

zsugajudit_309_25

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Krónikus nemfertőző betegségek és mentális zavarok:
rizikófaktorok, biomarkerek és közös útvonalak



Dr. Zsuga Judit

DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
PSZICHIÁTRIAI TANSZÉK
2025.

„Azok vagyunk, amit rendszeresen teszünk,

A kiválóság tehát nem tett, hanem szokás.”

Arisztotelész

Tartalom

1. Bevezetés	1
2. Nagysúlyú népbetegségek	4
2.1. Vascularis betegségek	4
2.2. Krónikus légúti gyulladásos betegségek	5
2.3. Mentális zavarok	7
2.4. Krónikus nemfertőző betegségek komorbiditásai és rizikófaktorai	7
3. A nagysúlyú népbetegségek komorbid állapotait meghatározó jelenségek	13
3.1. Az ubikviter nitrogén-monoxid útvonal által mediált folyamatok	13
3.2. A megerősítéses tanulás paradigmája szerint konceptualizálható jelenségek	16
3.2.1. A megerősítéses tanulás proaktív modellje	16
3.2.2. A hangulati élet zavarai és a megerősítéses tanulás közötti kapcsolat	21
3.2.3. A cikradián ritmus hatása a nagysúlyú népbetegségek komorbiditásaiban	22
3.2.4. Egy nukleotid polimorfizmusok jelentősége	28
4. Kis molekulású peptidek és proteolitikus metabolitok	31
4.1. Dimetilargininek, a nitrogén-monoxid homeosztázis endogén regulátorai	31
4.1.1. A metilargininek keletkezése	32
4.1.2. A metilargininek eliminációja	33
4.1.3. A metilargininek hatásai	34
4.2. Irisin, egy új perifériás és potenciálisan centrális hatású myokin	40
4.3. BDNF, az irisin potenciális centrális célpontja	44
5. Célkitűzések	48
6. Vizsgált populációk és módszerek	51
6.1. Vizsgálat betegpopulációk és vizsgálati protokollok	51
6.1.1. Az akut stroke manifesztációjának vizsgálata	51
6.1.2. Proteolitikus metabolitok hatásának vizsgálata a vascularis betegségek manifesztációjára	52
6.1.3. Proteolitikus metabolitok és kis molekulású peptidek hatásának vizsgálata krónikus légúti gyulladásos betegségek manifesztációjára	53
6.1.4. A kis molekulású peptidek és az obstruktív alvási apnoe kapcsolatának vizsgálata	54
6.2. Ultrahang vizsgálatok	57
6.2.1. Színkódolt carotis duplex vizsgálat	57
6.2.2. Az intima-média vastagság meghatározása	57
6.3. Légzésfunkciós vizsgálatok	58
6.4. Laboratóriumi vizsgálatok	60
6.4.1. Rutin laboratóriumi vizsgálatok	60
6.4.2. Az ADMA, SDMA és arginin koncentrációk meghatározása	61

zsugajudit_309_25

6.4.3. Az irisin és a BDNF szérumszint meghatározása	66
6.4.4. Egy gén polimorfizmusok meghatározása	66
6.4.5. Vizelet cotinin szint meghatározása	67
6.5. Kérdőív alapú vizsgálatok	68
6.5.1. A betegség-specifikus életminőség vizsgálata krónikus légúti gyulladásos betegségekben	68
6.5.2. Epworth Aluszékonysági Teszt	69
6.5.3. Pittsburg Alvásminőség Index	69
6.5.4. Beck Depresszió Kérdőív	69
6.5.5. Fageström teszt	70
6.6. Gépi tanulás	70
6.6.1. Tudásalapú módszerek	72
6.6.2. Hálózat-alapú módszerek	73
6.6.3. Betegség-hasonlóság vizsgálatok	74
6.6.4. Az eredmények integrálása	74
6.7. Statisztikai elemzések	75
7. Eredmények	79
7.1. A vascularis betegségek manifesztációját befolyásoló komorbid állapotok	79
7.1.1. Az ischaemiás prekondicionálás jelentősége a vascularis betegségek lefolyásában	79
7.1.2. A diabetes mellitus jelentősége a vascularis betegségek lefolyásában	82
7.2. A dimetilált L-arginin származékok hatása krónikus betegségek manifesztációjára	89
7.2.1. Az IMT és az ADMA szint kapcsolata fiatal kori carotis atherosclerosisban	89
7.2.2. Az inzulinérzékenység és az ADMA kapcsolata fiatal kori carotis atherosclerosisban	92
7.2.3. A légúti ellenállás és az ADMA szint kapcsolata kontroll-alapú kezelésben részesülő asthma bronchiales betegekben	94
7.2.4. A légúti ellenállás és az ADMA szint kapcsolata kontroll-alapú kezelésben részesülő COPD-s betegekben	100
7.3. Az irisin-BDNF tengely szerepe krónikus megbetegedések komorbid állapotaiban	106
7.3.1. A hangulati élet és az irisin/BDNF tengely kapcsolata, kontroll-alapú kezelésben részesülő asthma bronchiales betegekben	106
7.3.2. A hangulati élet és az irisin/BDNF tengely kapcsolata, kontroll-alapú kezelésben részesülő COPD-s betegekben	112
7.3.3. A parancsoló nappali aluszékonyság és az irisin/BDNF tengely kapcsolata kezeltetlen obstruktív alvási apnoe betegekben	117
7.4. A nukleotid polimorfizmusok jelentősége a dohányzásról való eredményes leszokás szempontjából krónikus légúti gyulladásos betegek körében	124
7.5. A mentális zavarok kialakulásának hátterében álló közös molekuláris targetek	126
8. Az eredmények megbeszélése	133

zsugajudit_309_25

8.1. A vascularis betegségek manifesztációját befolyásoló tényezők vizsgálata	133
8.1.1. Az ischaemiás prekondicionálás hatása az akut stroke okozta kórházi halálózásra	133
8.1.2. A diabetes mellitus jelentősége az akut stroke utáni 30 napos halálózásában	135
8.2. A dimetarginin származékok szerepe a krónikus nemfertőző betegségekben	136
8.2.1. Az intima-média vastagság és az aszimmetrikus dimetilarginin szérum szintje közötti kapcsolat korai kezdetű atherosclerosisban	136
8.2.2. Az inzulinérzékenység és az aszimmetrikus dimetilarginin szérum szintje közötti kapcsolat korai kezdetű atherosclerosisban	139
8.2.3. A dimetilargininek szerepe az asthma bronchiale manifesztációjában	142
8.2.4. A dimetilargininek szerepe a COPD manifesztációjában	144
8.3. Az irisin-BDNF tengely szerepe a krónikus nemfertőző betegségek manifesztációjában	147
8.3.1. Az irisin mint kapocs az asthma bronchiale és a hangulati élet zavarai között	147
8.3.2. Az irisin mint kapocs a COPD és a hangulatzavarok között	150
8.3.3. Az irisin és a cirkadián ritmus szabályozása	154
8.3.4. Monoaminok metabolizmusában szerepet játszó enzimek génpolimorfizmusainak jelentősége a dohányzásról való leszokásban	157
8.3.5. Krónikus nemfertőző betegségek és mentális zavarok – ugyanazon érme két oldala?	160
9. A fontosabb eredmények és felismerések összefoglalása	165
10. Rövidítések jegyzéke	169
11. Az értekezést megalapozó saját közlemények listája	174
12. Hivatkozások jegyzéke	176
13. Köszönetnyilvánítás	223

1. Bevezetés

A XXI. század egyik fontos népegészségügyi kihívása a krónikus, nemfertőző betegségek visszaszorítása jelenti, az általuk okozott egyéni és társadalmi teher miatt. A modern népegészségügyben új megvilágításba került a prevenció tevékenységek célja. Eszerint prevenció alatt azon tevékenységek összességét értjük, melyek egyfelől bizonyos betegségek (pl. veleszületett rendellenességek, fertőző betegségek) incidenciáját mérséklék, másfelől a krónikus, nemfertőző betegségek megjelenését késleltetik, szövődményeik súlyosságát csökkentik (Ádány, 2012).

A primer prevenció alapvető célja az egészség általános védelme, az etiológiai és kockázati tényezők lehetőség szerinti teljes, de legalább részleges kiiktatásával. A szekunder prevenció fókuszában a megbetegedések és azok rizikó tényezőinek (preklinikai fázisban történő) felismerése áll (Ádány, 2012). Ezen megfontolások tükrében egyértelmű, hogy a krónikus betegségek kialakulásának hátterében álló rizikófaktorok széleskörű azonosítása, továbbá az egyes kórképek etiopatogenezisének feltárása alapvető fontosságú. Ezek eszköze lehet egy-egy olyan átfogó elméleti keretrendszer, ami a meglévő ismereteken túlmutatva lefekteti az új megelőzési és kezelési módok alapjait, illetve hozzájárul egyéni vagy populációs szintű intervenciók kidolgozásához.

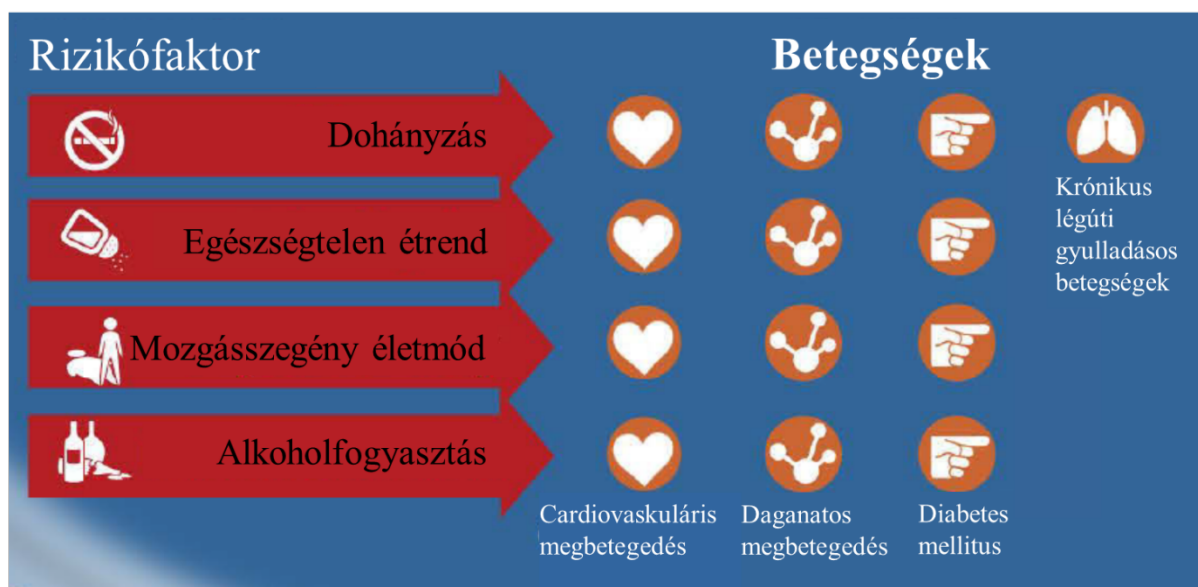
Több széleskörű kezdeményezés, népegészségügyi program foglalkozik a krónikus nemfertőző betegségek megelőzésének és visszaszorításának kérdéskörével. Ezen népbetegségek öt legjelentősebb csoportjába a cardiovascularis betegségek (myocardialis infarctus és stroke), a daganatos megbetegedések, a krónikus légúti gyulladásos betegségek (elsősorban a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) és az asthma bronchiale), a 2-es típusú diabetes mellitus és a mentális zavarok tartoznak (Cohen, 2017).

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) globális akcióterve a négy legfontosabb krónikus nemfertőző betegség (cardiovascularis betegségek, 2-es típusú diabetes mellitus, daganatos betegségek és krónikus légúti gyulladásos megbetegedések) megelőzésére és kezelésére helyezi a hangsúlyt (Chestnow, 2013; Mitchell et al., 2011), mivel globálisan ezek határozzák meg a korai halálozást (1. ábra).

A WHO ezzel egyidejűleg külön akciótervet fogalmazott meg a mentális zavarok visszaszorítására (Chan, 2013). Ennek jelentőségét kiemeli az a tény, hogy a kockázatos egészségmagatartás hozzájárul a négy legfontosabb krónikus nemfertőző betegség

kialakulásához, ily módon a mentális állapot javítása mérsékelheti az ezek háttérében álló rizikófaktorokat. Ez utóbbiak közül a leglényegesebbek a mértéktelen alkoholfogyasztás, a dohányzás, a mozgásszegény életmód és az egészségtelen táplálkozás (Chestnow, 2013; Cohen, 2017; Mitchell et al., 2011). Az akciótervben megfogalmazott egészségpolitikai intervenciók alkalmazásától a mértéktelen alkoholfogyasztás és a mozgásszegény életmód prevalenciájának 10%-os csökkenését, továbbá a 15 éves életkor feletti dohányzás prevalenciájának 30%-os csökkenését várják. Az intervenció az elhízás és a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulásának csökkenését vonhatja maga után, ezzel párhuzamosan pedig a cardiovascularis betegségek, a krónikus légúti gyulladásos megbetegedések és a daganatos betegségek miatti korai halálozás relatív kockázatának 25%-os csökkenése vetíthető előre (Chestnow, 2013).

