

Biomarkerek szerepe az elhízás vizsgálata során

DR. SIMONYI GÁBOR

Az elhízás világszerte növekvő egészségügyi teher, amely krónikus, recidiváló betegségként nem pusztán a testzsír felszaporodásával, hanem annak diszfunkciójával, eloszlásával, endokrin és immunmetabolikus aktivitásával, valamint szervi következményeivel jellemezhető. A BMI és a haskörfogat csak korlátozottan tükrözi e biológiai heterogenitást, ezért a biomarkerek a kockázatbecslés, a fenotipizálás és a terápiás döntések fontos eszközei lehetnek. Az adiponektin, az IL-6/hsCRP tengely és a posztmenopauzális ösztrogén-anyagcsere klinikailag a leginkább validált markerek, míg a leptin, az FABP4 és az újabb adipokinek egyelőre kevésbé hasznosak. A proteomikai és metabolomikai mintázatok ígéretesek, de alkalmazásukat standardizáció, prospektív validáció és prognosztikai hasznosság igazolása korlátozza.

BEVEZETÉS

Az elhízás a zsírszövet kóros felszaporodásával járó krónikus, recidiváló betegség, amelynek népegészségügyi jelentősége kiemelkedő. A WHO európai régiójában a felnőttek közel 60%-a túlsúlyos vagy elhízott.¹ A BMI (testtömegindex) populációs szinten alkalmas szűrőeszköz, de a precíz klinikai döntéshozatalban nem elegendő, mivel nem különíti el a zsír- és az izomtömeget, nem jelzi pontosan a viszcserális

zsírfelhalmozódást, sem az elhízáshoz társuló szervi, metabolikus vagy funkcionális károsodásokat.^{2,3}

A korszerű obezitológiai szemlélet ezért a testtömeg helyett egyre inkább a zsíreloszlást, a zsírszövet működését és a következményes szervkárosodás kockázatát helyezi előtérbe. Két azonos BMI-jű beteg kardiometabolikus kockázata lényegesen eltérhet egymástól, ha különbözik a viszcserális zsírtömegük, inzulinérzékenységük, gyulladásos aktivitásuk, lipidprofiljuk vagy máj és érrendszeri érintettségük.^{2,4,5}

A biomarker az FDA NIH BEST (biomarkers, endpoints, and other tools) meghatározása szerint olyan mérhető jellemző, amely normális biológiai folyamatot, kóros folyamatot vagy expozícióra, illetve terápiás beavatkozásra adott választ jelez.⁴ Elhízásban a biomarkerek lehetséges klinikai szerepe nem az elhízás „laboratóriumi igazolása”, hanem a fenotipizálás, a kockázatbecslés, a komorbiditások korai felismerése és



PROF. DR. SIMONYI GÁBOR

Tanszékvezető-helyettes c. egyetemi tanár, osztályvezető főorvos, Dél-budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ és Országos Obezitológiai Centrum, Budapest; Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs; Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Külső Obezitológiai Tanszék, Budapest

Rövidítések:

AAA: aromás aminosavak; **BCAA:** elágazó láncú aminosavak; **BMI/TTI:** testtömegindex; **CHD:** koszorúér-betegség; **CRP:** C-reaktív protein; **CVD:** kardiovaszkuláris betegség; **FABP4:** zsírsavkötő fehérje 4; **HMW:** nagymolekulatömegű; **hsCRP:** nagy érzékenységű C-reaktív protein; **IL-6:** interleukin-6; **IRS-1:** inzulinreceptor-szubsztrát-1; **PAI-1:** plazminogénaktivátor-inhibitor-1; **RAAS:** renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; **SAT:** subcutan zsírszövet; **SHBG:** nemihormon-kötő globulin; **SNS:** szimpatikus idegrendszer; **SOBR:** oldható leptinreceptor; **SVF:** stromális vaszkuláris frakció; **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus; **TNF-alfa:** tumornekrozisfaktor-alfa; **VAT:** viszcserális zsírszövet

a terápiás válasz követése. Jelen áttekintés célja a zsírszövet-eredetű, gyulladásos, hormonális biomarkerek áttekintése, különös tekintettel a klinikai alkalmazhatóságukra és ezek korlátaira.

