Diabetes 2003;52:667-674.

67. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. Biochem Biophys Res Commun 2001;288:1102-1107.

68. Collins AR, Meehan WP, Kintscher U, et al. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:365-371.

69. Kamon J, Yamauchi T, Waki H, et al. Mechanism for regulation of adiponectin expression (Abstract) Diabetes 2002;51(Suppl.2):A87.

70. Cnop M, Havel PJ, Utvschneider KM, et al. Gender based differences in adiponectin and leptin levels are related to differences in body fat distribution. (Abstract) Diabetes 2002;51(Suppl. 2):A404.

71. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, et al. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoreceptor agonists on adiponectin secretion: In vitro and in vivo studies. Biochem J 2002;367:677-685.

72. Ishii T, Yamakita T, Yamagami K, et al. Plasma adiponectin levels are associated with insulin sensitivity improved by exercise training in type 2 diabetes. (Abstract) Diabetes 2002;51(Suppl. 2):A248.

73. Tóthné Fischer L, Blatniczky L, Újvári A. Adiponektin és ghrelin: az energia-egyensúlyt befolyásoló paraméterek mérési problémái. Gyermekgyógyászat 2007;58(2): 98-102.

74. Gavrila A, Peng CK, Chan JL, et al. Diurnal and ultradian dinamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2838-2843.

75. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adiposespecific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1565–1569.

76. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. J Biol Chem 2002;277:37487–37491.

77. Aruna B, Ghosh S, Singh AK, et al. Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages. Biochemistry 2003;42:10554–10559.

78. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:502–506.

79. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001;409:307–312.

80. Ukkola O. Resistin—a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? Eur J Endocrinol 2002;147:571–574.

81. Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor _ agonists. J Biol Chem 2001;276:25651–25653.

82. Moore GB, Chapman H, Holder JC, et al. Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice. Biochem Biophys Res Commun 2001; 286:735–741.

83. Le Lay SL, Boucher J, Rey A, et al. Decreased resistin expression in mice with different sensitivities to a high-fat diet. Biochem Biophys Res Commun 2001; 289:564–567.

84. Hotamisligil GS. The irresistible biology of resistin. J Clin Invest 2003;111:173–174.

85. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. Obes Res 2002;10:1–5.

86. Rajala MW, Obici S, Scherer PhE, et al. Adipose derived resistin and gut-derived resistin like molecule-_ selectively impair insulin action on glucose protection. J Clin Invest 2003;111:225–230.

87. Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? Diabetes Obes Metab 2004;6:163–170.

88. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. Am J Clin Res 1987;45:277-282.

89. Cianflone K, Xia Z, Chen LY. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. Biochem Biophys Acta 2003;1609:127-143.

90. Xia Z, Stanhope KL, Digitale E, et al. Acylation-stimulating protein (ASP)/complement C3adesArg deficiency results in icreased energy expenditure in mice. J Biol Chem 2004;279:4051-4057.

91. Kalant D, Cain SA, Maslowska M, et al. The chemoattractant receptor-like protein C5L2 binds the C3adesArg77/ acylation-stimulating protein. J Biol Chem 2003;278:11123-11129.

92. Hosoda H, Kojima M, Mitzushima T, et al. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing. J Biol Chem 2003;278:67–70.

93. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. Rev Endocrinol Metab Disord 2002;3:326–338.

94. Petersenn S. Structure and regulation of the growth hormone secretagogue receptor. Minerva Endocrinol 2002;27:243–256.

95. Hagemann D, Meier JJ, Gallwitz B, et al. Appetite regulation by ghrelin—a novel neuro-endocrine gastric peptide hormone in the gut-brain-axis [Review]. Z Gastroenterol 2003;41:929–936.

96. Wang G, Lee HM, Englander E, et al. Ghrelin—not just another stomach hormone. Regul Pept 2002;105:75–81.

97. Drazen DL, Woods SC. Peripheral signals in the control of satiety and hunger. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003;6:621–629.

98. Zigman JM, Elmquist JK. Minireview: from anorexia to obesity—the yin and yang of body weight control. Endocrinology 2003;144:3749–3756.

99. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3177–3183.

100. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, et al. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa:effect of weight reduction or recuperation. J Pediatr 2004;144:30–35.

101. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, et al. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. Clin Endocrinol 2003;59:649–654.

102. Soriano-Guillen L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, et al. Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type I diabetes mellitus. Pediatr Res 2004;55:830–835.

103. Ukkola O. Endocrinological activities of ghrelin: new insights. Eur J Intern Med 2003;14:351–356.

104. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: Direkt and indirekt effects of tumor necrosis factor-α. Cytokine Growth Factor Rev 2003;14:447-455.

105. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelmann BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993;259:87-91.

106. Uysal KT, Wiesdrock SM, Marino MW, et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-α function. Nature 1997;389:610-614.

107. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-α: implications for insulin resistance. Diabetes 2002;51:3176-3188.

108. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. Int J Obes Relap Metab Disord 2003;27(Suppl.):S53-S55.

109. Fernadez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocr Rev 2003;24:278-301.

110. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Suppressor of cytokin signaling-3 (SOC3), a potential mediator of interleuki-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. J Biol Chem 2003;278:13740-13746.

111. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. J Clin Invest 1997;99:643-650.

112. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature onset obesity. Nat Med 2002;8:75-79.

113. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? Int J Biochem Cell Biol 2003;35:807-825.

114. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. N Engl J Med 1989;321:868-873.

115. Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. Obes Rev 2003;4:43-55.

116. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest 2003;112:1785-1788.

117. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:7265-7270.

118. Gerhardt CC, Romeo IA, Cancello R, et al. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. Mol Cell Endocrinol 2001;175:81-92.

119. van Royen N, Hoefer I, Buschmann I, et al. Effects of local MCP-1 protein therapy ont he development of the collateral circulation and atherosclerosis in Watanabe hyperlipidemic rabbits. Cardiovasc Res 2003;57:178-185.

120. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. Obes Rev 2002;3:85-101.

121. Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, et al. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. Diabetes 2004;53:336-346.

122. Schafer K, Fujisawa K, Konstantinides S, et al. Disruption of the plasminogen activator inhibitor 1 gene reduces the adiposity and improves the metabolic profile of genetically obes and diabetic ob/ob mice. FASEB J 2001;15:1840-1842.

123. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. Gene 1997;190:227-235.

124. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. Pharmacol Ther 2005;107:198-211.

125. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, et al. Apelin a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology 2005;146:1764-1771.

126. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique „beneficial" adipokines up-regulated in obesity? Med Sci Monit 2006;12:RA112-119.

127. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. Regul Pept 2005;132:27-32.

128. O'Sea M, Hansen MJ, Tatemoto K, et al. Inhibitory effect of apelin-12on nocturnal food intake in the rat. Nutr Neurosci 2003;6:163-167.

129. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effect of insulin. Science 2005;307:426-430.

130. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, et al. Genomic organization of the gene coding for human pre-B cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. J Mol Endocrinol 2001;26:107-117.

131. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines-novel link between the inflammation and vascularfunction? J Physol Pharmacol 2006;57:505-528.

132. Revollo JR, Korner A, Mills KF, et al. Namp/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. Cell Metab 2007;6:363-375.

133. Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. Genes Dev 2006;20:2913-2921.

134. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, et al. Serum concentration of visfatin in obese women. Metabolism 2007;56:1131-1134.

135. de Luis DA, Gonzales Sagrado M, Conde R, et al. Effect of hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. Nutrition 2008;24:517-521.

136. Rock CL, Coulstan AM, Ruffin MT. Diet therapy. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ (editors): Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hil; 1998, pp. 465–472.

137. Onodera K, Kato A, Suzuki K. Serum leptin concentrations in liver cirrhosis: relationship to the severity of liver dysfunction and their characteristic diurnal profiles. Hepatology Research 2001; 21:205–212.

138. Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schöffski P, Hecker H, et al. Ghrelin in chronic liver disease. J Hepatol 2003; 38:447-454.

139. Marchesini G, Bianchi G, Lucidi P, Villanova N, Zoli M, De Feo P. Plasma ghrelin concentrations, food intake, and anorexia in liver failure. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2136-2141.

140. Ataseven H, Halil Bahcecioglu I, Kuzu N, Yalniz M, Celebi S, Erensoy A, et al. The Levels of Ghrelin, Leptin, TNF-α, and IL-6 in Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma due to HBV and HDV Infection. Mediators of Inflammation 2006; 4:78380.

141. Marchesini G , Pagotto U, Bugianesi E, De Iasio R Manini R, Vanni E, et al. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5674-5679.

142. Caner I., Selimoglu MA, Yazgi H, Ertekin V. Serum leptin levels in children with acute viral hepatitis A. West Indian Med J 2006; 55:409-413.

143. Tacke F, Wüstefeld T, Horn R, Luedde T, Srinivas Rao A, Manns MP, et al. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. J Hepatol 2005; 42:666-673.