1. ábra: A nagy bruttó nemzeti jövedelemmel (GNI) rendelkező országok négy legfontosabb haláloka és azok háttérében álló négy legfontosabb befolyásolható rizikófaktor (WHO infografika)



Az Egyesült Nemzetek Szervezetének (ENSZ) 2015-ben meghatározott „Fenntartható Fejlődési Céljai” szerint minden ország elkötelezte magát amellett, hogy 2030-ig 33,3%-kal csökkenti a nemfertőző betegségek okozta korai halálozást. Ennek ellenére a 2022-es Előrehaladási jelentés szerint csak néhány ország halad a kitűzött célok elérése felé. Nehéz azonosítani az eredmények kitűzött céloktól való elmaradását, mivel ismertek azok a tudományos bizonyítékokon alapuló iránymutatások melyek lehetővé teszik a krónikus nemfertőző betegségek megelőzését és kezelését. Figyelmet érdemel, hogy a diverz szervi manifesztációt mutató krónikus nemfertőző betegségek háttérében álló legfontosabb

rizikófaktorok (dohányzás, egészségtelen étrend, mozgásszegény életmód, mértéktelen alkoholfogyasztás) alapvetően közösek. A nemfertőző betegségek és mentális zavarok közös etiológiáját illetően érdemes figyelembe venni továbbá, a nemfertőző betegségek fogalmi körének kibővítésére irányuló diskurzust is, mely értelmében a gyakori mentális zavarok is a krónikus nemfertőző betegségek körébe sorolhatók (O'Neil et al., 2015). Ezek alapján felmerül, hogy az ezen betegségek hátterében álló patológiás útvonalak több ponton találkoznak, esetleg részben közösek. Ezzel összhangban áll az a megfigyelés, mely szerint az egészségi állapot legjelentősebb meghatározói az életmóddal, vagyis az egészségmagatartással kapcsolatos tényezők (McGinnis et al., 2002). A fentiek előzmények fényében mérlegelendő továbbá, az egyén egészségi állapota iránti felelősségvállalása, különösen annak ismeretében, hogy mind a négy kockázati magatartás összefüggésben áll a mezokortikolimbikus (MCL) rendszer működésével (Zsuga et al., 2016a, 2016b). Felmerül továbbá az is, hogy a jutalom (reward) feldolgozása megváltozik, s ez az a folyamat, ami hozzájárul nemfertőző betegségek kialakulásának hátterében álló kockázati magatartások kialakulásához.

A mezokortikolimbikus rendszer működésének eltérése jól dokumentált az alkoholfüggőség (Piantadosi et al., 2021), a nikotinfüggőség (Kim et al., 2023) és a hedonikus étkezés (Morales és Berridge, 2020) esetében. Ezen kockázati magatartásokon túl számos mentális betegség, például a skizofrénia (Chase et al., 2015), a depresszió (Devla és Stanwood, 2021), a szorongás (Berry et al., 2019), az étkezési zavarok (Tadayonnejad et al., 2022), a kóros szerencsejáték (Pettorruso et al., 2020) és a poszttraumás stressz zavar (Torrise et al., 2019) is kapcsolatba hozható az limbikus rendszer működésének változásával. Ezért feltételezhető, hogy az limbikus rendszer működésének megváltozása közös tényező lehet számos kockázati magatartás és mentális betegség kialakulásában, így transzdiagnosztikai markerként szolgálhat, amely összekapcsolja a nemfertőző betegségeket és a gyakori mentális zavarokat. A közös molekuláris útvonalak azonosítása új terápiás célpontokat felfedezéséhez vezethet. Tekintettel arra, hogy milyen jelentős nem teljesült orvosi szükséglet áll fenn a krónikus nemfertőző betegségek és a gyakori mentális zavarok terén, sürgető az új terápiás megközelítések kidolgozása. Az új terápiás célpontok azonosítása elősegítheti a célzott, tudásalapú és hálózat-alapú gyógyszer-repozicionálást is (Pinzi et al., Mak és Pichika, 2019).

2. Nagysúlyú népbetegségek

Tudományos tevékenységem során elsősorban a vascularis betegségekkel és a krónikus légúti gyulladásos megbetegedésekkel, illetve ezek hátterével (rizikóbetegségeivel) foglalkoztam.

2.1. Vascularis betegségek

A cardiovascularis betegségek miatti halálozás vezető okai az ischaemiás szívbetegség és a stroke. A globális cardiovascularis eredetű halálozás 2012-ben 17,5 millió főt érintett, melyből 7,4 millió esetben a halál oka myocardiális infarctus és 6,7 millió esetben stroke volt (Mendis, 2014). Az ischaemiás szívbetegség és a stroke a korai halálozás három leggyakoribb oka között szerepelt 2012-ben (Chestnow, 2013). E kórképek népegészségügyi jelentőségét fokozza, hogy a cardiovascularis kockázat korai felismerésével és a rizikóállapotok megfelelő gondozásával az akut vascularis események megelőzhetőek, illetve késleltethetőek (Mendis, 2014).

A stroke kialakulásának hátterében számos rizikófaktorot, rizikóbetegséget azonosítottak. Ezek egyfelől biológiailag meghatározottak, mint például az életkor, a nem, az etnicitás, a hipertonia egyes formái, a hypercholesteinaemia egyes típusai és a hyperfibrinogenaemia. Másfelől viszont vannak befolyásolható rizikófaktorok is, mint például az életmódot befolyásoló tényezők: a dohányzás, az egészségtelen táplálkozás, a túlzott alkoholfogyasztás és a mozgásszegény életmód (1. ábra). Bizonyos fokig befolyásolható rizikófaktoroknak tekinthetők a szociális sajátosságok (végzettség, társadalmi hovatartozás), továbbá a környezet fizikai sajátosságai (hőmérséklet, tengerszint feletti magasság) és a pszichoszociális faktorok (Marmot és Poulter, 1992). Az egyén anamnézisében szereplő korábbi stroke, ischaemiás szívbetegség, pitvarfibrilláció és inzulin rezisztencia valamin az obstruktív alvási apnoea is mind növelik a stroke kockázatát.

Fel kell azonban hívni a figyelmet arra, hogy a cardiovascularis betegségek klasszikus rizikófaktorai az ischaemiás elváltozások kockázatának csak 20-40%-át magyarázzák, így a kutatás fontos kihívása a további független vascularis rizikófaktorok keresése (Maas és Boger, 2003).

2.2. Krónikus légúti gyulladásos betegségek

A krónikus légúti gyulladásos betegségek közül – jelentőségét tekintve – kiemelkedik az alsó légutakat érintő gyulladás, melynek két legfontosabb típusa az asthma bronchiale és a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD). Az asthma bronchiale maga is heterogén kórkép, etiológiáját tekintve intrinzik és extrinzik (allergiás) formáját különíti el. A COPD két formája a légúti funkciózavarral járó, krónikus bronchitis és az emphysema pulmonum. E korábban külön betegségként kezelt két forma összevonását az indokolta, hogy a legtöbb COPD-s eset a két forma valamilyen arányú keverékeként áll elő. A BNO-10 (a Betegségek Nemzetközi Osztályozása kódrendszer 10. kiadása) szerinti osztályozásban az asthma bronchiale és a COPD az idült alsó légúti betegségek (J40 - J47) közé tartozik (Héja és Surján, 2011). Általánosságban elmondható, hogy a krónikus alsó légúti gyulladásos betegségek jelentős gazdasági és társadalmi terhet rónak az egyénre és annak családjára, továbbá az egészségügyi ellátórendszerre (Mathers és Loncar, 2006; Uchmanowicz et al., 2016). Az adekvát kezelés hiányában (asthma) vagy annak ellenére is (COPD) kifejlődő progresszív dyspnoe és az ennek talaján kialakuló, fokozódó fizikai teljesítőképességi deficit jelentősen rontja az életminőséget. E kórképek jelen ismereteink szerint nem gyógyíthatók, azonban gyógyszeres és nem gyógyszeres kezeléssel progressziójuk lassítható (COPD), sőt akár tartós tünetmentesség is elérhető (asthma bronchiale) (Braman, 2006; Ding et al., 2017; Ferkol és Schraufnagel, 2014; Mathers és Loncar, 2006; To et al., 2012).

Asthma bronchiale

Az asthma patomechanizmusának fő jellemzője a légutak krónikus gyulladása és hiperreaktivitása, ami (kezdetben, továbbá jól kontrollált esetben a betegség lefolyása során végig) döntően reverzibilis légúti obstrukciót okoz. A légúti obstrukció rohamszerűen, változó súlyosságú expirációs dyspnoe, zihálás és köhögés formájában jelentkezik (Boulet et al., 2012). Az asthma bronchiale patogenezisében egyaránt szerepet játszanak genetikai és környezeti tényezők (Martinez, 2007). A tünetek az extrinzik formánál az allergénnel (vagy egyéb irritánssal) való találkozáskor, az intrinzik formánál pedig elsősorban éjszaka és/vagy kora reggel jelentkeznek. A légúti obstrukciós roham spontán oldódik, ami gyógyszeres beavatkozással meggyorsítható (Boulet et al., 2012).

A betegség prevalenciája az Európai Unióban 8,2% volt a felnőttek és 9,4% volt a gyermekek között, 2015-ben (Selroos et al., 2015). Az asthma krónikus betegség, ami megfelelő gyógyszeres kezeléssel és életmóddal jól kontrollálható, a légzésfunkció hosszú távon az élettani tartományban tartható. Az érvényes nemzetközi GINA (Global Initiative for Asthma) irányelv (GINA, 2017) szerint az asthmás betegek kezelésének sarokpontja a tünetek és a klinikai állapot követése mellett a terápia folyamatos értékelése a megfelelő szintű asthma-kontroll elérése és fenntartása érdekében. A teljes populációt érintő asthma bronchiale, jellemzően változó mértékben csökkent életminőséggel, időszakos munkaképtelenséggel, továbbá a betegség miatti korai halálozással jár együtt. Ezek a hatások elsősorban a megfelelő asthma-kontrollt biztosító kezelés hiányának tulajdoníthatóak a betegek széles rétegében (Braman, 2006; To et al., 2012).

Krónikus obstruktív tüdőbetegség

A COPD fő tünete a progresszív, perzisztáló légúti obstrukció, melynek alapja a légutak krónikus gyulladása és az azt kísérő kismértékű szisztémás gyulladás (Aydin et al., 2017; Costanzo et al., 2017a). A krónikus gyulladás fokozott nyáktermelést, irritabilitást és oxidatív stresszt okoz a tüdő szöveteiben, ami – tekintve a tüdőparenchyma kifesztett állapotát a mellkasban – idővel progresszív, irreverzibilis strukturális változásokhoz vezet, mint a légúti fibrotikus falvastagodás és az emphysema (Aydin et al., 2017; Barnes, 2014). A krónikus alsó légúti obstrukció és a következményes dyspnoe miatt permanens, hullámzó mértékű, de alapvetően progresszív hypoxia alakul ki (Ruzsics et al., 2016).

A COPD 2030-ra a harmadik leggyakoribb halálok és a hetedik legnagyobb (rokkantsággal korrigált) életév veszteséget okozó betegség lehet (Mathers és Loncar, 2006). A COPD által jelentett gazdasági terhet jól szemlélteti, hogy az egészségügyi ellátás teljes költségvetésének mintegy 3,36%-át ennek a betegségnek a közvetlen kiadásai teszik ki (Loddenkemper, 2003). A COPD patomechanizmusa a feltárására tett erőfeszítések ellenére a mai napig nem tekinthető teljeskörűen tisztázottnak.

A COPD terápiáját a nemzetközi irányelv szerint a tünetek nyugalmi és rohambeli súlyossága, továbbá a rohamok gyakorisága határozza meg (Vestbo et al., 2012; Vogelmeier, 2017). A fenntartó kezelés része mind a gyógyszeres, mind a nem gyógyszeres terápia, melyektől azonban sajnos nem várható olyan eredményesség, mint asthma bronchiale esetében.