ZSÍRSZÖVET-EREDETŰ BIOMARKEREK (ADIPOKINEK)

A zsírszövetre sokáig passzív energiatároló szervként tekintettünk, de ma már egyértelmű, hogy szervezetünk legnagyobb endokrin, parakrin és immunológiai aktivitással rendelkező szerve. A leptin 1994-es felfedezése változtatta meg alapvetően ezt a korábbi szemléletet, mivel igazolták, hogy a zsírszövet hormonális jeleket közvetít a központi idegrendszer felé, és részt vesz az energiaegyensúly szabályozásában is.⁶ A zsírsejtek, a stromális vaszkuláris frakció, az endotélsejtek és a zsírszövetbe infiltráló immunsejtek számos adipokint, citokint és lipidmediátort termelnek, amelyek az inzulinérzékenység, a gyulladás, az endotélfunkció és az érlemezés szabályozásában is részt vesznek.⁵

Adiponektin

Az adiponektin a keringésben nagy koncentrációban jelen lévő adipokin, amely trimer, hexamer és nagy molekulatömegű (HMW) komplexek formájában fordul elő. Metabolikus szempontból elsősorban a HMW forma tekinthető aktív.⁷ Az adiponektint döntően az adipocyták termelik, vérszintje mégis fordítottan arányos a teljes és különösen a viszcerális zsírtömeggel. Ennek hátterében az elhízáshoz társuló zsírszöveti hypoxia, makrofáginfiltráció és alacsony fokú gyulladás áll, amely parakrin módon csökkenti az adiponektin génexpresszióját és szekrécióját.

Az adiponektin fokozza az inzulinérzékenységet, gátolja a gyulladásos jelátvitelt, kedvezően befolyásolja a zsírsav-oxidációt, és antiaterogén hatású. Prospektív epidemiológiai vizsgálatok és metaanalízisek szerint az alacsony adiponektinszint fo-

kozott T2DM-kockázattal társul. Ennek fordítottja is igaz, mivel egy 34 prospektív vizsgálatot összegző metaanalízisben a magasabb adiponektinszintek alacsonyabb T2DM-rizikóval jártak.⁸

A kardiovaszkuláris betegségek vonatkozásában ugyanakkor adiponektin-paradoxon figyelhető meg. A korai megfigyelésekben az alacsony adiponektinszint kedvezőtlen kardiometabolikus profilhoz társult, de előrehaladott CVD-ben, szívélételenségben vagy vesebetegségben a magasabb adiponektinszint gyakran rosszabb prognózissal járt. Ennek egyik magyarázata az lehet, hogy a magas adiponektinszint ezekben az állapotokban kompenzatorikus válasz vagy egy katabolikus állapot markere lehet, nem pedig közvetlen védőfaktor.^{9,10} A klinikai gyakorlatban az adiponektin ezért elsősorban kockázatbiológiai és kutatási marker, ezért rutinszerű döntési markernek jelenleg nem tekinthető.

Leptin

A leptin a fehér zsírszövet által termelt hormon, amely az energiahomeosztázis és az étvágy szabályozásában játszik kulcsszerepet, elsősorban a hipotalamikus melanokortin jelátviteli rendszeren keresztül.⁶ Elhízás esetén a leptinszint a zsírtömeggel arányosan emelkedik, de a fokozott leptinszint ellenére az étvágy- és testsúlyszabályozó hatás gyengül a leptinrezisztencia miatt.¹¹

A leptin biohasznosulását és perifériás jelátvitelét az oldható leptinreceptor (sOBR) is befolyásolja. Elhízásban a leptinszint magas, az sOBR-szint gyakran alacsonyabb, ezért a leptin/sOBR arány a leptintengely aktivitását jobban tükrözheti, mint az izolált leptinszint.¹² A ritka, monogénis leptinhiányban szenvedő gyermekeknél súlyos hiperfágia és korai kezdetű elhízás alakul ki, amely rekombináns leptinnel sikeresen kezelhető.¹³ A gyakori, poligénis elhízás esetén azonban az exogén leptin adása a leptinrezisztencia miatt nem eredményez testtömegcsökkenést.

