

PhD thesis

**Investigations of additional
cardio-metabolic biomarkers
in patients with different BMI categories and kidney function**

Dr. Peti, Mihály Attila

Institute of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Pécs

Head of the doctoral school:

**Prof. Dr. Komoly, Sámuel
MD., DSc.**

Head of the doctoral program:

**Prof. Dr. Kovács, L. Gábor
MD., DSc.**

**Member of Hungarian
Academy of Sciences
Institute of Laboratory
Medicine**

Supervisors:

**Prof. Dr. Kovács, L. Gábor
MD., DSc.**

**Member of Hungarian
Academy of Sciences
Institute of Laboratory
Medicine**

**Dr. Bajnok, László
MD., PhD.**

**Division of Endocrinology and
Metabolism,
1st Department of Medicine,**

Faculty of Medicine, University of Pécs

Pécs

2011

Introduction

Oxidative stress is enhanced in both metabolic syndrome and hemodialysed patients (HDPS). HDL-bound paraoxonase 1 (PON1) enzyme protects lipoproteins from oxidation. However, PON1 activity is reduced in both diabetes mellitus and kidney failure. Altered levels adipokines, e.g. leptin, adiponectin, and resistin as well as cytokines, e.g. interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) secreted by adipose tissue may contribute to abdominal obesity related insulin resistance (IR), inflammation and atherosclerosis, as well as to decreased PON1 activity. Adiponectin correlates positively and independently from other factors with PON1 activity, while negatively with C-reactive protein (CRP) and malonyldialdehyde (MDA) suggesting a role in the alleviation of oxidative stress. Soluble E-selectin as a marker of endothelium inflammation shows a direct association with IR. In kidney failure, its severity is related both with PON1 activity and MDA level. Furthermore, although adiponectin level is elevated in kidney failure, its role is controversial in this patient population. By some investigations, its level seems to be directly related to the risk of the cardiovascular events according to a paradoxical role of adiponectin in chronic renal diseases that may contribute to the explanation of a “reverse epidemiology”.

Aims of the present work

To investigate of the role of adipokines in modifying metabolic syndrome, serum PON1 activity, endothelium activation, and increased oxidative stress in two patient-groups, in (i) kidney failure and (ii) those with preserved kidney function but having various degrees of obesity.

Methods

The investigations were carried out in two different patient-groups , in 70 HDPS and in 74 individuals with preserved kidney function (50 obese, and 24 healthy ones). Among others, anthropometric parameters, systolic and diastolic blood pressures were measured and the IR index calculation was based on homeostasis model assessment (HOMA-IR). Adiponectin, sE-selectin, resistin and leptin were measured by ELISA, while activity of PON1, level of non-esterified fatty acids (NEFA), as well as measures of lipid peroxidation, e.g. reduced glutathion (GSH) and MDA levels, total peroxidase and catalase activities were determined using spectrophotometric methods.

Results

1. Hemodialysed patients

In the hemodialysed patients body mass index (BMI), waist, albumin, CRP, triglyceride and HOMA-IR were significantly higher in the lower adiponectin subgroup, while dialysis efficiency and HDL-C were significantly lower. According to these, adiponectin level correlated positively with dialysis efficiency and HDL-C, while negatively with BMI, waist, albumin, fibrinogen, CRP, HOMA-IR and triglyceride levels. Multiple regression analyses showed that not only BMI and HOMA-IR were independent negative predictors of serum adiponectin level, but also the albumin level that is a marker of nutrition. Soluble E-Selectin inversely and independently correlated with the age, while GSH positively with HDL-C.

Among the oxidative stress markers only the GSH showed significant correlations with analyzed parameters. As expected, there was a positive association with HDL-C, while negative ones with both systolic and diastolic blood pressure.

However, in our patient-group we found no correlations between the analyzed cardio-metabolic parameters and the total peroxidase, the catalase activity, or MDA concentration.

2. Individuals with preserved kidney function

In individuals with preserved kidney function, HOMA-IR was correlated positively with BMI, waist circumference, serum NEFA, leptin, IL-6 and TNF- α levels, while negatively with adiponectin, without significant association to resistin. Leptin, and in lesser degree IL-6 and adiponectin were significant predictors of HOMA-IR. Resistin level was higher in the controls than among the obese subjects, and correlated negatively with BMI, waist circumference, systolic BP, serum HbA_{1C}, leptin, NEFA, and MDA levels, while positively but not independently with PON1 activity. We found no significant difference between sexes in respect of serum levels of resistin. Beside MDA, PON1 activities were also negatively correlated with BMI, waist circumference, systolic BP, levels of HbA_{1C}, insulin and HOMA-IR, and correlated positively with concentrations of HDL-C. Of these variables, BMI and MDA were independent predictors of PON1 activity.

Discussion

1. Hemodialysed patients

We have demonstrated that in kidney failure, in contrast to normal renal function, higher adiponectin levels have no correlation with PON1 activity or the sE-selectin level. However, adiponectin shows associations with dialysis efficiency, and similar to individuals with preserved kidney function, traits of metabolic syndrome. In addition to BMI and HOMA-IR, the serum albumin concentration is also one of the independent negative predictors of the serum adiponectin level.

Dialysis efficiency has shown associations with the metabolic syndrome, but not with the serum albumin level. Collectively, these findings may add details to the understanding of the role that adiponectin plays in the chronic renal disease related to “reverse epidemiology.”