2.3. Mentális zavarok

A mentális zavarok Európa egyik legjelentősebb népegészségügyi kihívását jelentik mind betegségterhüket, mind az általuk előidézett rokkantságot tekintve. A mentális zavarok egy csoportja (elsősorban a depresszió, a szorongás és a schizofrénia) képezi a rokkantság és korai nyugdíjba vonulás egyik legfontosabb okát, ami jelentős gazdasági terhet ró a társadalomra (Cohen, 2017). A mentális zavarok népegészségügyi jelentőségét tovább növeli, hogy gyakran szövődnek más nagysúlyú népbetegségekkel (cardiovascularis betegségek, 2-es típusú diabetes mellitus, daganatos betegségek és krónikus légúti gyulladásos megbetegedések). A mentális zavarok lefolyása módosulhat más krónikus betegségekkel való interakciójuk során, illetve maguk is befolyásolják a krónikus betegségek progresszióját. Ez a kétirányú kapcsolat megmutatkozik a közös rizikófaktorok szintjén is, hiszen a mozgásszegény életmód, a dohányzás és a mértéktelen alkoholfogyasztás mindkét betegségklaszter kialakulásában szerepet játszik. A krónikus testi és mentális zavarok interakciójának felismerése jelentősen hozzájárulhat a korai mortalitás és rokkantság mérsékléséhez (Cohen, 2017). A potenciális közös patomechanizmusok azonosítása megnyithatja az utat további új terápiás targeteket, terápiás intervenciók kidolgozása felé.

A WHO meghatározása szerint a gyakori mentális zavarok közé sorolhatók a depresszív és a szorongásos zavarok. Mindkettő prevalenciája magas, alapvetően befolyásolják a hangulati és érzelmi életet, mértékük az enyhétől a súlyosig terjedhet, hónapokon, sőt éveken át fennállhatnak (WHO, 2017). A depressziós és a szorongásos zavarok a hagyományos nozológiai rendszerekben külön diagnosztikai kategóriát alkotnak (Renna et al., 2017). Gyakori azonban a két kórkép együttes előfordulása, amit már a legújabb (ötödik) DSM kézikönyv (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition) tükröz, ugyanis megjelent a depressziós zavarok jelölői között az egyiedjűleg fennálló szorongás (Wegner et al., 2014). A két entitás gyakori keveredése felveti, hogy a háttérben közös neurobiológiai kórfolyamatok állhatnak (Renna et al., 2017).

2.4. Krónikus nemfertőző betegségek komorbiditásai és rizikófaktorai

A komorbiditás fogalmát 1970-ben Feinstein használta elsőként két vagy több szomatikus betegség és/vagy mentális rendellenesség együttes előfordulására (Feinstein, 1970). A

komorbid állapotok háttérében több folyamat állhat. A legtriviálisabb két betegség véletlen egyidejű előfordulása, de két kórkép lehet egymással ok-okozati viszonyban, továbbá kialakulhat két betegség úgy is, hogy a háttérben közös etiopatológiai folyamatok állnak (Cohen, 2017).

Napjainkban széles körben ismertek a vasculáris betegségek háttérében meghúzódó komorbid állapotok. Számos klinikai és epidemiológiai vizsgálat támasztja alá az atherosclerosis és az inzulinrezisztencia kapcsolatát. Az asymptomaticus atherosclerosis középkorú emberekben inzulinrezisztenciával társul (Laakso et al., 1991), továbbá az inzulinrezisztencia olyan súlyú prediktora az atherosclerosis súlyosságának, mint az emelkedett alacsony denzitású lipoprotein (LDL) koncentráció (Wang et al., 2002). Más kutatócsoportok az artéria (a.) carotis falában mért intima-média vastagság (IMT) és az inzulinrezisztencia közötti egyenes arányosságról számoltak be (Agewall et al., 1995; Bokemark et al., 2001). Kimutatták továbbá, hogy az inzulinrezisztencia a legerőteljesebb független rizikófaktor a a. carotis IMT-nek idősödő emberekben (Wohlin et al., 2003), hypertóniásokban (Suzuki et al., 1996; Suzuki et al., 2004) és diabetes-es betegekben (Watarai et al., 1999). Ezzel egybevágóan azt tapasztalták hypertóniás betegekben, hogy az inzulinrezisztencia az egyik legfontosabb determinánsa az endothelialis diszfunkció kialakulásának, mely utóbbi az atherosclerosis korai megjelenési formájának tekinthető (Wohlin et al., 2003). Az inzulinrezisztencia mind a prevalens, mind az incidens cardiovascularis betegségek független prediktora lehet 2-es típusú diabeteses betegekben (Bonora et al., 2002), hozzájárulva a 2-es típusú diabetes, a hyperlipidaemia, a hypertonia és a véralvadás zavarok által nem magyarázható kockázathoz. Az inzulinrezisztenciának jelentős szerepe lehet az atherosclerosis elindításában és fenntartásában is (Arcaro et al., 2002). A vascularis betegségek háttérében álló rizikófaktorok elemzése alapozta meg a komplex cardiovascularis kockázatbecslés rendszerét, hangsúlyozva a komorbid állapotok közös etiopatogenetikai háttérét (Catapano et al., 2016). Bizonyos metabolikus és cardiovascularis rendellenességek gyakori közös előfordulását ismerte el a metabolikus szindróma kritérium rendszerének definiálása is. Bár a szindrómát többféle kritériumrendszer szerint határozzák meg, közös ezekben a lipid és a szénhidrát anyagcsere rendellenessége, a hypertonia és az elhízás jelenléte (Alberti et al., 2005; NCEP, 2001).

A krónikus nemfertőző betegségek és mentális zavarok együttes előfordulásának súlyos, népegészségügyi szempontból is fontos következményei a betegek alacsonyabb életminősége és rosszabb életkilátásai. Bár a krónikus nemfertőző betegségek és a mentális zavarok kapcsolata jól ismert, az ebből adódó következmények gyakran figyelmen kívül maradnak.

Érdemes azt is megjegyezni, hogy a krónikus nemfertőző betegségek kialakulásának hátterében álló több rizikófaktor, a dohányzás, a mozgásszegény életmód és a túlzott alkoholfogyasztás egyben bizonyos mentális zavarok rizikófaktorai is, ami még szorosabbá teszi a kapcsolatot a két betegségcsoport között (Cohen, 2017).

A krónikus nemfertőző betegségek hátterében álló, korábban említett négy fő kockázati tényező (dohányzás, alkoholfogyasztás, egészségtelen étrend és elégtelen fizikai aktivitás) mind káros egészségmagatartás (1. ábra). Ezek kognitív- és viselkedésterápiás eszközökkel való kezelése olyan változásokat eredményezhet, melyek következtében a krónikus betegségek progressziója lassul. A magatartásváltozás hátterében az egyik legalapvetőbb tanulási forma, a megerősítéses tanulás által szabályozott motivált viselkedés változása állhat, ami a filogenetikailag ősi mezokortiko-limbikus rendszer működéséhez kötött (Maia, 2009; Schultz, 2007).

Az alkohol és a nikotin mesocortico-limbikus rendszerre gyakorolt hatása kiterjedten vizsgált és ezért jól ismert (a témában jó összefoglalást ad: Nutt et al., 2015; Soderpalm és Ericson, 2013). Leírták továbbá az ún. hedonikus szabályozást (Berthoud, 2012; Saper et al., 2002; Seeley és Berridge, 2015), ami alapján a közelmúltban definiálták a 'hedonikus obezitás' fogalmát. Ez az obezitás azon formája, amelyben az ún. metabolikus set-point magasabb értéken van, hedonikus túlevést eredményezve (Yu et al., 2015). Ismert továbbá a hedonikus túlevés és egyes addiktív ágensek közötti keresztszenzitizáció is (Robinson et al., 2015).

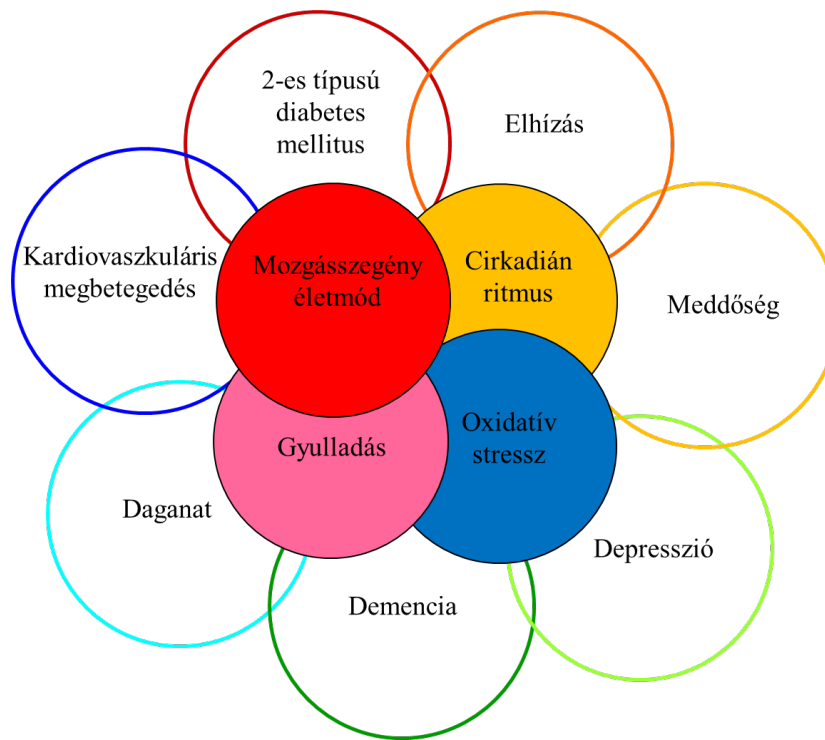
A dohányzás, világszinten az egyik legjelentősebb megelőzhető haláloki tényező. A dohányzás talaján kialakuló betegségek az összes rokkantság miatti elvesztett életév több, mint 25%-át teszik ki a 45 és 79 év közötti felnőttek körében. A dohányzással összefüggő betegségek közé tartoznak a szív- és érrendszeri megbetegedések (pl. iszkémiás szívbetegség és stroke), a daganatos megbetegedések (légső-, hörgő-, tüdő-, ajak- és szájüregi rák), valamint a krónikus légúti gyulladásos betegségek (így az asthma bronchiale és a COPD). A dohányzással összefüggő betegségek közül ez utóbbiaknak tulajdonítható a második legtöbb dohányzásnak tulajdonítható haláleset, – 1,7 millió halálesetről számoltak be COPD-s betegek és 0,1 millió haláleset tulajdonítható a dohányzásnak asthma bronchialeban szenvedő betegek esetében (Drope et al., 2022). A fenti adatok tükrében egyértelmű a dohányzás káros hatása, a dohányzástól való leszokás egészségügyi előnyei, ennek ellenére nem lehet a dohányzástól való leszokás terén egyértelmű eredményességről beszámolni. Jelentősen eltér azoknak a száma, akik szeretnének leszokni a dohányzástól, akik ezt ténylegesen megpróbálják, és akiknek ez sikerül is. A Tobacco Atlas adatai szerint az Egyesült Államokban 2018-ban a dohányosok körülbelül 70%-a szándékozott leszokni, 54,1%-uk meg is próbálta, de csak 7,5%-uk járt

sikerrel (Drope et al., 2022; Babb et al., 2017). Ez az alacsony sikerarány részben a nikotin addiktív természetének tulajdonítható, de szerepet játszanak egyes szociodemográfiai tényezők is, mint például az alacsony iskolázottság, a kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzet, valamint a társas környezet hatása (pl. dohányzó családtagok és kortársak), illetve a dohányzás korai elkezdését (Jin et al., 2006). Nem lehet figyelmen kívül hagyni továbbá a rendszeres dohányzás és a nikotinfüggőség kialakulásának örökletességét, ami becslések szerint elérheti rendre a 80%-ot és a 60%-ot (Maes et al., 2004). A dohányzásról való leszokás eredményességének hátterében szintén meghatározóak a genetikai tényezők, körülbelül 50%-ban felelősek a leszokás sikerességének eltéréseiért (Quaak et al., 2009).

Ismeretes továbbá a mozgásszegény életmód, a fizikai inaktivitás köré csoportosuló krónikus betegségeket köre. Ebbe a betegségcsoportba sorolhatók a cardiovascularis betegségek, a 2-es típusú diabetes mellitus, a colon carcinoma, a postmenopausalis emlőcarcinoma, a dementia és a depresszió (Pedersen, 2009). Kimutatták, hogy a fizikai inaktivitás metabolikusan aktív visceralis zsírszövet felszaporodásához vezet (alma típusú elhízás), ami szisztémás gyulladás kialakulása mellett krónikus megbetegedések kialakulásához vezet (Pedersen, 2009). A mozgáshiány és a metabolikusan aktív visceralis zsírszövet felszaporodása közötti ok-okozati kapcsolatot egészséges fiatal felnőtt férfiakon igazolták, akik a vizsgálat folyamán a korábbi napi 10000 lépés helyett két hétig naponta csak 1500 lépést tettek meg. Ezt követően mágneses rezonancia képalkotással (MRI) az intraabdominális zsírszövet 7%-os növekedését mutatták ki, miközben a zsírszövet összmenyisége változatlan volt. Ezeket a változásokat a testtömegindex csökkenése (a test zsírmentes tömegének csökkenése miatt), glükóz intolerancia és a postprandiális lipid homeostasis zavara kísérte (Olsen et al., 2008). Ezek alapján felvetették, hogy a harántcsíkolt izom-tevékenység csökkenése szisztémás rendszerbetegségek kialakulásához vezethet, melynek hátterében a vázizom eredetű, autokrin, parakrin, illetve endokrin szabályozó funkciójú myokinek termelésének megváltozása áll (Pedersen és Febbraio, 2008) (2. ábra).