A hyperleptinaemia a szimpatikus idegrendszer és a RAAS aktivitásának fokozásán keresztül hozzájárulhat a vérnyomás-emelkedéshez és a kardiometabolikus kockázathoz. A leptin kiváló biológiai jelzője az adipozitásnak, de rutinszerű mérése a legtöbb beteg esetében jelenleg nem ad olyan terápiás többletinformációt, amely megváltoztatná a mindennapi klinikai döntést.

Zsírsvkötő fehérje 4 (FABP4)

Az FABP4, más néven zsírsvkötő fehérje (adipocyte fatty acid-binding protein) vagy aP2, lipidchaperon fehérje, amely elsősorban adipocytákban és makrofágokban expresszálódik és biológiai hidat képezhet a lipidanyagcsere, az adipocytadiszfunkció, a gyulladás és az atherosclerosis között.¹⁴ Humán vizsgálatokban a keringő FABP4-szint pozitívan korrelált a BMI-vel, a haskőrfogattal, az inzulinrezisztenciával és a metabolikus szindróma komponenseivel.¹⁵

Preklinikai modellekben az FABP4 hiánya vagy gátlása kedvezően befolyásolta az inzulinrezisztenciát, a makrofágok gyulladásos aktivitását és az atheroscleroticus folyamatokat.^{14,16} Ezek az adatok az FABP4-et ígéretes terápiás célponttá teszik, de humán klinikai alkalmazása és rutinszerű biomarkerértéke még validálásra szorul. A jelenlegi evidencia alapján az FABP4 inkább az adipocytamakrofág tengely aktivitását jelző kutatási marker, mintsem önálló diagnosztikai vagy terápiavezérlő laborparaméter.

Omentin-1 (intelectin-1)

Az omentin-1 körülbelül 33 kDa tömegű fehérje, amely főként a viszcerális zsírszövet vaszkuláris stromájában expresszálódik. Plazmaszintje és az ITLN1 gén expressziója több vizsgálatban fordított kapcsolatot mutatott a BMI-vel, a trigliceridszinttel és a leptinszinttel. Kísérletes körülmények között antioxidáns és gyulladás-csökkentő hatású, valamint javíthatja az inzulinérzékenységet.

A protektív biológiai profil ellenére a prospektív humán adatok nem egyértelműek. Az EPIC-Potsdam kohorszban az omentin-1 nem bizonyult konzisztens védőmarkernek, mivel a magasabb omentin-1-szint egyes elemzésekben fokozott stroke- és szívelégtelenség-kockázattal társult.^{17,18} Ez arra utal, hogy az omentin-1 értelmezése klinikai kontextusfüggő, és inkább kompenzatorikus marker lehet, mint közvetlen oksági faktor.

Chemerin

A chemerin (RARRES2 vagy TIG2) lényegében egy többfunkciós adipokin, amelyet főként a zsírsejtek, a máj és a tüdő termel. Inaktív proprotein formában szekretálódik, amelyet különböző enzimek (pl. plazmin, karboxipeptidázok) hasítanak aktív formává. A chemerin szerepet játszik az immunsejtek kemotaxisában, az adipogenezisben, az energiaforgalom- és az endotélfunkció szabályozásában.¹⁹

Szérumszintje pozitívan korrelál a BMI-vel, a vizszerális zsírtömeggel és a CRP-vel. Prospektív adatok szerint a magasabb chemerinszint összefüggést mutathat a szívelégtelenség és a kolorektális karcinóma kockázatával.^{19,20} Súlycsökkenést követően a chemerinszint csökkenhet, ami támogatja azt a feltevést, hogy a chemerin az elhízáshoz társuló gyulladás és adipocytadiszfunkció egyik ígéretes markere lehet. Klinikai döntéshozatalban még nem validált.