2. Individuals with preserved kidney function

In the current concept of metabolic syndrome the adipose tissue secreted products, adipokines and NEFA play pivotal roles. We tested the association of insulin resistance to levels of these humoral factors, in addition to basic anthropometric characteristics. In univariate analyses insulin resistance was correlated positively with obesity, levels of serum NEFA, leptin, IL-6 and TNF- α , while negatively with adiponectin serum concentration, with no significant association to resistin. In line with these findings, HOMA-IR, NEFA, leptin IL-6 and TNF- α level were significantly higher, while adiponectin level was significantly lower in obese people as compared to normal controls, without significant difference in respect of resistin.

In a combined multivariate model, we also tested the influence of other adipokines on HOMA-IR as a dependent variable. The investigated parameters on the whole explained only a minor part of the variance of insulin resistance showing that other factors also play pivotal roles in the determination of its degree. On HOMA-IR leptin had the highest influence of the adipokines, while IL-6 and adiponectin had minor ones, and TNF- α , resistin, NEFA or BMI were not significant independent predictors of this.

Interestingly, we found discrepant associations between IL-6 and HOMA-IR during the uni-, and multivariate analyses: positive one during the univariate, while in multivariate tests, depending on whether in the model beside of basic anthropometric characteristics NEFA and other adipokines were also included either negative one, or neutral. IL-6 release from adipose tissue results in a proinflammatory state leading to insulin resistance, while, on the other hand, IL-6

produced by working muscles could enhance glucose disposal, lipolysis and fat oxidation.

Among our study subjects with a broad range of BMI, we obtained negative association between serum levels of resistin and, besides insulin resistance, some other features of metabolic syndrome, such as BMI, waist circumference, serum levels of HbA_{1C}, leptin, non-esterified fatty acid and MDA, and systolic BP. Although these correlations were not too strong, except the one with the MDA, on the whole were concordant. Individuals with normal renal function, adiponectin has a positive and independent correlation with the HDL-associated antioxidant enzyme paraoxonase 1 (PON1), yet an inverse relationship with sE-selectin, a marker of inflammatory activation of the endothelium.

We also investigated the possible association of serum levels of resistin with activity of the PON1. They showed a positive univariate correlation. However, when we tested if the association between resistin and PON1 was independent of anthropometric and other parameters in multiple regression analysis, resistin was not an independent predictor of PON1. Actually, during this multivariate analyses only the negative correlation between PON1 and lipid peroxidation (e.g. MDA concentration measured by TBARS) remained significant, and neither the BMI, nor age, gender, systolic BP, HOMA-IR, LDL-C or HDL-C were significant predictors of PON1 activity.

The finding that some parameters of metabolic syndrome, e.g. diastolic BP, levels of uric acid, glucose, insulin, triglyceride, HDL-C, and HOMA-IR were not related significantly to serum levels of resistin might be because our study patient's group was not large enough to have sufficient statistical power that was otherwise enough for our basic observation, i.e. the significant positive correlation between serum resistin and PON1. The fact that fasting plasma glucose was not related to serum levels of resistin may be due to the fact that HbA_{1C} reflects the long-term glycemic burden. In agreement with the majority of previous work, there was no relationship between resistin and LDL-C levels.

Original observations

1. To the best of our knowledge, we investigated first a possible relationship between adiponectin with PON1 and sE-selectin in kidney failure. However, we found no correlation among PON1 activity, sE-selectin and adiponectin levels in this patient's group. Moreover, our findings raise the possibility that – although itself the lower insulin resistance in patients with higher adiponectin levels might be beneficial, even in kidney failure – the condition related to uremic malnutrition marked by the lower serum albumin concentration may be more detrimental. Furthermore, the uremic environment, despite the kidney failure-related hyperadiponectinemia, may overwhelm the protective effect of adiponectin against endothelial dysfunction and low PON1 activity. These findings collectively may add to the understanding of the role that adiponectin plays in the chronic renal disease-related “reverse epidemiology.”
2. In individuals with preserved kidney function and wide range of BMI, applying a combined model containing multiple adipose tissue derived humoral factors to investigate their collective effects on the insulin resistance, only serum leptin, and in lesser degree IL-6 and adiponectin were independent determinants of insulin resistance. Moreover, even together explain they only a minority of variance of it.
3. Some of our observations related to resistin are also without antecedents in the literature. Although we found no correlation between serum levels of resistin and insulin resistance, resistin was associated negatively with some features of metabolic syndrome, i.e. anthropometric, blood pressure and laboratory (glycemic control, other adipokines, and oxidative stress) characteristics.

4. To the best of our knowledge, our experiment was the first report that investigated the relationship between resistin and PON1. Resistin showed a positive, although not independent correlation with serum PON1.