Összegezve: a kóros egészségmagatartással összefüggő kockázati tényezők hátterében felvethető a mezokortiko-limbikus rendszer diszfunkciója, ami új megvilágításba helyezheti a nagysúlyú népbetegségek megelőzését, illetve progressziójának lassítását.

2. ábra: A fizikai inaktivitás talaján kialakuló betegségek klasztere a cirkadián ritmus, a gyulladás, az oxidatív folyamatok, valamint az irisin-BDNF tengely rendellenességeinek interakciói következtében, az ábra (Pedersen, 2009) ábrájának adaptációja



Számos vizsgálat és összefoglaló közlemény számolt be arról, hogy szorongás és depresszió gyakrabban fordul elő krónikus légúti gyulladásos megbetegedésekben, ahol a betegek 10-40%-a lehet érintett (Cafarella et al., 2012; Cooper et al., 2007; Lasser et al., 2000; Thoren és Petermann, 2000). Mivel asthma bronchiale-ban és (különösen) COPD-ben előfordulnak életet veszélyeztető, kiszámíthatatlan exacerbációk, a mentális zavarok kialakulása nem tűnik meglepőnek. A szorongás és/vagy depresszió miatt az alsó légúti obstrukció következtében kialakuló dyspnoét különösen fenyegető élményként élhetik meg a tüdőbeteg páciensek. A pszichés okok által felnagyított szomatikus tünetek akár pánikrohamokhoz is vezethetnek (Livermore et al., 2010). A hiperventiláció emellett a szorongás egyik jellegzetes tünete, ami maga is előidézhethet obstruktív rohamot krónikus légúti gyulladásos kórképekben. A hideg levegő intenzív belégzése is okozhat bronchoconstrictiót asthmás betegekben, ami rohamhoz vezet. A légszomj mérséklésére használt béta-adrenerg agonista medikáció mellékhatásaként pedig palpitiatio és szapora pulzus alakulhat ki, ami szorongás kialakulását triggerelheti. Elmondható, hogy a mentális zavarok gyakoribbak a krónikus légúti gyulladásos betegek körében. Nem meglepő tehát, hogy a légúti betegségek és a mentális zavarok közt fennálló kapcsolatot komplex, bidirekcionális patológiás folyamatok eredőjének tekintik.

Az asztmás páciensek között gyakoribbak a mentális zavarok, mint az általános populációban. Ezek előfordulása többnyire rosszabb asztma kontrollal és életminőséggel is párosul (Lavoie et al., 2005). A tünetek szorongás miatti torzult percepciója gyakoribb hospitalizációhoz és nagyobb dózisú kortikoszteroid-bevitelhez vezet (Kullowatz et al., 2007). A szorongásos kórképek speciális formái is gyakoribbak ebben a betegségben. Az agoraphobia előfordulása 13% az asztmás, míg 2,8% az általános populációban, a pánikbetegség gyakorisága 6,5% asztmában, szemben az általános populációban tapasztalt 2,3%-os értékkel (Shavitt et al., 1992), a generalizált szorongásos zavar pedig négyszer nagyobb valószínűséggel alakult ki a súlyos asztmás betegek körében, mint az általános populációban (Goodwin et al., 2003).

A COPD okozta betegségteher talaján kialakuló depresszió szintén jellegzetes, melyről számos elmélet született. Ezek közül egyesek pszichológiai megalapozottságúak, melyek a hiperventiláció szomatikus tüneteit helyezik a szorongáshoz kapcsolódó kogníciók középpontjába (Ley, 1989), míg más elméletek kórélettani alapokon nyugszanak, pl. a központi idegrendszer széndioxid receptorok rendellenes érzékenységet tekintik a háttérben meghúzódó folyamatnak (Gorman et al., 1984).

A depresszió prevalenciája a COPD súlyosságával párhuzamosan nő (Omachi et al., 2009): a súlyos állapotú egyéneknél átlagosan mintegy 2,5-szerese az általános populációban tapasztalhatónak (van Manen et al., 2002). Kimutatták azt is, hogy a depresszióval szövődő COPD-ben nagyobb az exacerbációk aránya (Jennings et al., 2009) és kedvezőtlenebb a betegség kimenetele (Ng et al., 2007). A COPD-s betegek körében gyakoribbak a szorongásos tünetek: stabil állapotban 10-19%, míg akut exacerbáció után 58% az előfordulásuk (Maurer et al., 2008). COPD-s betegeknél az általános populációhoz képest nagyobb mind a depresszió, mind a szorongás prevalenciája (Hanania et al., 2011; Uchmanowicz et al., 2016): a COPD-s betegek 20-40%-ánál áll fenn depresszió és 30-50%-ánál fordul elő szorongás (Hanania et al., 2011; Mikkelsen et al., 2004; Ng et al., 2007; Ouellette és Lavoie, 2017).

Összegezve elmondható, hogy a hangulatzavar nemcsak tovább növeli a légúti betegség okozta korlátozottságot, hanem befolyásolhatja a betegség lefolyását is azáltal, hogy fokozza a betegségtudatot és rontja a betegek terápiás adherenciáját (Hanania et al., 2011; Hynninen et al., 2007). Ezen megfontolások alapján alapvető fontosságú a hangulatzavarok és a krónikus légúti gyulladásos betegségek háttérben feltételezhető közös patológias folyamatok feltárása.

3. A nagysúlyú népbetegségek komorbid állapotait meghatározó jelenségek

3.1. Az ubikviter nitrogén-monoxid útvonal által mediált folyamatok

Az atherosclerosis és a 2-es típusú diabetes mellitus előállapotát jelentő inzulinrezisztencia háttérében álló rizikófaktorok egymással jelentős mértékben átfednek, a két betegség evolúciójában szereplő patomechanizmusok pedig több ponton összefonódnak. Az egyik kapcsolódást egy ubikviter szolubilis molekula, a nitrogén-monoxid (NO) képezi.

A NO a nitrogén monoxid szintetáz (NOS) katalízise révén keletkezik L-argininből, N-hidroxiarginin (NOHA) intermediereken keresztül. Az enzimnek három izoformája ismeretes: az endothelialis (eNOS), a neuronális (nNOS) és az indukálható (iNOS) típus. A három NOS izoforma közül a nNOS és az eNOS Ca-calmodulin függő, konstitutív enzim, ami a megfelelő stimulust követően gyorsan, de nem túl jelentősen (femto- illetve pikomoláris koncentrációban) emeli meg környezete NO-szintjét. Az eNOS az erekben (főleg az endotheliumban, de újabb beszámolók szerint a simaizomzatban is), a bronchiális epithelsejtekben és a II. típusú alveoláris epithelsejtekben található meg (1. táblázat) (Ricciardolo et al., 2006), az általa termelt NO az erek és a légutak dilatációjához vezet. A NO legáltalánosabb hatása a rezisztenciaereken kifejtett vasodilatatio. Emellett számos további kedvező hatással is rendelkezik, kvázi endogén antiatheroscleroticus molekulaként viselkedik. Antioxidánsként gátolja az LDL oxidációját, csökkenti a thrombocyták aggregációját és adhézióját, gátolja a monocyták és leukocyták adherenciáját és infiltrációját, csökkenti egyes endothelialis adhézios molekulák és chemokinek expresszióját, antiproliferatív hatása révén pedig szupprimálja a myointimális hyperplasia kialakulását (Boger et al., 1998; Stuhlinger et al., 2003).

Az nNOS főleg a vázizomban és a neuronokban fordul elő, így azokban a vegetatív idegekben is jelen van, amelyek a bronchiális simaizomzatot és mirigyeket idegzik be. Az innerváció intenzitása a tracheától a bronchiolusokig csökken, ezért az alsó légutak nNOS eredetű NO mediálta dilatációja alárendelt jelentőségű (Fischer és Hoffmann, 1996). A harmadik izoforma (az iNOS) expresszióját főleg proinflammatorikus citokinek indukálják, de konstitutívan is előfordul a tüdő epithelsejtjeiben (Guo et al., 1995). A proinflammatorikus citokinek elsősorban a nukleáris faktor κ B (NF- κ B) transzkripciós faktor aktiválásán keresztül fokozzák az iNOS

expresszióját, ami lassan induló, de tartós (órákig, napokig tartó) és erőteljes (nanomoláris koncentrációjú) NO felszabaduláshoz vezet (Ricciardolo et al., 2006). Preklinikai és klinikai vizsgálatok alapján felmerül az iNOS indukálhatósága az epitélsejtekben, fibroblasztokban, vaszkuláris és bronchiális simaizomzatban, endotheliumban, hízósejtekben és neutrofil granulocitákban glükokortikoid által gátolható módon (1. táblázat) (Haddad et al., 1995; Ricciardolo et al., 2006; Wells & Holian, 2007). Fontos körülmény, hogy gyulladás esetén az iNOS által termelt NO és az aktivált makrofágok, neutrofilek által generált szuperoxid anion (O_2^-) együtt peroxinitritet képez, ami fokozza a gyulladást, a légutak és az erek konstriktóráját, valamint remodellingjét (Prado et al., 2011).

1. táblázat: A nitrogén-monoxid szintáz izoformák jellemzői. eNOS: endotheliális nitrogén-monoxid szintetáz, nNOS: neuronális nitrogén-monoxid szintetáz, iNOS: indukálható nitrogén-monoxid szintetáz, Ca^{2+} : kalcium ion, NO: nitrogén-monoxid

Izoforma	Expresszió	Aktivitás	Reguláció	Előfordulás
eNOS	konstitutív	rövid (femto- ill. pikomoláris NO termelés)	Ca^{2+} függő	erek, bronchiális- alveoláris epitélsejtek
nNOS	konstitutív	rövid (femto- ill. pikomoláris NO termelés)	Ca^{2+} függő	idegrendszer, vázizom
iNOS	döntő részben indukálható	tartós (nanomoláris NO termelés)	Ca^{2+} független	epitélsejtek, fibroblasztok, simaizmok, endotélsejtek, hízósejtek, neutrofil granulociták

Az endogén NO mindezek mellett részt vesz az inzulinérzékenység szabályozásában is (Steinberg & Baron, 1997; Wohlin et al., 2003). Korábban kimutatták, hogy az inzulinérzékenység és az endothelium NO-termelő képessége egymással kapcsolatban lévő jelenségek (Steinberg et al., 1996; Wohlin et al., 2003). Az endothelialis NO termelés intakt endothelfunkcióhoz kötött. Endothelialis dysfunctió (melynek egyik markáns következménye az NO mediálta vasodilatatio károsodása) egyrészt atherosclerosis során alakul ki (már a korai fázisában), másrészt inzulinrezisztens állapotban. Az endothelialis dysfunctio és az inzulinrezisztencia kapcsolatát leírták obes (Steinberg et al., 1996) és hypertensiv (Suzuki et al., 2004) betegekben is. Az egyes inzulinérzékenyítő szerek (pl. metformin, rosiglitazon) alkalmazásával párhuzamosan javuló inzulinrezisztencia és endothelialis funkció szintén szoros kapcsolatot vet fel. A NO tehát potenciális kapocs az atherosclerosis és az inzulinérzékenység

között, így felvethető, hogy az NO biológiai hozzáférhetőségét csökkentő anyagok jelentős szerepet játszanak e kórállapotok együttes kialakulásában.

A NO inzulinérzékenységet szabályozó szerepét vizsgálták Lautt és munkatársai, akik a táplálékfelvétel indukálta inzulin szenzitizáció új mechanizmusát írták le (Lautt et al., 2001). Felvetésük szerint a postprandialis hyperinsulinaemia aktiválja a máj parasymphicus idegeit, a felszabaduló acetilkolin muscarinerg mediációval NO szintézist indukál, melynek hatására végül egy HISS-nek (hepaticus inzulin szenzitizáló substantia) elnevezett anyag szabadul fel a májban (Guarino et al., 2004; Lautt et al., 2004). A vérbe került HISS csak a vázizmokat szenzitizálja az inzulin hypoglycaemisáló hatása iránt, vagyis nem hat olyan kiemelt jelentőségű helyeken, mint a zsírszövet és maga a máj. Ez a munkacsoport volt az első, amely kísérletesen alá tudta támasztani az NO jelentőségét az inzulinrezisztencia kialakulásában. Eredményeikkel összhangban áll, hogy nem szelektív NOS gátlók intraportalis adása jelentős mértékű inzulinrezisztenciát eredményez, mely felfüggeszthető intraportalisan adott 3-morpholinosydnonimine (nem enzimikus NO donor) adásával (Guarino et al., 2003; Sadri és Lautt, 1999).