Viszfatin (eNAMPT/PBEF)

A viszfatin (extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase – eNAMPT, vagy pre-B-cell colony-enhancing factor – PBEF), először a vizszerális zsírszövethez kötött adipokinként írták le. Később derült ki, hogy expressziója nem korlátozódik kizárólag a vizszerális zsírszövetre, mivel a makrofágokban és más sejttípusokban is megjelenhet.²¹

Elhízott gyermekek és felnőttek esetében több vizsgálat is magasabb visz-

fatinszintet igazolt, ugyanakkor az eredmények heterogenitása, kis elemszáma, valamint a testtömegcsökkentő beavatkozások nem következetes eredménye bizonytalanná teszik pontos jelentőségét. A viszfatin proinflammatorikus és proangiogén hatásai miatt felmerült a diabétesz, a CVD-k vagy a daganatos betegségek biomarkereként, de a bizonyítékok e területen is meglehetősen korlátozottan állnak rendelkezésükre. Mindezek miatt a viszfatin jelenleg nem tekinthető validált obezitás-biomarkernek.

Rezisztin

A rezisztint eredetileg rágcslómodellekben az adipocyták által termelt hormonnként igazolták, amely hozzájárulhat az elhízáshoz társuló inzulinrezisztencia kialakulásához, innen ered az elnevezése is.²³ Embereknél a rezisztin fő forrása ugyanakkor nem a zsírsejt, hanem a zsírszöveten belüli és azon kívüli makrofágpopuláció,^{22,24} ezért elsősorban gyulladásos markernek tekinthető.

Humán obszervációs vizsgálatokban az elhízás mértéke és a keringő rezisztinszint között gyenge kapcsolatot igazoltak. Néhány adat arra utalt, hogy magas kardiometabolikus kockázatú populációkban a rezisztin összefügghet az össz- és kardiovaszkuláris mortalitással, de oksági szerepe nem tisztázott. Kolorektális karcinóma esetén a legújabb mendeli randomizációs adatok szerint a rezisztin inkább betegségmarker lehet, nem pedig önálló daganatos rizikófaktor.²⁵ A jelenlegi klinikai bizonyítékok alapján a rezisztin nem obezitáspecifikus biomarker.

A KRÓNIKUS, ALACSONY FOKÚ GYULLADÁS BIOMARKEREI

Elhízás esetében a zsírszöveti adipocytahipertrófia, a hypoxia, a zsírsejtstressz és a makrofáginfiltráció krónikus, alacsony fokú gyulladást tart fenn. Ennek fő mediátorai a TNF-alfa, az IL-6 és a CRP. A gyulladás nem csupán következménye az el-

hízásnak, hanem az inzulinrezisztencia, az endotéldiszfunkció és az atherogenezis fontos közvetítője is.^{5,26}

TNF-alfa

A TNF-alfa termelésében a zsírszöveti makrofágok és adipocyták egyaránt részt vesznek. A TNF-alfa fokozza a zsírszöveti lipolízist, emeli a szabad zsírsavszintet, és hozzájárul a máj triglicerid- és VLDL-termelésének fokozódásához. Az inzulinjelátvitel gátlásában központi szerepe van a JNK-út vonal aktivációjának, amely az IRS-1 szerinofosforilációján keresztül rontja az inzulinreceptor-jelátvitelt és a GLUT-4 transzlokációját. A TNF-alfa emellett csökkentheti az adiponektin termelését, tovább erősítve az inzulinrezisztenciát.⁵

A TNF-alfa biológiailag releváns mediátor, de vérszintjének rutinszerű mérése elhízás esetében kevésbé standardizált, jelentős biológiai variabilitást mutat, és jelenleg nem része a klinikai kockázatbecslésnek.