List of Attila Peti's publications

Publications related to this thesis

- L. Bajnok, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Csongradi, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Relationship of serum resistin level to traits of metabolic syndrome and serum paraoxonase 1 activity in a population with a broad range of body mass index. (2008) *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 116(10):592-9 Impact factor: 1,89.
- A. Peti, B. Csiky, E. Guth, P. Kenyeres, Z. Varga, I. Seres, Z. Jeney, M. Juhasz, E. Mezosi, G. Paragh, G.L. Kovacs, L. Bajnok. Associations of adiponectin with paraoxonase 1 and sE-selectin in hemodialyzed patients. (2009) *Kidney Blood Press Res* 32(5):360-5. Impact factor: 1,27.
- A. Peti, A. Juhasz, P. Kenyeres, Z. Varga, I. Seres, G.L. Kovacs, G. Paragh and L. Bajnok. Relationship of adipokines and non-esterified fatty acid to the insulin resistance in non-diabetic individuals. (2011) *Journal of Endocrinological Investigations* 34(1):21-5 . Impact factor: 1,888.
- M.A. Peti, B. Csiky, E. Guth, P. Kenyeres, G.L. Kovács, L. Bajnok. Az adiponektin, a sE-szelektin, az oxidatív stressz és a metabolikus szindróma összefüggései hemodializáltakon. (2010) *Metabolizmus VII* (4):29-33.

Other publications

- J. Domahidi, I. Egyed-Zsigmond, Eva Kolozsvári, A. Peti. The acute effect of histopathological modifications produced by methol in experimental animals. (1998) *Revista Romana de Medicina Muncii* 48 (3-4):1015-9.
- A. Peti, J. Domahidi. The effect of photo-developing solution on the respiratory and cardiac activity of rats through oral administration. (1999) *Revista de Medicina si Farmacie* 45 (I):204.
- J. Domahidi, K. Péter, J. Farkas, Zs. Antal, A. Peti. Study concerning the use of isoptine for counteract the effect of methol on cardiac activity in experimental animals. (1999) *Revista Romana de Medicina Muncii* 49 (3-4):1143-6.
- L. Bajnok, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Csongradi, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. (2007) *Metabolism* 56(11):1542-9 Impact factor: 2.65.
- L. Bajnok, E. Csongradi, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Relationship of adiponectin to serum paraoxonase 1. (2008) *Atherosclerosis* 197(1):363-7 Impact factor: 4,6.
- D. Simon, T. Czömpöly, T. Berki, T. Minier, A. Peti, E. Tóth, L. Czirják, P. Németh. Naturally occurring and disease-associated auto-antibodies against topoisomerase I: a fine epitope mapping study in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. (2009) *Int Immunol.* 21(4):415-22. Impact factor: 3,18.

Participations in oral or poster presentations as first or co-author

- A. Peti, E. Corsatea, C. Corsatea, D. Hurubean, M. Vulcu, J. Domahidi.
Tributarys, like sources of pollution of the river Mures on Targu Mures–Reghin sector. The first Congress of medical students and young MD., Targu Mures, 1997.
- J. Domahidi, I. Egyed-Zsigmond, E. Kolozsvári, A. Peti. The acut effect of histopathological modifications produce by methol in experimental animals. Annual Conference of Occupational Medicine, Bucarest, september, 1998.
- J. Domahidi, J. Farkas, O. Hala, S. Dragoi, M. Chele, B. Gy. Pelok, A. Peti. In vitro and in vivo effect of methol on cardiac and respiratory activity in experimental animals. The XXIV-th Annual Scientifique Session, Targu Mures, october, 1998.
- A. Peti, J. Domahidi, J. Farkas. The effect of photo-developing solution on the respiratory and cardiac activity of rats through oral administration. The days of „Iuliu Hatieganu” University School of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, december, 1998.
- A. Peti, J. Domahidi. Evaluation of health status by questionnaire of the persons which are using photosensitive materials. The III. Congress of medical students and young MD., Sibiu, march, 1999.
- A. Peti, J. Domahidi: Evaluation of health status by questionnaire of the persons which are using photosensitive materials. Medis 1999. 3rd International Medical Students Meeting, Timisoara, may, 1999.
- J. Domahidi, K. Péter, J. Farkas, Zs. Antal, A. Peti. Study conserning the use of isoptine for counteract the effect of methol on cardiac activity in experimental animals. XXXIV-th Annual Conference of Institute of Public Health, Bucarest, june, 1999.

- J. Nagy, E. Pandur, A. Szabó, G. Montskó, Z. Bognár, M.A. Peti, K. Sipos. Ferroportin egy hepcidin hormon által szabályozott vas transzporter, 36. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 05.23., 2006.
- T. Nagy, O. Rideg, M.A. Peti, L.G. Kovács, A. Miseta. Kalcium szabályozás vizsgálata szívizomsejtek sejtmagjában., 36. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 05.23-26., 2006.
- E. Pandur, J. Nagy, G. Montskó, M.A. Peti, K. Sipos. A hepcidin, egy vasanyagcserét szabályozó hormon expressziójának vizsgálata, A Magyar Biokémiai Egyesület 2006. évi Vándorgyűlése, 08.30-09.02., 2006.
- L. Bajnok, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Csongradi, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Associations Between Thyroid Function Parameters and Adipokines In Euthyroid Individuals, 9th European Congress of Endocrinology, Budapest, 04.28-05.02., 2007.
- L. Bajnok, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Csongradi, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Associations of Lecithin Cholesterol Acyl-transferase and Cholesteryl Ester Transfer Protein with metabolic and inflammatory parameters in Obesity. 15th European Congress on Obesity, Budapest, 04.22-25., 2007.
- E. Pandur, J. Nagy, V.S. Poór, M.A. Peti, K. Sipos. Hecpudin interakciója más fehérjékkel., 37. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 05.22., 2007.
- L. Bajnok, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Csongradi, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Relationship of Endogenous Hyperleptinemia to Serum Paraoxonase 1, Cholesteryl Ester Transfer Protein and Lecithin Cholesterol Acyl-transferase in Obese Individuals. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, Helsinki, 06.10-13., 2007.
- A.M. Peti, B. Csiky, E. Guth, I. Seres, Z. Jeney, M. Juhasz, G. Paragh, G.L. Kovacs, L. Bajnok. Levels of serum adiponectin, soluble E-Selectin and activity of paraoxonase 1 in hemodialysis patients - A cross-sectional study. 6th International Conference of PhD Students, Miskolc, 08.12-18., 2007.