Ezzel párhuzamosan egy másik munkacsoport is vizsgálta a postprandialis inzulinérzékenység szabályozását. Kimutatták, hogy az intraportalisan adott nitroglicerinnel inzulinérzékenyítő hatással rendelkezik 7-nitronidazole (szelektív nNOS gátló) intraportalis adásával előzetesen inzulinrezisztenssé tett nyulakon, a hepaticus parasymphicus idegek aktiválódásának következtében felszabaduló NO tehát feltehetően neuralis eredetű (Porszasz et al., 2003). Ezen túlmenően felvetették, hogy az nNOS eredetű NO a plexus hepaticus anteriorban futó sensoros rostok aktiválásával neuropeptid felszabadulást eredményez, mely anyag azonos a HISS-szel. Összegezve arra a következtetésre jutottak, hogy létezik egy olyan potens inzulinérzékenyítő mechanizmus, ami anatómiailag a plexus hepaticus anteriorhoz kötődik és érzékeny mind a nem szelektív NOS gátlással, mind a szelektív nNOS gátlással szemben (Porszasz et al., 2002, 2003).

Bár a NO útvonal részvételét az asthma bronchiale és a COPD patogenezisében (elsősorban a progresszív gyulladás kapcsán) már korábban felvetették, a NO pontos szerepének tisztázása még várat magára. Ismert, hogy asthma bronchiale-ban mindhárom NOS izoforma expressziója megváltozik a légutakban (Dupont et al., 2014): az iNOS felszaporodása (Brindicci et al., 2007; Dupont et al., 2014; Saleh et al., 1998) mellett a konstitutív formák viaszszorúlnak (Klein et al., 2010). Ezen kívül az L-arginin (a NOS szubsztátja) és a tetrahidrobiopterin (a NO szintézis kofaktora) mennyisége is csökken (Kinker et al., 2014), ami hozzájárul mindhárom NOS

izoforma szétkapcsolódásához. Az uncoupling hatására fokozódik a NOS monomerek szuperoxid anion termelése, tovább súlyosbítva a gyulladást (Cardounel et al., 2005; Druhan et al., 2008; Wells és Holian, 2007).

COPD esetében elképzelhető, hogy a NO metabolizmushoz szorosan kapcsolódó argináz útvonal rendellenessége is hozzájárul a káros szöveti remodelling (fokozott kollagén termelés, fibrózis) beindításához és fenntartásához. COPD-ben ugyanis a magasabb iNOS aktivitással egyidejűleg az argináz aktivitásának fokozódásáról is beszámoltak (Pera et al., 2014). Ennek jelentőségét a légúti áramlást jellemző FEV1 paraméter (erőltetett kilégzési másodperc-térfogat) és a fokozott argináz aktivitás kimutatható, szignifikáns negatív korrelációja is alátámasztja (Scott et al., 2014).

3.2. A megerősítéses tanulás paradigmája szerint konceptualizálható jelenségek

3.2.1. A megerősítéses tanulás proaktív modellje

A krónikus nemfertőző betegségek és a mentális zavarok közötti kapcsolat feltárását segítheti olyan konceptuális keretrendszerek alkalmazása, melyek lehetővé teszik bizonyos absztrakciók és biológiai szubsztrátumok társítását. Az egyik ilyen lehetséges teoretikus megközelítés a megerősítéses tanulás proaktív modellje, ami a megerősítéses tanulás és a proaktív agy elméletén alapul. Ez a modell lehetővé teszi a közelmúltban azonosított myokin, az irisin kedvező hatásainak értelmezését is. A másik ilyen lehetséges koncepció a circadian ritmus szabályozásának elméleteiből fakad.

A megerősítéses tanulás olyan asszociatív tanulási forma, amit az inger vagy a cselekvés jutalmazó értéke határoz meg úgy, hogy a jutalom hosszú távon maximalizálódjon (Dayan és Niv, 2008; Maia, 2009). A tanulás folyamata adaptív céllal, a várakozások teljesülésének elmaradásakor valósul meg. A megerősítéses tanulás során a tanulást végző ágens (egyén) hat a környezetére, és a környezete is hat rá. A környezet az állapotok olyan véges készlete, ami az ágens számára *per definitionem* ismeretlen és befolyásolhatatlan. A megerősítéses tanulás az ágens környezete megismerésére irányuló stratégiája szerint lehet modell-független és modell-alapú. Konvencionálisan e két tanulási formát eltérő neuronális struktúrákhoz kapcsolják (Colombo, 2014; Glascher et al., 2010; Schultz et al., 1997a). Az előbbihez főleg a

mesencephalon dopaminerg rendszere tartozik, míg utóbbihoz elsősorban a hippocampus, az amygdala és az orbitofrontális cortex (OFC) (Niv, 2009; Schultz et al., 1997a).

A modell-független tanulással az ágens mintát vesz a környezetből, majd a mintavételezés alapján jóslatokat (predikciókat) generál az állapotok (pavlovi tanulás) vagy az állapot-akció párok (instrumentális tanulás) jövőbeni értékét illetően (az ágens ugyanis a tevékenység eredményeként maximalizálható érték elérésére törekszik) (Maia, 2009). A modell-független tanuláskor az adott állapotból elérhető, jövőben várható jutalom összességének időben diszkontált értéke kerül meghatározásra, mely a jutalom becslési hiba (reward prediction error) meghatározásának alapjául szolgál (Glimcher, 2011; Pennartz et al., 2011). A modell-független megerősítéses tanulás jellegzetes attribútumának, a jutalom becslési hibának biológiai korrelátuma a ventrális tegmentális áréából (VTA) illetve a substantia nigra pars compacta részéből eredő dopaminerg pályák által generált jel. Erre épül a megerősítéses tanulás egyik meghatározó elmélete, a jutalom becslési hiba elmélet. Az elmélet szerint a váratlan jutalom, vagy a váratlan jutalmat előre vetítő szenzoros jelek váltják ki a dopamin fázisos felszabadulását (Schultz et al., 1997b; Schultz, 2007). Az előre becsült és a ténylegesen realizált jutalom közti eltérés hozza létre a modell-független jutalom becslési hibával korreláló válaszmintázatot. Ezt a jelet (azaz az fázisos dopamin felszabadulást) a mesencephalon dopaminerg pályái többek között a ventrális striatumba, a hippocampusba, az amygdalába, az OFC-be és a dorsalis striatumba közvetítik (Grace et al., 2007; Kelley és Berridge, 2002). A tanulás eredményeként a jutalom becslési hiba neuroplasztikus változásokat eredményezve, úgy befolyásolja a jövőbeni viselkedést, hogy a jövőbeni jutalom maximális, a jutalom becslési hiba pedig minimális legyen (Colombo, 2014). Azaz a dopaminerg tanulási jel fokozatosan áthelyeződik az elsődleges nem kondicionált megerősítőről arra a szenzoros ingerre, amely leghamarabb jelzi a várható jutalmat, így a tanulás eredményeként, a jutalmat az azt legkorábban előrejelző jel mutatja majd a szervezet számára (Schultz et al., 1997a). Megemlítendő továbbá, hogy a VTA dopaminerg neuronjai csak intakt szinaptikus afferensek megléte esetén képesek a fázisos dopamin felszabadítására (Paladini és Roeper, 2014). Ezeket az afferenseket elsősorban a nucleus subthalamicus (STN) a nucleus pedunculopontin tegmentalis (PPTgN) és a tegmentum laterodorsale által kapuzott glutaminerg és kolinerg pályák alkotják (Kobayashi és Okada, 2007; Okada et al., 2009).

A modell-alapú megközelítések a belső és külső környezet egyesített modelljét, az úgynevezett világ modellt használják fel a megerősítéses tanulás során, azaz létrehoznak egy környezeti modellt, ami tartalmazza a külső és belső állapotok készletét, ezen belül az egyes állapotokhoz társuló jutalmat (ez az ún. jutalom függvény), az egyes állapotok közti kapcsolatot és az állapotok közti átmenetek valószínűségeit. A világ modell tartalmazza továbbá az állapotok

közi tranzíció feltételeit (ez az ún. tranzicionális függvény). A modell-alapú tanulás az állapotok közti átmenetet jellemző szekvenciális kontingenciák és a jutalom függvény ismeretében a jövőre irányuló predikciókat tesz, illetve terveket generál a világ modell alapján. Így előreutató mentális szimulációkon keresztül, (az ismert következmények segítségével) kerül meghatározásra egy-egy állapot vagy egy állapot-cselekvés értéke.

Számos munkacsoport vizsgálta az idegi struktúrák szerepét a modell-alapú tanulásban, azonban hiányzik a modell neurobiológiai szubsztrátumára vonatkozó hipotézis. Ezzel kapcsolatban meg kell említeni azonban Bar és munkatársainak proaktív agy elméletét, ami az agy kontextuális asszociációs hálózatának funkciójához társít bizonyos jövőre irányuló folyamatokat. Eszerint az agy egyik meghatározó működése a környezet ún. kontextuális keretekbe rendezése (Bar, 2004, 2007). A külső állapotokból és a belső memóriából származó információk kontextuális kerete az adott állapot jutalmi értékét is tartalmazza. A proaktív agy koncepció alapján adódik a feltevés, hogy az agy kontextuális tanulással létrehozott egyszerűsített környezeti reprezentációi képezik a modell-alapú megerősítéses tanulás során felhasznált modellt. A kontextuális tanulás során statisztikai szabályszerűségek által meghatározott kontextus keretek jönnek létre, melyek tartalmazzák a stimulusokat és az azokhoz rendelt környezeti összefüggéseket (többek között az adott állapot jutalom értékét) (Bar, 2007). Azaz a külvilág-stimulus belső mentális reprezentációként válhatnak ezek a kontextus keretek a jövőre irányuló predikciók alapjává, megalapozva a jutalom maximalizálása által vezérelt motivált magatartást.

A megerősítéses tanulás munkacsoportunk által megalkotott proaktív modellje a proaktív agy koncepciójából kiindulva egységes konceptuális keretbe foglalja a megerősítéses tanulás modell-alapú és modell-független formáját és a proaktív agy koncepcióját (3. ábra).

A megerősítéses tanulás proaktív modellje szerint a (jutalom-alapú döntéshozatal szempontjából meghatározó jelentőségű) megerősítéses tanulás modell-alapú és modell-független formái közt nagyon szoros kapcsolat áll fent. A modell-alapú és modell-független tanulási formát részben a ventrális striatum (VS) neuronális kapcsolatai kötik össze, mivel a VS integrálja a modell-független (PPTgN, VTA) és modell-alapú (amygdala, hippocampus, OFC) struktúrákból érkező információkat. Korábbi vizsgálatok is leírták, hogy a modell-független és modell-alapú agyi struktúrák rendszerei egymással komplementerek és egymás funkcióját kölcsönösen befolyásolhatják (O'Doherty et al., 2015; Daw et al., 2011; Lee, 2014). A kétféle tanulási forma hátterében álló struktúrák neurobiológiai kapcsolatának áttekintése során világossá válik, hogy a modell-alapú tanulásban részt vevő mediális orbitofrontális cortex