Interleukin-6 (IL-6) és C-reaktív protein (CRP)

Az IL-6-ot számos sejttípus, köztük a zsírsejtek, az immunsejtek és az endotélsejtek termelik. Elhízásban a keringő IL-6-szint többnyire emelkedett, és összefügg a vizszerális zsírtömeggel, az inzulinrezisztenciával és a hsCRP-szinttel. Az IL-6 az inzulin-jelátvitel és a glükózztranszport gátlásával eredményez inzulinrezisztenciát, amelynek hátterében elsősorban az IRS-1- és a GLUT-4-expresszió csökkenése (downreguláció) áll. Az IL-6 inzulinrezisztenciában betöltött szerepét tovább súlyosbítja a kölcsönhatása más citokinekkal, például a TNF-alfával és az IL-8-cal. Az IL-6 a májban akut fázisreakciót indukál, amelynek egyik legfontosabb klinikai markere a CRP.²⁶

A CRP a mindennapi klinikai gyakorlatban jól használható, standardizált, prognosztikai biomarker, különösen a kardiovaszkuláris kockázat értékelésében. Genetikai adatok alapján azonban a CRP

valószínűleg nem közvetlen oka az atherosclerosisnak, hanem a gyulladásos állapot jól mérhető jelzője.²⁸ Ezzel szemben az IL-6/IL-6-receptor-jelátvitel oksági szerepét a koszorúér-betegség patogenezisében nagy genetikai vizsgálatok is támogatják.²⁷ Ezért az IL-6-tengely nemcsak biomarker, hanem potenciális terápiás célpont is lehet.

PAI-1 (plazminogénaktivátor-inhibitor-1)

A PAI-1 a fibrinolízis fő endogén gátlója. Számos sejttípus termeli, beleértve az endotélsejteket, a hepatocytákat és a zsírszövetet. A vizszerális zsírszövet különösen jelentős PAI-1-forrás lehet. A PAI-1-szint emelkedését a gyulladásos citokinek, az angiotenzin II, a hyperinsulinaemia, a hyperglykaemia és az emelkedett szabad-zsír-sav-szint egyaránt fokozhatják.^{29,30}

Elhízás és inzulinrezisztencia esetében a magas PAI-1-szint hipofibrinolitikus, protrombotikus állapotot jelez, ami hozzájárulhat a kardiovaszkuláris szövődmények fokozott kockázatához. Bár a PAI-1 patofiziológiai szempontból fontos marker, rutinszerű mérése elhízásban nem standard kockázatbecslő eszköz.

NEMI HORMONOK

A zsírszövet nem csupán endokrin, hanem aktív szteroidmetabolizáló szerv is. Jelentős aromatázaktivitása útján az androgéneket ösztrogénekké alakítja, aminek kiemelt jelentősége van posztmenopauzában, amikor a petefészek ösztrogéntermelése megszűnik, és a perifériás, zsírszöveti aromatizáció válik a meghatározó ösztrogénforrássá.

Posztmenopauzális nők esetében a BMI általában pozitívan korrelál a keringő ösztrodiol-, ösztro- és tesztoszteronszintekkel, valamint összefügg a hormonreceptor-pozitív emlőrák kockázatával.³¹ Elhízásban a hyperinsulinaemia a májban csökkenti az SHBG-termelést, aminek következtében a szabad, biológiailag aktív szteroidfrakció aránya emelkedhet.

Férfiaknál az elhízás alacsonyabb teljes és szabad tesztoszteronszinttel, valamint alacsonyabb SHBG-szinttel társulhat, amelyben szerepet játszhat a zsírszöveti aromatizáció, a hipotalamusz-hipofízis-gonád tengely funkcionális gátlása, az inzulinrezisztencia és az alvási apnoe is.³² Bidirekcionális mendeli randomizációs adatok szerint a magasabb BMI a férfiaknál csökkent tesztoszteron- és SHBG-szintet eredményez, míg a fordított irányú hatás kevésbé egyértelmű.³³

A nemi hormonok tehát elhízás esetén nem egyszerű adipozitásmarkerek, hanem a reproduktív, kardiometabolikus és onkológiai kockázati fenotípus fontos biológiai közvetítői lehetnek. A rutinszerű mérés indikációja klinikai kontextusfüggő, mivel férfiaknál a hypogonadismus gyanúja, nőknél a posztmenopauzális hormonfüggő daganatok kockázata vagy endokrin differenciáldiagnosztika esetén lehetnek relevánsak.