144. Tietge UJ, Böker KH, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287:82-89.

145. Wolf AM, Wolf D, Avila MA, Moschen AR, Berasain C, Enrich B, et al. Up-regulation of the anti-inflammatory adipokine adiponectin in acute liver failure in mice. J Hepatol 2006; 44:537-543.

146. Bahr MJ, Ockenga J, Böker KH, Manns MP, Tietge UJ. Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not with insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291:199-206.

147. Breidert M, Zimmermann TF, Schneider R, Ehninger G, Brabant G. Ghrelin/Leptin-imbalance in patients with primary biliary cirrhosis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004; 112:123-126.

148. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue Br J Nutr 2004;92:347-355.

149. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanism linking obesity with cardiovascular disease. Nature 2006;444:875-880.

150. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur Cytokine Netw 2006;17:4-12.

151. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S,et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes Metabolism 2008;34:2-11.

152. Axelsson J, Stenvinkel P. Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17:25-31.

153. Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. Am J Kidney Dis 2003;41(Suppl4):S13-S26

154. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, et al. Carnitine and hemodialysis. Am J Kidney Dis 2003;41(Suppl1):S116-S122.

155. Schreiber B. Levocarnitine and dialysis: A review. Nutr Clin Pract 2005;20:218-243.

156. Guarnieri G, Biolo G, Vinci P, et al. Advances in carnitine in chronic uremia. J Renal Nutr 2007;17:23-29.

157. Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. Am J Kidney Dis 2003;41(Suppl4): S4-S12.

158. Longoni B, Giovannini L, Migliori M, et al. Cyclosporine-induced lipid peroxidation and propionyl carnitine protective effect. Int J Tissue React 1999;21:7-11.

159. Calò La, Pagnine E, Davis PA, et al. Antioxidant effect of l-carnitine and its short chain esters. Revelance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage. Int J Cardiol 2006;107:54-60

160. Duranay M, Akay H, Yilmaz FM, et al. Effects of l-carnitine infusions on inflammatory and nutritional markers in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21:3211-3214.

161. Talián GL, Komlósi K, Decsi T, et al. Determination of carnitine ester patterns during the second half of pregnancy, at delivery, and in neonatal cord blood by tandem mass spectrometry: complex and dynamic involvement of carnitine in the intermediary metabolism. Pediatr Res 2007;62:88-92.

162. Calvani M, Benatti P, Mancinelli A, et al. Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis. Ann NY Acad Sci 2004;1033:52-66.

163. Evans A, Faull R, Fornasini G, et al. Pharmacokinetics of l-carnitine in patients with end-stage renal disease undergoing long-term hemodialysis. Clin Pharmacol Ther 2000;68:238-249

164. Hurot J-M, Cucherate M, Haugh M, et al. Effects of l-cartinine supplementation in maintenance hemodialysis patients: A systematic review. J Am Soc Nephrol 2002;13:708-714.

165. Vernez L, Dickenmann M, Steiger J, et al. Effect of L-carnitine on the kinetics of carnitine, acylcarnitines and butyrobetaine in long-term haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2006;21:450-458.

166. Eknoyan G, Latos DL, Lindberg J. Practice recommendations for the use of l-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. Am J Kidney Dis 2003;41:868-876.

167. Ellis BA, Poynten A, Lowy AJ, et al. Long-chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000;279:554-560.

168. Gunal AI, Celiker H, Donder E, et al. The effect of l-carnitine on insulin resistance in hemodialysed patients with chronic renal failure. J Nephrol 1999;12:38-40.

169. Belay B, Esteban-Cruciani N, Walsh CA, et al. The use of levo-carnitine in chrildren with renal disease: a review and a call for future studies. Pediatr Nephrol 2006;21:308-317.

170. Scherer PE, Williams B, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem 1995;270:26746-26749.

171. Giannessi D, Maltinti M, Del RY S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. Pharmacol Res 2007;56:459-467.

172. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Funahashi T, et al. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. Nephrol Dial Transplant 2005;20:129-134.

173. Karakitsos D, De Groot E, Patrianakos AP, et al. Adiponectin and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease and co-morbid diabetes mellitus. Am J Nephrol 2006;26:340-347.

174. Jorsal A, Tarnow L, Frystyk J, et al. Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy. Kidney Int 2008;74:649-654.

175. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activating protein kinase. Nat Med 2002;8:1288-1295.

176. Beddhu S, Kimmel PL, Ramkumar N, et al. Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Am J Kidney Dis 2005;46:577-586.

177. Mingrone G, Greco AV, Capristo E, et al. L-carnitine improves glucose disposal in type 2 diabetic patients. J Am Coll Nutr 1999;18:77-82.