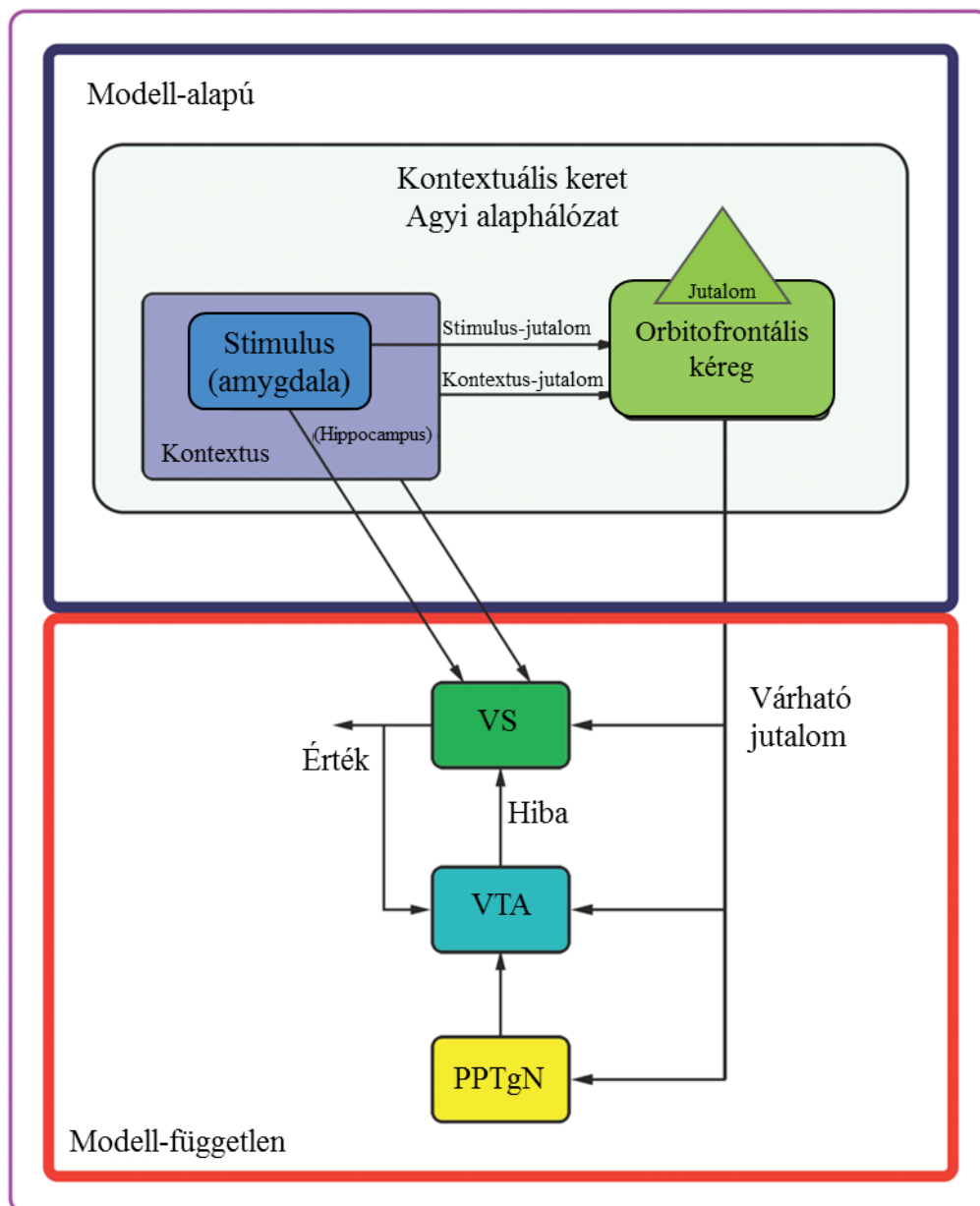
(mOFC) glutaminerg neuronjain keresztül közvetlenül befolyásolja a modell-független tanulás fő központjainak működését, így a PPTgN, a VTA és a VS területeit (Simmons és Richmond, 2008; Tremblay és Schultz, 1999; Wilson et al., 2014). Ezen afferentáció tehát megváltoztatja a VTA-ból induló, klasszikus modell-független dopaminerg rendszer működését. Felvetettük továbbá, hogy a modell-alapú tanulás során használt modell, a kiterjesztett agyi alaphálózat tevékenysége, amely döntően a hippocampus, az amygdala és a mOFC effektív konnektivitásán alapuló együttműködésére épül (3. ábra).

Összegezve, tehát a megerősítéses tanulás proaktív modelljének két jelentős aspektusa van. Egyrészt a neuroanatómiai ismeretekre támaszkodva feltételezi, hogy a VS integrálja a modell-alapú és modell-független megerősítéses tanulás során keletkezett, jutalommal kapcsolatos információkat, ami ezek alapján létrehozza az adott állapot értékét. Másfelől a megerősítéses tanulás proaktív modellje szerint az agy kontextuális asszociációs hálózatának működése részt vesz a modell-alapú megerősítéses tanulás alapjául szolgáló világmodell létrehozásában. Vizsgálataink során elméleti megfontolások alapján felvetettük továbbá, hogy a világmodell az agyi alaphálózat működésén alapul. Elmletünk szerint továbbá az agyi alaphálózat egyes struktúráihoz specifikus, jutalom feldolgozásával kapcsolatos funkció társul. Az amygdala a VS-mal való kapcsolatán keresztül a stimulus-kimenetel kontingenciák, a hippocampus a VS-mal pedig a kontextus-kimenetel kontingenciák meghatározását végzi. Az OFC az amygdala és a hippocampus által szolgáltatott jutalmazással kapcsolatos információkat integrálja a kontextuális keretekbe, melynek eredményeként az OFC a várható jutalommal kapcsolatosan továbbít információt. A modell-független rendszer (azaz a PPTgN, VTA és VS) működésének eredményeként pedig a jutalom becslési hiba generálódik. Tekintve, hogy az OFC szoros kapcsolatban áll a dopaminerg neuronok fázisos kisülése szempontjából meghatározó VTA-val (és a vele szorosan kapcsolt PPTgN-szal), az OFC modulálhatja a modell-független megerősítéses tanulás rendszerét. Az OFC által kibocsátott várható jutalom szignál tehát a modell-független tanulási rendszerre gyakorolt hatásán keresztül szintén összekapcsolja a két rendszert.

A fentiekre alkalmazva a Hebb-szabály kiterjesztett formáját, ami szerint a szinaptikus jelátvitel hosszútávú potencírozás előidézése révén fokozódik, amennyiben a pre- és posztzinaptikus excitációhoz egyidejűleg dopamin felszabadulás társul (Pickering és Pesola, 2014), feltételezhető a jutalom becslési hibaként keletkező fázisos dopamin felszabadulás szerepe a világmodell módosításában. Eszerint a fázisos dopamin felszabadulás (jutalom becslési hibajel, mint tanító szignál) hatására a jel (amygdala), a kontextus (hippocampus) és a jel-kontextus

kongruencia (OFC) egymással összekapcsolódnak és ezzel megváltoztatva a jutalomfüggvényt, következményesen a világmodellt is. Ezáltal a modell-független jutalom becslési hibajel alapvető fontosságú lehet a modell-alapú rendszer világmodelljének frissítése szempontjából.

3. ábra: A megerősítéses tanulás proaktív modellje. A ventrális striatum a modell-alapú és modell-független megerősítéses tanulás során keletkező információk intergálásával állítja elő az értékfüggvényt. Feltételezésünk szerint a modell-alapú tanulás során használt világmodell az agyi alaphálózat működéséhez kötött. VS: ventrális striatum, VTA: ventrális tegmentális terület, PPTgN: Nucleus pedunculopontin tegmentalis



A fentiek összegzéseként elmondható, hogy a VS-ban generált jel tartalmazza és integrálja mind a modell-alapú rendszer (hippocampus-VS, amygdala-VS, OFC-VS), mind a modell-független rendszer információit.

3.2.2. A hangulati élet zavarai és a megerősítéses tanulás közötti kapcsolat

Korábban több mentális rendellenességet is értelmeztek a megerősítéses tanulás konceptuális keretén belül, a megerősítéses tanulás egyes attribútumainak módosulása mentén. A major depressziós epizód egyes jellegzetes tünetei (reménytelenség, kis hajlandóság a jövőbe való befektetésre) értelmezhetőek úgy, hogy a késleltetett jutalom értékelésekor a diszkontálás mértéke túl nagy (Pulcu et al., 2014). A major depresszió egy másik meghatározó tünete, az anhedónia a jutalom iránti primer érzékenység csökkenésével függ össze (Huys et al., 2013). Az anhedóniát, illetve anergiát továbbá a VTA-VS tengely működési zavarával is összefüggésbe hozták (Nestler és Carlezon, 2006).

A közelmúltban felvetették, hogy a szorongásos és depresszív hangulatzavarok (együtt: distressz zavarok) hátterében közös tényező lehet a rigid kontextuális tanulás (Renna et al., 2017). A distressz zavarok jellegzetes tünetei összefüggésbe hozhatók a kontextuális tanulás megváltozásával (Bar, 2009). A megerősítéses tanulás számos paraméterének (pl. tanulási ráta, jutalom iránti primer érzékelés) változását írták le distressz zavarokban (Huys et al., 2013; Pulcu et al., 2014; Treadway et al., 2013).

Összegezve elmondható, hogy az adaptív viselkedés kialakítása szempontjából jelentősek azok a jutalom feldolgozással kapcsolatos tanulási folyamatok, amelyek a korai halálhoz vezető meghatározó krónikus nemfertőző betegségek rizikómagatartás mintázatok kialakulásáért és fenntartásáért is felenek. Feltételezzük, hogy e rizikómagatartások a mezokortiko-limbikus rendszer rendellenes működésének talaján alakulnak ki, ami megfigyelhető a megerősítéses tanulás vizsgálata során tapasztalható eltérések esetében is. Fontosnak tartjuk, hogy a viselkedési változások hátterében álló központi idegi struktúrák azonosításra kerüljenek, működésük a szabályozás neuronális és humorális aspektusából fel legyen térképezve, melytől új diagnosztikus és terápiás célpontok felismerése várható.

3.2.3. A cikradián ritmus hatása a nagysúlyú népbetegségek komorbiditásaiban

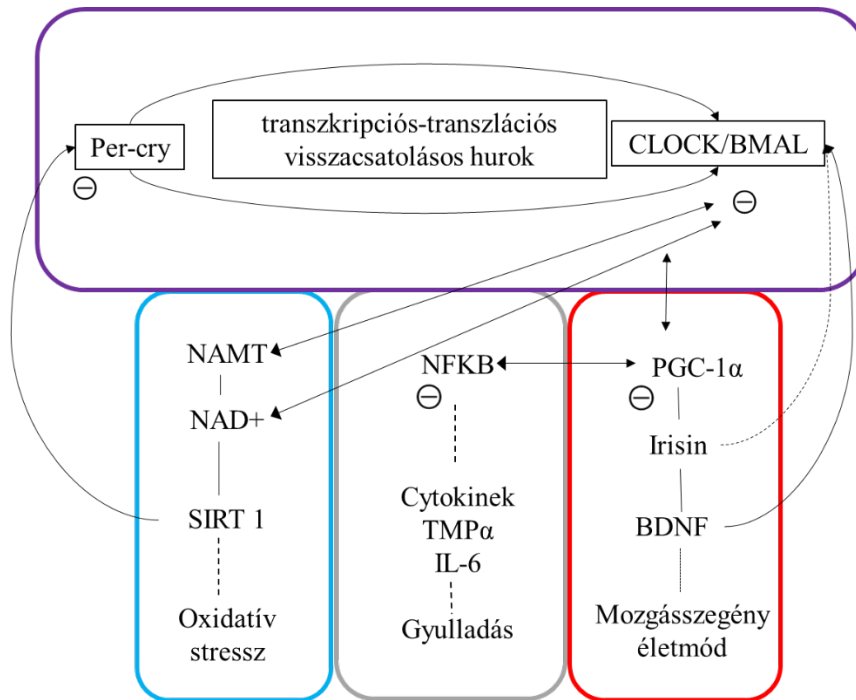
A krónikus nemfertőző megbetegedések és a mentális zavarok komorbiditásának hátterében a mezokortiko-limbikus rendszer rendellenes működés mellett egy másik rendszer zavara is jelen lehet, mégpedig a cirkadián ritmus szabályozásának felborulása is. A cirkadián szabályozás egy a szervek szintje felett álló, azok működését összehangoló rendszer. A cirkadián rendszer molekuláris órák hálózataként szinte valamennyi sejt működését befolyásolja, a gének 43%-ának expressziója cirkadián periodicitást mutat (McClung, 2013; Tahara et al., 2017). A cirkadián rendszer széleskörű jelenléte a fényt érzékelő élőlényekben azt sugallja, hogy a Föld saját tengelye körüli forgásából adódó világos-sötét váltakozáshoz való alkalmazkodás evolúciós előnyt jelentett, mivel lehetővé tette a periódikus környezeti változásokra való felkészülést (Bass, 2012; Bechtold és Loudon, 2013). A cirkadián rendszer egyik legfontosabb sajátossága a tehát környezethez való alkalmazkodás fokozása (Riley és Esser, 2017).

A filogenezis során a cirkadián ritmus már az ősbaktériumokban (archaea) megjelent, noha náluk még csak primitív oxidoreduktív ciklusok formájában volt jelen (Dibner et al., 2010; Hoyle és O'Neill, 2015). Emberben, bár szintén létezik redox-alapú óramechanizmus, a cirkadián ritmus szabályozása egy transzkripciós-transzlációs visszacsatolós hurkon (Transcriptional-Translational Feedback Loop, TTFL) keresztül valósul meg (McClung, 2013; Musiek et al., 2013) (4. ábra).

A cirkadián órák hierarchikusan szerveződnek, a hierarchia csúcsán a nucleus suprachiasmaticusban (NSC) bilaterálisan elhelyezkedő központi, ún. mester óra (master clock) áll (Gachon et al., 2004; Roenneberg és Mellow, 2016). Ez szabályozza az egyes szervek, szövetek, többek közt az izom alárendelt („szolga”) óráinak (slave clock) működését (Gachon et al., 2004; Musiek et al., 2013; Riley és Esser, 2017). A mester óra periódusa valamivel hosszabb, mint 24 óra (Eastman et al., 2015), ezért a Föld forgása által meghatározott külső időt és a cikradián óra által mért időt folyamatosan össze kell hangolni. Ez fótikus (azaz fény) és nem fótikus (pl. táplálék, hőmérséklet, fizikai aktivitás, stressz és éberség) szinkronizáló tényezők (úgynevezet Zeitgeber ingerek) segítségével történhet meg (Hoyle és O'Neill, 2015; Riley és Esser, 2017).