OMIKAI BIOMARKEREK: PROTEOMIKA ÉS METABOLOMIKA

Az omikai technológiák – különösen a proteomika és metabolomika – lehetőséget adnak arra, hogy az elhízást ne egyetlen marker, hanem többkomponensű molekuláris mintázat alapján jellemezzük. Ezek a vizsgálatok részben megerősítették a klasszikus adipokin- és gyulladásos tényezők jelentőségét, ugyanakkor új fehérje- és metabolitmintázatokat is azonosítottak.³⁴

A metabolomikai vizsgálatok egyik legrobosztusabb megfigyelése az elágazó láncú aminosavak (leukin, izoleukin, valin), az aromás aminosavak és egyes acilkarnitinek emelkedése elhízás és inzulinrezisztencia esetében. A BCAA-khoz kapcsolódó metabolikus szignatúra elhízott és sovány személyeket is elkülöníthet, továbbá hozzájárulhat az elhízást kísérő inzulinrezisztencia megértéséhez.³⁵

A proteomikai vizsgálatok több, zsírszöveti gyulladásal, extracelluláris

mátrixátépüléssel, endotélfunkcióval és lipoprotein-anyagcserével összefüggő fehérjemintázatot azonosítottak. Ezek ígéretesek a precíziós prevenció és az elhízás altípusainak meghatározása szempontjából, de a klinikai bevezetéshez nagy, több központú, prospektív vizsgálatokra és egységes analitikai platformokra van szükség.³⁴

A BIOMARKEREK KLINIKAI ÉRTELMEZÉSE ÉS KORLÁTAI

A biomarkerek klinikai hasznossága három szinten értékelhető: analitikai validitás, klinikai validitás és klinikai hasznosság. Analitikai validitás szükséges ahhoz, hogy a mérés pontos, reprodukálható és standardizált legyen. Klinikai validitás kell ahhoz, hogy a biomarker megbízhatóan jelezzen kockázatot, fenotípust vagy terápiás választ. Klinikai hasznosságról pedig akkor beszélhetünk, ha a biomarker alapján meghozott döntés javítja a beteg kimenetelét.⁴

Elhízás esetén a legtöbb adipokin és omikai marker jelenleg az első két szint között helyezkedik el: biológiailag releváns és kutatásban értékes, de rutinszerű terápievezérlő döntéshez nem eléggé validált. A standardizáció hiánya, a napszaki és a nemi különbségek, a különböző gyógyszerek, a kísérő betegségek, a vese- és a májfunkció, valamint a gyulladásos állapotok jelentősen befolyásolhatják a vizsgálati eredményeket.

Mindezek miatt a mindennapi klinikai gyakorlatban továbbra is elsődleges célunk a klinikai fenotípus meghatározása, amelynek főbb elemei a TTI, a haskőrfogat, a vérnyomás, a lipidprofil, a HbA1c/éhomiglükóz, a májenzimek, a vesefunkció, az alvási apnoe felvetése/kizárása. A kiegészítő biomarkerek akkor lehetnek igazán hasznosak, ha segítenek azonosítani a magasabb kockázatú altípusokat, előrejelzik a terápiás választ, vagy új célpontokat tárnak fel.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elhízás biomarkerei a jövőben fontos szerepet tölthetnek be a fenotipizálásában, valamint a kockázatbecslésében. Jelenleg ugyanakkor a rendelkezésre álló evidenciák alapján a legtöbb adipokin és omikai marker még nem alkalmas rutinszerű klinikai döntéshozatalra. Az adiponektin, a hsCRP/IL-6 tengely, a PAI-1 és bizonyos hormonális eltérések sorolhatók a leginkább megapozított markerek közé, ugyanakkor értelmezésükhöz elengedhetetlenek a klinikai adatok.

A biomarkerek közül a leptin, az FABP4, a chemerin, az omentin-1, a visfatin és a rezisztin elsősorban az adipozitás, a zsírszöveti gyulladás, a makrofágaktiváció, az endotélfunkció és a metabolikus diszreguláció különböző dimenzióit jelzik. E markerek a klinikai kutatások során, az esetleges új terápiás célpontok azonosításában lehetnek aktuálisan értékesek.