- L. Bajnok, E. Csongradi, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Relationship of Adiponectin to Serum Paraoxonase 1. 77th Congress of the European Atherosclerosis Society, Istanbul, 04.26-29., 2008.
- I. Szabó, Z. Nagy, M.A. Peti, K. Rucz, B. Bódis, E. Mezősi. A NOD2 gén mutációjának vizsgálata endokrin ophthalmopathias betegekben és egészséges kontrollokban. Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XXII. Kongresszusa, Eger, 06.5-7., 2008.
- A. Peti, B. Csiky, E. Guth, P. Kenyeres, L.G. Kovács, L. Bajnok. Az adiponektin, a s-E szelektin, az oxidatív sztrész és a metabolikus szindróma összefüggései hemodializáltakon. Magyar Atherosclerosis Társaság XVII. Kongresszusa, Sopron, 10.9-11., 2008.
- I. Szabó, Z. Nagy, M.A. Peti, K. Rucz, B. Bódis, E. Mezősi. A NOD2 gén vizsgálata endokrin ophthalmopathias betegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság 42. Nagygyűlés, Budapest, 11.20-22., 2008.
- A. Peti, B. Csiky, E. Guth, P. Kenyeres, L.G. Kovács, L. Bajnok. Az adiponektin vaszkuláris protektív hatásának vizsgálata hemodializált betegekben. Magyar Hypertonia Társaság XVI. Kongresszusa, Budapest, 12.2-6., 2008.
- A. Peti, B. Csiky, E. Guth, P. Kenyeres, L.G. Kovács, L. Bajnok. Az adiponektin vaszkuláris protektív hatásának vizsgálata hemodializált betegekben. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LV. Vándorgyűlése, Zalaegerszeg, 04.23-25., 2009.
- A. Peti, E. Csongradi, A. Juhasz, P. Kenyeres, Z. Varga, I. Seres, G.L. Kovacs, G. Paragh, L. Bajnok. Relationship of adipokines and non-esterified fatty acid to the insulin resistance in non-diabetic individuals. 2nd Central European Congress on Obesity, Budapest, 10.1-3., 2009.
- A. Peti, E. Csongradi, A. Juhasz, P. Kenyeres, Z. Varga, I. Seres, G.L. Kovacs, G. Paragh, L. Bajnok. Relationship of adipokines and non-esterified fatty acid to

the insulin resistance in non-diabetic individuals. MLDT 55. Nagygyűlése,
Pécs, 08.26-28., 2010.

PhD tézisek

Kardio-metabolikus biomarkerek kiegészítő vizsgálatai különböző BMI csoportokban és vesefunkciójú betegeken

Dr. Peti Mihály Attila

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Laboratóriumi Medicina Intézet

Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Komoly Sámuel

Doktori program vezetője:

Prof. Dr. Kovács L. Gábor

MTA doktora akadémikus

Laboratóriumi Medicina
Intézet

Prof. Dr. Kovács L. Gábor

MTA doktora akadémikus

Laboratóriumi Medicina
Intézet

Témavezetők:

Dr. Bajnok László

**Med. habil.
egyetemi docens**

I. sz. Belgyógyászati Klinika,
Endokrinológiai és
Anyagcsere Osztály

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar

Pécs

2011

Bevezetés

A fokozott oxidatív stressz jellemző mind a metabolikus szindrómára, mind a művese kezeltekre (HD). A HDL-hez kötött paraoxonáz 1 (PON1) enzim védi a lipoproteineket az oxidatív károsodástól. A PON1 aktivitása mind a diabetes mellitusban, mind a veseelégtelenségben csökkent. A zsírszövet által termelt adipokinek, mint a leptin, adiponektin és rezisztin, illetve azon citokinek, melyek elválasztásában a zsírszövet is fontos szerepet játszik – pl. az interleukin-6 (IL-6) és a tumor nekrozis faktor (TNF- α) – normálhoz képest megváltozott szérumszintje hozzájárul az abdominális elhízással kapcsolatos inzulin rezisztencia (IR), gyulladás és atherosclerosis kialakulásához, csakúgy, mint a PON1 aktivitás csökkenéséhez. Az adiponektin pozitív és más változóktól független összefüggést mutat a PON1 aktivitással, míg negatív a C-reaktív proteinnel (CRP) és malondialdehiddel (MDA), ami azt sejteti, hogy a PON1 szerepet játszhat az oxidatív stressz enyhítésében.