A legjelentősebb szinkronizáló stimulusok a fény/sötét, a jóllakottság/éhezés, a pihenés/fizikai aktivitás, jelezve a meghatározó evolúciós szempontokat (Musiek et al., 2013). A cirkadián rendszer arra van optimalizálva, hogy megteremtse az összhangot a környezet által felkínált lehetőségek és az elérésükhöz szükséges szellemi és fizikai készenlét között.

4. ábra: A humán cirkadián szabályozás óráinak kapcsolata a szervezet általános folyamataival (transzkripciós-transzlációs visszacsatolási hurkok). BDNF: brain-derived neurotrophic factor, PGC-1 α : peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma-koaktivátor 1-alfa, CLOCK: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput, BMAL1: brain and muscle ARNT-like protein 1, Per-Cry: period and cryptochrome, IL-6: interleukin 6, NAMPT: nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAD $^{+}$: nikotinamid-adenin-dinukleotid, SIRT1: sirtuin 1, NFKB: nukleáris faktor kappa B, TMP α : tocopherol-mediated peroxidation



A központi óra afferenciáját egy speciális, opticus információt szállító pálya, a retinából eredő retinohypothalamicus pálya képezi (Eastman et al., 2015), ami a NSC fényérzékeny pacemaker sejtjeit innerválja. A pacemaker sejtetek fényérzékenysége jelentős cirkadián fluktuációt mutat (Benarroch, 2008). A NSC cirkadián ritmusának legfőbb szabályozója a fény (Meijer és Schwartz, 2003), ami megnyilvánul abban, hogy a fény csak a szubjektív éjszaka során tudja az NSC intrinzik pacemaker aktivitását befolyásolni, nappal nem (Tahara et al., 2017; Verwey et al., 2016). A pacemaker sejtek fótikus ingerre adott válaszát komplex szignalizációs útvonal szabályozza, melynek részei a glutaminerg, az adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) és az agyi eredetű neurotrphicus faktor (BDNF) által mediált hatások. A BDNF a cirkadián rendszer fényre adott válaszában permisszív kapuzó szerepet tölt be (Dibner et al., 2010; Tahara et al., 2017) (5. ábra).

Emberben a cirkadián rendszer által időzített folyamatok sokrétűek, azonban ez az ubikviter hatás akkor válik nyilvánvalóvá, ha a működésében valamilyen zavar alakul ki. A szervezet

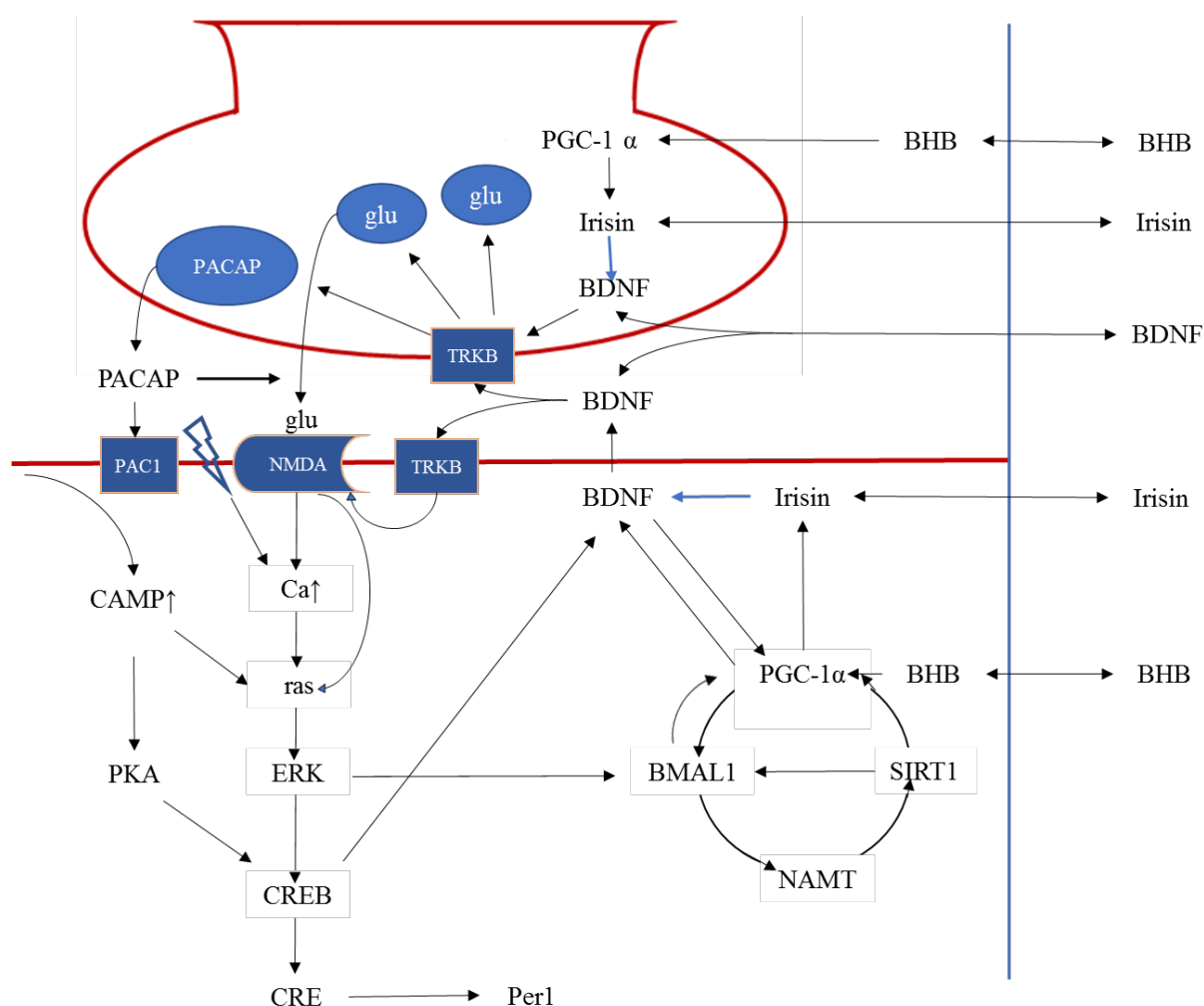
számos alapvető élettani folyamata (pl. vérnyomás, maghőmérséklet, a szénhidrát anyagcsere szabályozása) cirkadián ritmust mutat (Panda, 2016; Son et al., 2008).

A külső környezethez való alkalmazkodás szempontából legmeghatározóbb óra, a központi óra működését csak korlátozott mértékben lehet befolyásolni. A központi óra rendellenes működése következtében felborul az egyes szövetek aktivitási ritmusa, ami komoly zavarokhoz vezet (Tahara és Shibata, 2018). Az utazás okozta jet lag és a szociális jet lag (pl. műszakos munkarendben végzett tevékenység miatt) egyaránt a környezet és a központi óra szinkronjának a megbomlásából fakad (Hasler és Clark, 2013; Parekh és McClung, 2016; Richardson et al., 2017). Preklinikai és klinikai vizsgálatok kimutatták a cirkadián deszinkronizáció oki szerepét egy sor betegség kialakulásában, mint pl. a metabolikus szindróma (Morris et al., 2016), elhízás, 2-es típusú diabetes mellitus (Knutsson és Kempe, 2014), többféle cardiovascularis betegség (Vyas et al., 2012), depresszió (Angerer et al., 2017), prosztata- és emlőrák (Hansen, 2017), valamint a demencia (La Morgia et al., 2017; Malkani és Zee, 2018). A cirkadián molekuláris óra génjeiben talált nukleotid polimorfizmusok kapcsolata metabolikus és mentális zavarokkal, daganatos megbetegedésekkel további adalékokkal szolgál a cirkadián ritmus felborulásának jelentőségéhez (Valenzuela et al., 2016).

A világos/sötét ciklusok manipulálásával indukált krónikus jet lag rágszáló modelljei alátámasztották az epidemiológiai vizsgálatok eredményeit. Krónikus jet lag-ben szisztémás gyulladás alakult ki (Castanon-Cervantes et al., 2010), felgyorsult a sejtek öregedése (Grosbellet et al., 2015), nőtt a mortalitás (Davidson et al., 2006), továbbá gyakoribbá vált a 2-es típusú diabetes mellitus (Gale et al., 2011), az obesitas (Kettner et al., 2015) és a daganatos betegségek (Papagiannakopoulos et al., 2016). A tartós jet lag carcinogenezisben játszott szerepét támasztotta alá az a megfigyelés, hogy a cirkadián szabályozás deszinkronizálásának talaján kialakuló nem alkoholos zsírmáj steatohepatitis irányban alakulhat tovább, ami viszont májfibrozist és hepatocelluláris carcinomát okozhat (Kettner et al., 2016).

A perifériás órák közvetlenül nem érzékelik a fényt és általában nem rendelkeznek pacemaker aktivitással sem, ezért hosszútávú működésükhöz szükség van a központi órától rendszeresen kapott jelekre (Abraham et al., 2005; Tosini és Menaker, 1996; Welsh et al., 2010; Yamazaki et al., 2000). Bár működésük így a centrális órához kötött, saját szövetspecifikus funkciójuknak megfelelő szignálok is módosítják azt (Roenneberg és Mrosovsky, 2016), ezért a perifériás órák fázisa a centrális óra fáziséhoz képest eltolódhat (Tahara és Shibata, 2018).

5. ábra: Az irisin/BDNF tengely jelentősége a cirkadián szabályozásban. A tractus retinohypothalamicusban a BDNF preszinaptikusan fokozza a szinaptikus vezikulumok glutamát és PACAP tartalmát, továbbá azok felszabadulását, posztzinaptikusan pedig az NMDA receptorok foszforilációja révén növeli a csatornanyitás valószínűségét és idejét. A PACAP a PAC1 receptorhoz kapcsolódva a cAMP-protein kináz útvonalon keresztül aktiválja a CREB útvonalat. Az NMDA aktiváció direkt és indirekt módon aktiválja a ras-t az intracelluláris Ca szint növelésén keresztül. Következésképpen a Ras ERK aktivációt okoz, ami egyfelől aktiválja a CREB-et, másfelől foszforilálja a BMAL1-et. A BMAL-1 ezen túlmenően a NAMPT-SIRT1, PGC-1 α cikluson keresztül is szabályozott. Egyes perifériás stimulusok további szabályozó hatást gyakorolhatnak, például a BHB indukálja a PGC-1 α -t, ami az irisin expressziójának fokozódásához vezethet. Az ábrán irisinnek tulajdonított hatás hipotetikus a NSC-ban, azonban más agyi területeken már ismert. Ez alapján vetettük fel, hogy egyes, a cirkadián ritmust perifériás nem fókusz szignáljai modulálhatják a BDNF permisszív hatását a SCN fény általi szinkronizációja során. BDNF: brain-derived neurotrophic factor, PACAP: adenilát-cikláz aktiváló polipeptid, NMDA: N-metil-D-aszpartát, PAC1: pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type 1 receptor, CREB: cAMP response element-binding protein, cAMP: ciklikus adenosin-monofoszfát, ERK: extracellular signal-related kinase, BMAL1: brain and muscle ARNT-like protein 1, NAMPT: nicotinamide phosphoribosyltransferase, SIRT1: sirtuin 1, PGC-1 α : peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma koaktivátor 1-alfa, BHB: B-hidroxibutirát, SCN: nucleus suprachiasmaticus, TrkB: tropomyosin-related kinase B, CRE: cAMP response element, PKA: protein-kináz A, Per1: period circadian protein homolog 1 protein, glu: glutamát



A perifériás órákat többek között befolyásolja az étkezések időzítése és a fizikai aktivitás is, ami tovább finomítja a metabolikus útvonalak alkalmazkodását a környezethez (Roenneberg és Merrow, 2016) (6. ábra). Ennek megfelelően a vázizomzat órájának cirkadián periodicitását befolyásolja saját kontraktilis aktivitásuk is a táplálkozási ritmus mellett (Harfmann et al., 2015; Pastore és Hood, 2013; Schiaffino et al., 2016). A szénhidrát és lipid anyagcsere anabolikus és katabolikus útvonalainak napszakhoz való igazítása továbbá a sebességhatározó enzimek aktivitásának szabályozása révén valósul meg (Hodge et al., 2015).