A klinikai gyakorlatban e biomarkerek akkor válhatnak majd igazán hasznossá, ha standardizált mérési módszerekkel, prospektív vizsgálatokban és kemény végpontokkal igazolják prediktív értéküket, vagy ha igazolják, hogy a biomarkeralapú terápiás döntés javítja a betegség prognózisát. Addig is a biomarkerek az antropometriai, a metabolikus, a képalkotó és a funkcionális vizsgálatok kiegészítői, nem pedig helyettesítői.

Nyilatkozat. A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és nincs elbírálás alatt. A szerző a cikk megírása, illetve a kutatómunka során anyagi támogatásban nem részesült. A szerzőnek a cikk témájával kapcsolatos érdeklősége nincs. A dolgozat nem sérti a Helsinki deklaráció előírásait.



Levelezési cím:
bmbel3@gmail.com



Irodalom:

1. World Health Organization Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2022
2. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13:221-262
3. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med* 2024;30(9):2395-2399
4. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Bethesda (MD), National Institutes of Health, 2016
5. Aleksandrova K, Mozaffarian D, Pischon T. Addressing the perfect storm: biomarkers in obesity and pathophysiology of cardiometabolic risk. *Clin Chem* 2018;64(1):142-153
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-432
7. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278(11):9073-9085
8. Wang Y, Meng RW, Kunutsor SK, et al. Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: a nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8:406
9. Wu ZJ, Cheng YJ, Gu WJ, et al. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2014;63(9):1157-1166
10. Kizer JR. Adiponectin, cardiovascular disease, and mortality: parsing the dual prognostic implications of a complex adipokine. *Metabolism* 2014;63(9):1079-1083
11. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334(5):292-295
12. Schaab M, Kratzsch J. The soluble leptin receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(5):661-670
13. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341(12):879-884
14. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(6):489-503
15. Xu A, Wang Y, Xu JY, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem* 2006;52(3):405-413
16. Furuhashi M. Fatty acid-binding protein 4 in cardiovascular and metabolic diseases. *J Atheroscler Thromb* 2019;26(3):216-232
17. Menzel J, di Giuseppe R, Biemann R, et al. Omentin-1 and risk of myocardial infarction and stroke: results from the EPIC-Potsdam cohort study. *Atherosclerosis* 2016;251:415-421
18. Menzel J, di Giuseppe R, Biemann R, et al. Association between chemerin, omentin-1 and risk of heart failure in the population-based EPIC-Potsdam study. *Sci Rep* 2017;7:14171
19. Tan L, Liu R, Yang Y, et al. The role of chemerin in metabolic and cardiovascular disease. *Biomedicines* 2023;11(7):1943
20. Eichelmann F, Schulze MB, Wittenbecher C, et al. Association of chemerin plasma concentration with risk of colorectal cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(3):e190896
21. Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm* 2013;2013:946427
22. Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab J* 2013;37(6):404-414
23. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(6818):307-312
24. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR γ activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300(2):472-476
25. Pham TT, et al. Genetically determined circulating resistin concentrations and risk of colorectal cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149:14889-14900
26. Wuest S, Konrad D. The controversial role of IL-6 in adipose tissue on obesity-induced dysregulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;319(3):E607-E613
27. Swerdlow DL, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012;379(9822):1214-1224
28. Wensley F, Gao P, Burgess S, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2011;342:d548
29. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(10):2200-2207
30. Alessi MC, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(3):240-245
31. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids* 2015;99(Pt A):49-55
32. Marriot RJ, Murray K, Adams RJ, et al. Factors associated with circulating sex hormones in men: individual participant data meta-analyses. *Ann Intern Med* 2023;176(9):1221-1234
33. Wan B, Ma N, Zhou Z, Lv C. Putative causal inference for the relationship between obesity and sex hormones in males: a bidirectional Mendelian randomization study. *PeerJ* 2023;11:e15760
34. Aleksandrova K, Egea Rodrigues C, Floegel A, et al. Omics biomarkers in obesity: novel etiological insights and targets for precision prevention. *Curr Obes Rep* 2020;9:219-230
35. Newgard CB, An J, Bain JR, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009;9(4):311-326