A szolubilis (s) E-szelektin, az endotheliális gyulladás jelzője direkt összefüggést mutatott az IR-val. A veseelégtelenségben súlyossága összefügg mind a PON1 aktivitással – negatív módon, mind az MDA szinttel – pozitív módon. Továbbá, habár a veseelégtelenségben az adiponektin szintje magas, szerepe jelenleg vitatható ebben a beteg populációban. Bizonyos tanulmányok szerint ugyanis úgy tűnik, hogy a szintje egyenesen arányos a kardiovaszkuláris eseményekkel – az adiponektin krónikus vesebetegségekben játszott paradox szerepét („reverz epidemiológiáját”) jelezve.

Célkitűzések

Az adipokinek, metabolikus szindróma, szérum PON1 aktivitás, endothel diszfunkció, oxidatív stressz vonatkozásában játszott szerepének tanulmányozása két betegcsoportban (i) veseelégtelenségben és (ii) különböző mértékben elhízott, de megtartott vese funkciójú egyéneknél.

Betegek és módszerek

A vizsgálatokat két különböző betegcsoportban, egy 70 Hd és egy 74 személyből álló megtartott vesefunkció (50 elhízott, és 24 egészséges kontroll) csoportban végeztük. Többek között antropometriás paramétereket, szisztolés és diasztolés vérnyomást mértünk és homeosztázis modell szerint (HOMA-IR) IR indexet számoltunk. ELISA módszerekkel mértük az adiponektin, sE-szelektin, rezisztin és leptin szérumszintjét, míg a PON1 aktivitást, a nem-észterifikált szabad zsírsav (NEFA) szintjét, valamint a lipid peroxidációt, így a redukált glutation (GSH) és MDA szinteket, teljes peroxidáz, kataláz aktivitást spektrofotometriás módszerekkel.

Eredmények

1. Hemodializált betegek

A hemodializált betegek alacsonyabb adiponektin szintű alcsoportjában a testtömeg index (BMI), a haskörfogat, albumin, CRP, triglicerid és HOMA-IR szignifikánsan magasabb volt, míg a dialízis hatékonysága és HDL-C szignifikánsan alacsonyabb. Ezeknek megfelelően az adiponektin szint pozitívan korrelált a dialízis hatékonysággal és HDL-C, míg negatívan a BMI, haskörfogat,

albumin, fibrinogén, CRP, HOMA-IR és triglicerid szintekkel. A többszörös regressziós elemzés kimutatta, hogy nemcsak a BMI és HOMA-IR voltak független negatív prediktorai a szérumban mért adiponektin szintnek, hanem a tápláltság markereként is szolgáló albumin szint is. A sE-szelektin független és fordított összefüggést mutatott az életkorral, míg a GSH pozitív korrelációt a HDL-C koncentrációval.

Az oxidatív stressz markerei közül, csak a GSH mutatott szignifikáns kapcsolatot a vizsgált paraméterekkel. A vártak megfelelően pozitív összefüggés volt a HDL-C, míg negatív mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomással. Azonban a vizsgált betegcsoportban nem találtunk korrelációt a kardio-metabolikus kockázati paraméterek és a teljes peroxidáz, kataláz aktivitás, illetve MDA koncentráció között.

2. Megtartott vesefunkciójú egyének

A megtartott vesefunkciójú egyéneknél a HOMA-IR pozitívan korrelált a BMI-vel, haskőrfogattal, szérumban mért NEFA, leptin, IL-6 és TNF- α szintekkel, míg negatívan az adiponektinnel, de nem mutatott szignifikáns összefüggést a rezisztinnel. A leptint, és kisebb mértékben az IL-6-t és az adiponektint a HOMA-IR szignifikáns prediktoráiként lehetett azonosítani. A rezisztin szint magasabb volt az egészséges kontrollokban, mint az elhízott egyéneknél. Továbbá: a rezisztin szint negatívan korrelált a következő paraméterekkel: BMI, haskőrfogat, a szisztolés vérnyomás, szérumban mért HbA_{1c}, leptin, NEFA és MDA szintek, míg pozitívan a PON1 aktivitással. Az utóbbi korreláció nem volt független egyéb tényezőktől a multivariáns elemzés során. A nemek között nem találtunk szignifikáns különbséget szérumban mért rezisztin szintek vonatkozásában. Az MDA-n kívül a PON1 aktivitás is negatívan korrelált a BMI, a haskőrfogat, a szisztolés vérnyomás, a HbA_{1c}, inzulin és HOMA-IR értékekkel, valamint pozitívan a HDL-C koncentrációval. Ezen változók közül a BMI és MDA bizonyult a PON1 aktivitás független prediktorának.

Megbeszélés

1. Hemodializált betegek

Kimutattuk, hogy veseelégtelenségben – szemben a normális vesefunkciójú egyénekkel – a magas adiponektin szint nem korrelál a PON1 aktivitással vagy sE-szelektin szintekkel. Az adiponektin összefüggéseket mutatott a dialízis hatékonyságával és – hasonlóan a normális vesefunkciójú egyénekhez – a metabolikus szindróma jellegzetességeivel. A BMI és HOMA-IR mellett, a szérumban albumin koncentráció is független és negatív prediktora a szérumban adiponektin szintnek. A dialízis hatékonyság összefüggést mutatott a metabolikus szindrómával, de az albumin szinttel nem. Mindezek együttesen hozzájárulhatnak az adiponektin krónikus vesebetegségben játszott szerepének – így az u.n. „reverz epidemiológia” – megértéséhez.