178. Capaldo B, Napoli R, DiBonito P, et al. Carnitine improves peripheral glucose disposal in non-insulin-dependent diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 1991;14:191-195.

179. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001;409:307-312.

180. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, et al. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule–beta selectively impair insulin action on glucose production. J Clin Invest 2003;111:225-230.

181. Nüsken K-D, Kratzsch J, Wienholz V, et al. Circulating resistin concentrations in children depend on renal function. Nephrol Dial Transplant 2006;21:107-112.

182. Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. Kidney Int 2006;69:596-604.

183. Filippidis G, Liakopoulos V, Martens PR, et al. Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. Blood Purif 2005;23:421-428.

184. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAlister CJ, et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. Am J Clin Nutr 2004;80:299-307.

185. Heimburger O, Lonnqvist F, Danielsson A, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations and its relation to the body fat content in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1997;8:1423-1430.

186. Daschner M, Tönshoff B, Blum WF, et al. Inappropriate elevation of serum leptin levels in children with chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1998;9:1074-1079.

187. Don BR, Rosales LM, Levine NW, et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2001;59:1114-1120.

188. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. End-stage renal disease: a state of chronic inflammation and hyperleptinemia. Eur J Clin Invest 2003;33:527-528.

189. Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, et al. Low serum leptin concentration predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5 on hemodialysis therapy. Obesity 2007;15:1617-1622.

190. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. Contrib Nephrol 2006;151:57-69.

191. Iwanaga K, Takamura N, Abe Y, et al. Plasma concentrations of adrenomedullin and ghrelin in hemodialysis patients with sustained and episodic hypotension. Endocrine J 2005;52:23-28.

192. Jarkowska Z, Kosicka M, Kršek M, et al. Plasma ghrelin levels in patients with end-stage renal disease. Physiol Res 2005;54:403-408.

193. Iglesias P, Diez JJ, Fernandez-Reyes MJ, et al. Serum ghrelin concentrations in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. Clin Endocrinol 2006;64:68-73.

194. Li WG, Gavrila D, Liu X, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-κB activation in human endothelial cells. Circulation 2004;109:2221-2226.

195. Baylis C, Blich J. Nitric oxide (NO) in renal physiology and pathophysiology. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1955-1957.

196. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Eng J Med 1993;329:2002-2012.

197. Al Banchaabouchi M, Marescau B, Possemiers I, et al. N^G, N^G-dimethylarginine and N^G, N'^G-dimethylarginine in renal insufficiency. Pflügers Arch-Eur J Physiol 2000;439:524-531.

198. Anderstam B, Katzarski K, Bergström J, et al. Serum levels of N^G, N'^G-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dyalisis patients. J Am Soc Nephrol 1997;8:1437-1442.

199. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, et al. Asynnetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide syntase inhibitor, in experimental hypertension. Hypertension 1997;29:242-247.

200. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:170-176.

201. Nijveldt RJ, Van Leeuwen PA, Van Guldener C, et al. Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1999-2002.

202. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SNI, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renaI disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. I Am Soc Nephrol I999;10:594-600.

203. Kielstein JT, Bode-Boger SNI, Frolich JC, et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis trearment and atherosclerotic disease. Kidney Int 2001;59(supp7l8):S9-S13.

204. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, Benedetto, et al. Left ventricular hypertrophv. cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. Kidney Int 2002:62:339-345.

205. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein IT, et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease:the mild to moderate kidney disease study. I Am Soc Nephrol 2005:16:2456-2461.

206. Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SNI: Simultaneous detection of arginine, asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylirrginine and citrullin in human plasma and urine applying liquid chromatography-mass spectrometry with very straight forward sample preparation. J Chromatogr [B] 2003; 798:231.-239.

207. Gnanapavan S, Kola B, Bustin Sa, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2988.

208. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. Nature 1999;398:718-723.

209. Wei GL, Dan G, Xuebo L, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuklear factor-κB activation in human endothelial cells. Ciculation 2004;109:2221-2226.

210. Tóth G, Rauh M, Nyul Z, et al. Serum ghrelin, insulin and adipokine levels in children with acute hepatitis. Eur J Gastr Hepatol 2009;április, nyomtatás alatt.

211. Csiky B, Nyul Z, Tóth G, et al. L-carnitine supplementation and adipokines in patients with end-stage renal disease on regular haemodialysis. J Ren Nutr közlés alatt

212. Tóth G, Nyul Z, Sulyok E, et al. Adipokines and endothel dysfunction in L-carnitine supplemented uremic patients on regular hemodialysis. Exp Clin Endocr Diab közlés alatt