2. Megtartott vesefunkciójú egyének

A metabolikus szindróma legújabb koncepciója szerint a zsírszövet által termelt adipokinek és NEFA fontos szerepet játszanak a pathogenezisben. Az alap antropometriás jellemzők mellett megvizsgáltuk az inzulin rezisztencia (IR) és ezen humorális faktorok szintjének összefüggéseit is. Az univariáns analízis szerint az IR pozitívan korrelál az elhízással, szérumban NEFA, leptin, IL-6 és TNF- α szintekkel, míg negatívan a szérumban adiponektin koncentrációval, de nincs összefüggés a rezisztinával. Ezen megfigyelésekkel harmonizálva, a HOMA-IR, a NEFA, a leptin, az IL-6 és a TNF- α szintek szignifikánsan magasabbak, míg az adiponektin szint szignifikánsan alacsonyabb volt az elhízottak esetében, mint kontroll csoportban. A rezisztin tekintetében szignifikáns ilyen különbség nem volt.

Többlépcsős multivariáns modellekben teszteltük az adipokinek és NEFA befolyását a HOMA-IR szerint számolt inzulin rezisztenciára, mint függő változóra. Az IR varianciáját az összes vizsgált paraméter csak kis részben

magyarázza, jelezve, hogy más, vizsgálatainkkal nem azonosított faktorok is fontos szerepet játszhatnak az IR kialakításában. Az adipokinek közül a leptinnek van a legnagyobb hatása a HOMA-IR mértékére, míg az adiponektinnek és IL-6-nak mérsékeltebb. A TNF- α , a rezisztin, a NEFA és a BMI vizsgálatainkban nem bizonyult az IR független és szignifikáns prediktorának.

Érdekes módon az uni- valamint a multivariáns analízisek során diszkrepanciát figyeltünk meg az IL-6 és HOMA-IR összefüggéseiben. Pozitív korrelációt találtunk az univariáns során, míg a multivariáns tesztekben negatív vagy neutrálisat (attól függően, hogy a modellben milyen antropometriás tulajdonságok, NEFA, illetve adipokinek szerepeltek). Az egyik oldalról az IL-6, mint zsírszövet által is elválasztott proinflammatorikus, humorális tényező fokozhatja a szövetek inzulin rezisztenciáját, másrészt azonban az izomszövet által termelt IL-6 megnövelheti a glükóz raktározását, a lipolízist és a zsírsav oxidációt.

A vizsgált, széles BMI-vel rendelkező betegcsoportban negatív összefüggést találtunk a rezisztin szintek, és az IR, valamint a metabolikus szindróma olyan tényezői között, mint a BMI, haskörfogat, szérum HbA_{1C}, leptin, NEFA és MDA szintek, vagy a szisztolés vérnyomás. Bár ezen összefüggések – az MDA kivételével – nem voltak erősek, egészében egy irányba mutatóak voltak. A megtartott vesefunkciójú egyéneknél, az adiponektin pozitív és független összefüggést mutatott az antioxidáns PON1 aktivitásával, míg fordított korrelációt a sE-szelektinnel, az endothel gyulladáshoz vezető aktivációjának markerével. Vizsgáltuk a szérum rezisztin szint és PON1 aktivitás között lehetséges összefüggést. Itt pozitív korrelációt találtunk, de csak az univariáns elemzésben; ugyanis többszörös regressziós modellben, az antropometriás és egyéb paraméterekkel együtt szerepelve a rezisztin nem volt független prediktora a PON1-nek. Ezen multivariációs analízisek során valójában csak a PON1 és MDA-val mért lipid peroxidáció közötti negatív korreláció maradt szignifikáns, a BMI, az életkor, nem, szisztolés vérnyomás, HOMA-IR, LDL-C vagy HDL-C nem voltak szignifikáns meghatározói a PON1 aktivitásnak.

Annak a megfigyelésnek, hogy a metabolikus szindróma bizonyos paraméterei, pl. diasztolés vérnyomás, húgysav, vércukor, inzulin, triglicerid, HDL-C szintek és HOMA-IR nem mutatnak szignifikáns összefüggést a szérum rezisztin szinttel, lehet az az oka, hogy a vizsgált betegcsoport nem volt túl nagy, korlátozott statisztikai erővel. A betegcsoport azonban elegendő nagyságú volt az alap megfigyelésünkhöz, a szérum rezisztin és PON1 közötti szignifikáns pozitív korreláció kimutatásához.

Az a tény, hogy az éhgyomri vércukor nem függött össze a rezisztin szinttel, azzal is magyarázható, hogy valójában a HbA_{1c} tükrözi a hosszú távú glikémiás expozíciót. Hasonlóan mások adataihoz, nem volt korreláció a rezisztin és LDL-C között.

Eredeti megállapítások

1. Tudomásunk szerint először vizsgáltuk veseelégtelenségben az adiponektin és a PON1, illetve a sE-szelektin közötti lehetséges összefüggéseket. A vizsgált betegcsoportban nem találtunk korrelációt e tényezők között. Adataink felvetik annak lehetőségét, hogy veseelégtelenségben a magas adiponektin szint bár az egyik oldalról jótékony hatású lehet az inzulin rezisztencia csökkentése révén, egyben jelezheti az ártalmas urémiás malnutriciót is (az alacsony szérum albumin szinttel korrelációban). Továbbá: az urémiás környezet, az endothel diszfunkció és alacsony PON1 aktivitás közömbösíthetik az adiponektin védő szerepét a veseelégtelenséggel összefüggő hiperadiponektinémiában. Ezek a felismeréseink segítenek az adiponektin krónikus vesebetegségben észlelhető „reverz epidemiológiájának” megértésében.
2. A megtartott vesefunkciójú és széles BMI tartományú vizsgálati csoportban egy olyan összetett modellt alkalmazva, ami lehetővé tette számos

zsírszöveti humorális faktor inzulin rezisztenciára (IR) gyakorolt hatásának együttes tanulmányozását, csak a szérumban leptin és kisebb mértékben az IL-6 és adiponektin voltak önálló meghatározói az IR mértékének. Ezek együttesen is csak kis hányadát tudták magyarázni az IR varianciájának.

3. A rezisztinrel kapcsolatos bizonyos megfigyeléseink szintén előzmény nélküliek. Bár nem találtunk korrelációt a szérumban rezisztin szint és IR között, a rezisztin negatív kapcsolatban áll a metabolikus szindróma számos jellemzőjével, pl. az antropometriás, vérnyomás és laboratóriumi (vércukor ellenőrzés, egyes adipokinek és oxidatív stressz) sajátságok.
4. Tanulmányunk volt az első, amely beszámolt a rezisztin és PON1 kapcsolatáról. Ez egy pozitív, de nem független korrelációnak bizonyult.

Peti Attila publikációs listája

Tézisekhez kapcsolódó publikációk

- L. Bajnok, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Csongradi, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Relationship of serum resistin level to traits of metabolic syndrome and serum paraoxonase 1 activity in a population with a broad range of body mass index. (2008) *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 116(10):592-9 Impact factor: 1,89.
- A. Peti, B. Csiky, E. Guth, P. Kenyeres, Z. Varga, I. Seres, Z. Jeney, M. Juhasz, E. Mezosi, G. Paragh, G.L. Kovacs, L. Bajnok. Associations of adiponectin with paraoxonase 1 and sE-selectin in hemodialyzed patients. (2009) *Kidney Blood Press Res* 32(5):360-5. Impact factor: 1,27.
- A. Peti, A. Juhasz, P. Kenyeres, Z. Varga, I. Seres, G.L. Kovacs, G. Paragh and L. Bajnok. Relationship of adipokines and non-esterified fatty acid to the insulin resistance in non-diabetic individuals. (2011) *Journal of Endocrinological Investigations* 34(1):21-5 . Impact factor: 1,888.
- M.A. Peti, B. Csiky, E. Guth, P. Kenyeres, G.L. Kovács, L. Bajnok. Az adiponektin, a sE-szelektin, az oxidatív stressz és a metabolikus szindróma összefüggései hemodializáltakon. (2010) *Metabolizmus VII* (4):29-33.

Más publikációk

- J. Domahidi, I. Egyed-Zsigmond, Eva Kolozsvári, A. Peti. The acute effect of histopathological modifications produced by methol in experimental animals. (1998) *Revista Romana de Medicina Muncii* 48 (3-4):1015-9.
- A. Peti, J. Domahidi. The effect of photo-developing solution on the respiratory and cardiac activity of rats through oral administration. (1999) *Revista de Medicina si Farmacie* 45 (I):204.
- J. Domahidi, K. Péter, J. Farkas, Zs. Antal, A. Peti. Study concerning the use of isoptine for counteract the effect of methol on cardiac activity in experimental animals. (1999) *Revista Romana de Medicina Muncii* 49 (3-4):1143-6.
- L. Bajnok, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Csongradi, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. (2007) *Metabolism* 56(11):1542-9 Impact factor: 2.65.
- L. Bajnok, E. Csongradi, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Relationship of adiponectin to serum paraoxonase 1. (2008) *Atherosclerosis* 197(1):363-7 Impact factor: 4,6.
- D. Simon, T. Czömpöly, T. Berki, T. Minier, A. Peti, E. Tóth, L. Czirják, P. Németh. Naturally occurring and disease-associated auto-antibodies against topoisomerase I: a fine epitope mapping study in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. (2009) *Int Immunol.* 21(4):415-22. Impact factor: 3,18.

Előadás vagy poszter prezentáció első vagy társszerzőként

- A. Peti, E. Corsatea, C. Corsatea, D. Hurubean, M. Vulcu, J. Domahidi.
Tributarys, like sources of pollution of the river Mures on Targu Mures–Reghin sector. The first Congress of medical students and young MD., Targu Mures, 1997.
- J. Domahidi, I. Egyed-Zsigmond, E. Kolozsvári, A. Peti. The acut effect of histopathological modifications produce by methol in experimental animals. Annual Conference of Occupational Medicine, Bucarest, september, 1998.
- J. Domahidi, J. Farkas, O. Hala, S. Dragoi, M. Chele, B. Gy. Pelok, A. Peti. In vitro and in vivo effect of methol on cardiac and respiratory activity in experimental animals. The XXIV-th Annual Scientifique Session, Targu Mures, october, 1998.
- A. Peti, J. Domahidi, J. Farkas. The effect of photo-developing solution on the respiratory and cardiac activity of rats through oral administration. The days of „Iuliu Hatieganu” University School of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, december, 1998.
- A. Peti, J. Domahidi. Evaluation of health status by questionnaire of the persons which are using photosensitive materials. The III. Congress of medical students and young MD., Sibiu, march, 1999.
- A. Peti, J. Domahidi: Evaluation of health status by questionnaire of the persons which are using photosensitive materials. Medis 1999. 3rd International Medical Students Meeting, Timisoara, may, 1999.
- J. Domahidi, K. Péter, J. Farkas, Zs. Antal, A. Peti. Study conserning the use of isoptine for counteract the effect of methol on cardiac activity in experimental animals. XXXIV-th Annual Conference of Institute of Public Health, Bucarest, june, 1999.

- J. Nagy, E. Pandur, A. Szabó, G. Montskó, Z. Bognár, M.A. Peti, K. Sipos. Ferroportin egy hepcidin hormon által szabályozott vas transzporter, 36. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 05.23., 2006.
- T. Nagy, O. Rideg, M.A. Peti, L.G. Kovács, A. Miseta. Kalcium szabályozás vizsgálata szívizomsejtek sejtmagjában., 36. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 05.23-26., 2006.
- E. Pandur, J. Nagy, G. Montskó, M.A. Peti, K. Sipos. A hepcidin, egy vasanyagcserét szabályozó hormon expressziójának vizsgálata, A Magyar Biokémiai Egyesület 2006. évi Vándorgyűlése, 08.30-09.02., 2006.
- L. Bajnok, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Csongradi, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Associations Between Thyroid Function Parameters and Adipokines In Euthyroid Individuals, 9th European Congress of Endocrinology, Budapest, 04.28-05.02., 2007.
- L. Bajnok, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Csongradi, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Associations of Lecithin Cholesterol Acyl-transferase and Cholesteryl Ester Transfer Protein with metabolic and inflammatory parameters in Obesity. 15th European Congress on Obesity, Budapest, 04.22-25., 2007.
- E. Pandur, J. Nagy, V.S. Poór, M.A. Peti, K. Sipos. Hecpidin interakciója más fehérjékkel., 37. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 05.22., 2007.
- L. Bajnok, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Csongradi, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Relationship of Endogenous Hyperleptinemia to Serum Paraoxonase 1, Cholesteryl Ester Transfer Protein and Lecithin Cholesterol Acyl-transferase in Obese Individuals. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, Helsinki, 06.10-13., 2007.
- A.M. Peti, B. Csiky, E. Guth, I. Seres, Z. Jeney, M. Juhasz, G. Paragh, G.L. Kovacs, L. Bajnok. Levels of serum adiponectin, soluble E-Selectin and activity of paraoxonase 1 in hemodialysis patients - A cross-sectional study. 6th International Conference of PhD Students, Miskolc, 08.12-18., 2007.

- L. Bajnok, E. Csongradi, I. Seres, Z. Varga, S. Jeges, A. Peti, Z. Karanyi, A. Juhasz, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh. Relationship of Adiponectin to Serum Paraoxonase 1. 77th Congress of the European Atherosclerosis Society, Istanbul, 04.26-29., 2008.
- I. Szabó, Z. Nagy, M.A. Peti, K. Rucz, B. Bódis, E. Mezősi. A NOD2 gén mutációjának vizsgálata endokrin ophthalmopathias betegekben és egészséges kontrollokbán. Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XXII. Kongresszusa, Eger, 06.5-7., 2008.
- A. Peti, B. Csiky, E. Guth, P. Kenyeres, L.G. Kovács, L. Bajnok. Az adiponektin, a s-E szelektin, az oxidatív sztrész és a metabolikus szindróma összefüggései hemodializáltakon. Magyar Atherosclerosis Társaság XVII. Kongresszusa, Sopron, 10.9-11., 2008.
- I. Szabó, Z. Nagy, M.A. Peti, K. Rucz, B. Bódis, E. Mezősi. A NOD2 gén vizsgálata endokrin ophthalmopathias betegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság 42. Nagygyűlés, Budapest, 11.20-22., 2008.
- A. Peti, B. Csiky, E. Guth, P. Kenyeres, L.G. Kovács, L. Bajnok. Az adiponektin vaszkuláris protektív hatásának vizsgálata hemodializált betegeken. Magyar Hypertonia Társaság XVI. Kongresszusa, Budapest, 12.2-6., 2008.
- A. Peti, B. Csiky, E. Guth, P. Kenyeres, L.G. Kovács, L. Bajnok. Az adiponektin vaszkuláris protektív hatásának vizsgálata hemodializált betegeken. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LV. Vándorgyűlése, Zalaegerszeg, 04.23-25., 2009.
- A. Peti, E. Csongradi, A. Juhasz, P. Kenyeres, Z. Varga, I. Seres, G.L. Kovacs, G. Paragh, L. Bajnok. Relationship of adipokines and non-esterified fatty acid to the insulin resistance in non-diabetic individuals. 2nd Central European Congress on Obesity, Budapest, 10.1-3., 2009.
- A. Peti, E. Csongradi, A. Juhasz, P. Kenyeres, Z. Varga, I. Seres, G.L. Kovacs, G. Paragh, L. Bajnok. Relationship of adipokines and non-esterified fatty acid to

the insulin resistance in non-diabetic individuals. MLDT 55. Nagygyűlése, Pécs, 08.26-28., 2010.