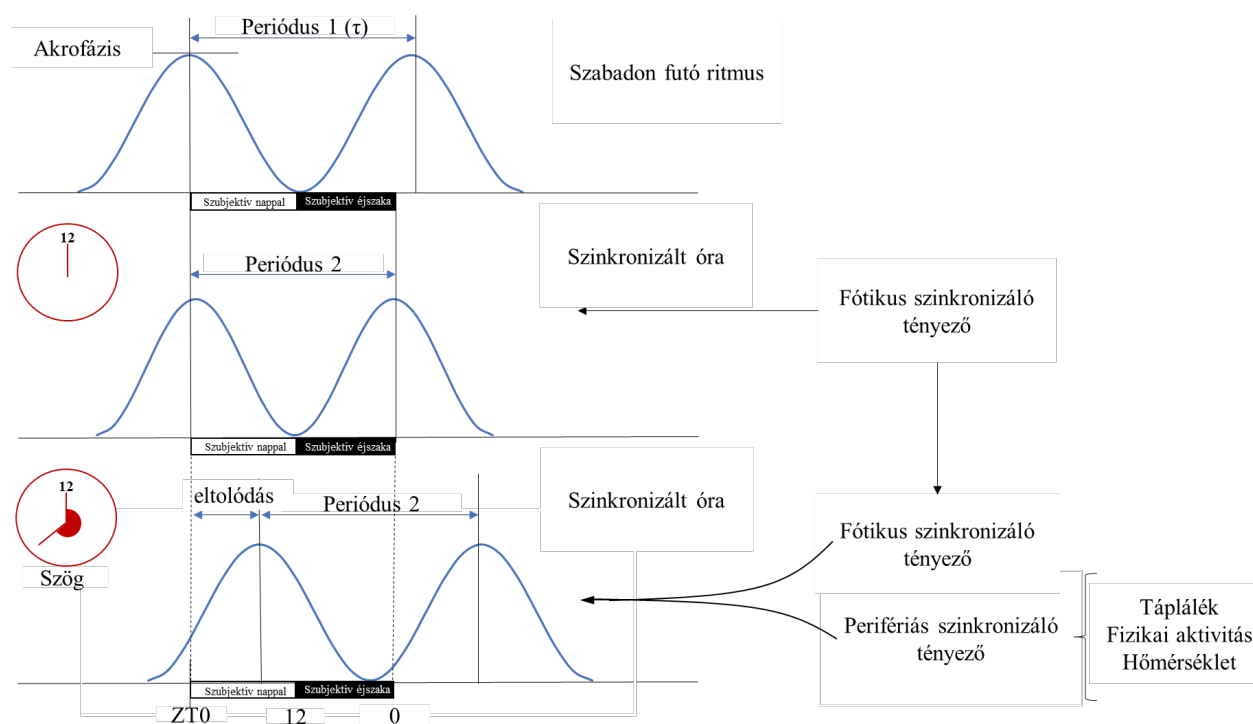
Bár a központi óra szinkronizálásában a fény játssza a fő szerepet, újabb eredmények szerint egyes perifériás mediátorok is képesek, mégha korlátozott mértékben is, befolyásolni a mester óra működését (Tahara et al., 2017; Tahara és Shibata, 2018). Megfigyelték, hogy folyamatosan sötétben tartott állatokban a fizikai aktivitás és a táplálkozás ritmusa meg tudta változtatni a NSC-ban található mester óra intrinzik pacemaker aktivitását, vélhetően a vérbe kerülő perifériás mediátorok révén (Marchant és Mistlberger, 1996; Maywood et al., 1999; Reeb és Mrosovsky, 1989; Tahara et al., 2017). Humán vizsgálatokban sikerült befolyásolni a mester óra ritmusát fény és fizikai aktivitási ingerek kombinálásával. Az alvás-ébrenlét ciklust önmagában az alvás ütemezésével is el lehet tolni, azonban az alapvetően fény által befolyásolt melatonin-termelés cirkadián ritmusának megváltoztatásához mind az alvás-ébrenlét ciklus, mind a fizikai aktivitás megfelelő ütemezésére szükség volt (Yamanaka et al., 2010; Yamanaka et al., 2014).

Késleltetett alvásfázis szindrómában szenvedő tizenévesek vizsgálatakor azt tapasztalták, hogy a reggeli élnk fény és testmozgás hatására a mester óra fázisa előbbre került (Carskadon, 2011; Kalak et al., 2012; Richardson et al., 2017). Mások a kalóriamegszorítás és korlátozott táplálékfelvétel alkalmazását követően számoltak be a mester óra működésének változásáról, ami felveti a kalóriamegszorítás következtében módosuló metabolit-profil szabályozó szerepét. A szóba jövő molekulák között található a peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α), a szabad zsírsavak, a β -hidroxibutirát, a NAD⁺ és a NADH (különös tekintettel az arányukra), továbbá a sirtuin 1 (SIRT1) (Tahara et al., 2017; Tahara és Shibata, 2018).

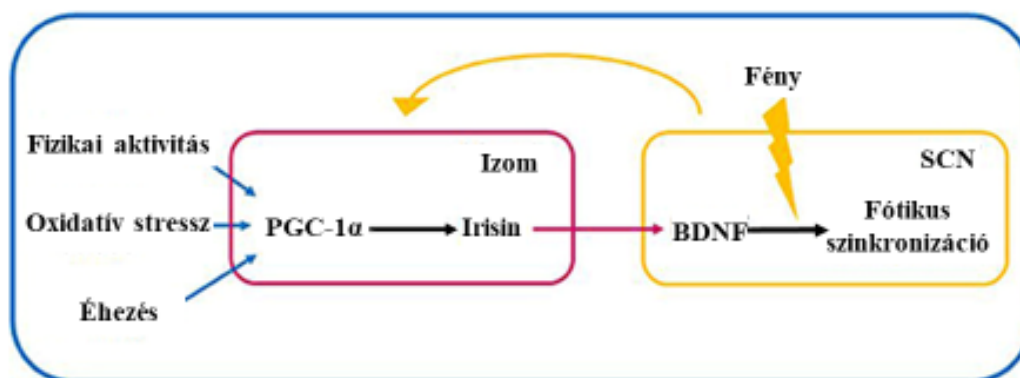
A fenti megfontolásokból, továbbá az irisin és BDNF termelés központi idegrendszeri viszonyaiból kiindulva felvetettük, hogy az izom eredetű irisin hozzájárulhat a cirkadián rendszer főtikus szabályozásához azáltal, hogy fokozza a BDNF termelődését a NSC-ban. Felvetettük továbbá, hogy a PGC-1 α (közvetlenül vagy az irisin szintézisének indukciójával) központi szerepet játszhat ebben (7. ábra). Feltételeztük, hogy ezen folyamatok tehát lehetővé

teszik, hogy a BDNF kifejtse permisszív szerepét a pacemaker sejtek fényre adott válaszában kifejlődésében. Az irisin potenciális szerepét támasztja alá néhány korábbi megfigyelés is, többek között az, hogy az irisin expresszálódik a hypothalamusban (Piya et al., 2014; Zhang et al., 2015a).

6. ábra: A cirkadián ritmus óráinak összehangolása. A nucleus suprachiasmaticus (SCN) intrinzik pacemaker aktivitású sejtjei képezik a szervezet legfőbb időmérőjét, az ún. mester órát. A mester óra hullámzóan változó intenzitású kisülései (többféle úton) néhány kitüntetett agyterületet és perifériás szövetet érnek el. Ezen intrinzik oszcillációk periódusa általában hosszabb, mint 24 óra. A mester óra ritmusát bizonyos külső ingerek (Zeitgeber-ek) szinkronizálják a 24 órás nappal, enélkül egyre növekvő időbeni eltolódás alakul ki külvilág periodicitása és a szervezet belső ritmusa között. A SCN-t elsősorban fótikus inger, azaz a fény szinkronizálja környezetéhez. A mester órával szemben a perifériás szervek órái csak „szolga órák”, azaz őket érő szinkronizáló stimulus hiányában aritmiássá válnak. A szolga órák számára a szinkronizáló jeleket elsősorban a SCN szignáljai, továbbá az adott óra szövetspecifikus ingerei képezik (pl. hideg-meleg, éhezés-táplálkozás, fizikai aktivitás – nyugalom). A szövetspecifikus szinkronizálás miatt a szolga órák és a mester óra fázisa eltérhet egymástól. A szubjektív nappal a cirkadián periódus azon szakasza, melynek során a szervezet megvilágításnak van kitéve (Zeitgeber idő 0-12 h), a szubjektív éjszaka pedig az, amikor sötét van (Zeitgeber idő 12-24 h).



7. ábra: A PGC-1 α feltételezett szerepe a cirkadián szabályozásban (izom-agy párbeszéd). A PGC1- α -n keresztül az irisin megteremti a kapcsolatot a perifériás nem fókális szinkronizáló jelek (éhezés, fáras, fizikai aktivitás) és a fény által vezérelt SCN jele között. Feltételezzük, hogy periférián keletkező irisin a vér-agy gáton átjutva (más agyterületekhez hasonlóan) a hypothalamusban is fokozza a BDNF expressziót, ami részt vesz a SCN-ban a fény által kiváltott folyamatok kapuzásában. A SCN mester órája a perifériás szervek szolgáló óráit neurohumorális, hormonális, hőmérsékleti és egyéb indirekt módokon szinkronizálja. Az irisin és a BDNF közti kapcsolat a SCN-ban hipotetikus. BDNF: brain-derived neurotrophic factor, PGC-1 α : peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma koaktivátor 1-alfa, SCN: nucleus suprachiasmaticus



3.2.4. Egy nukleotid polimorfizmusok jelentősége

Becslések szerint rendszeres dohányzás és a nikotinfüggőség örökletessége elérheti rendre a 80%-ot és a 60%-ot (Maes et al., 2004). A leszokás eredményességének hátterében is meghatározó jelentőségük a genetikai tényezők, többek között az egy nukleotid polimorfizmusok (Quaak et al., 2009). Korábban összefüggésbe hozták a dohányzásról való leszokás sikertelenségét a nikotin típusú acetilkolin receptorok polimorfizmusával. Egy nemrégiben készült szisztematikus áttekintés összefoglalta a nikotin típusú acetilkolin receptor gének egy nukleotidos polimorfizmusainak (SNP) a dohányzásról való leszokásra gyakorolt hatását. A szerzők azt találták, hogy az rs16969968 nikotin típusú kolinerg receptor alfa-5 alegységének (CHRNA5) és az rs1051730 nikotin típusú kolinerg receptor alfa-3 alegységének (CHRNA3) minor allélei alacsonyabb leszokási eséllyel jártak együtt (esélyhányados (EH): 0,88, 95%-os konfidenciaintervallum (KI): 0,80–0,97; (n = 5 kohorszvizsgálat)). A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az rs16969968/rs1051730 egyes nukleotid polimorfizmusai a dohányzás tartós fennállásának kockázati alléljai lehetnek (Jones et al., 2022). Megfigyelték továbbá egyes citokróm P450 (CYP) 2A6 genotípusok (melyek a lassú, közepes vagy normál metabolizmusért felelnek) dohányzásról való leszokásra gyakorolt hatását, ami szintén alátámasztja a nikotin központi szerepét a leszokási folyamatban. A CYP2A6 enzim ugyanis

számos xenobiotikum – köztük a nikotin – metabolizmusáért felel. Megfigyelték, hogy az alacsonyabb enzimaktivitással rendelkezők, lassú metabolizáló egyének nagyobb valószínűséggel szoknak le a dohányzásról (Tanner et al., 2017). Egy 308 kaukázusi serdülő korú dohányos résztvevő bevonásával végzett vizsgálatban a dohányzásról való leszokás esélyhányadosa a lassú metabolizálók esetében 2,25 volt (95%-os KI: 1,05–4,80; $p = 0,037$) a normál metabolizálókhoz képest. A szerzők hangsúlyozták a genetikai polimorfizmusok dohányzásról való leszokásra gyakorolt hatását (Chenoweth et al., 2013).

A nikotin addiktív potenciálja a dopaminerg jutalmazási rendszerre gyakorolt hatásából ered (Brody et al., 2006; Pontieri et al., 1996). A nikotin típusú acetilkolin receptor aktiválása növeli a dopaminerg jelátvitelt azáltal, hogy serkenti a dopamin felszabadulását és visszavételét. Ezt a hatást a noradrenalin neurotranszmissziója is modulálja, mivel a nucleus accumbens dopaminerg és noradrenerg neuronjainak hatása szinergikus a jutalmazási folyamatok szempontjából releváns jelátvitel tekintetében (Leuchter et al., 2009). A két katekolamin központi idegrendszeri hatása szempontjából meghatározó azok metabolizmusa, és a metabolizmusban résztvevő enzimek lokalizációja. A dopamint elsősorban a katechol-O-metiltranszferáz (COMT) bontja le az extracelluláris térben O-metilezés útján, míg a noradrenalin oxidatív dezamináción megy keresztül a monoamin-oxidáz A (MAO-A) által, amely a monoaminerg neuronok preszinaptikus termináljaiban intracellulárisan, valamint asztrocitákban extraszinaptikusan található meg (Buckholtz et al., 2008).

A COMT és MAO-A enzimeknek léteznek funkcionális polimorfizmusai (pl. COMT rs4680; MAO-A rs6609257 és rs6323) (Nedic et al., 2010; Tiwari et al., 2013; Hotamisligil et al., 1991). A COMT gén 158-as pozíciójában található rs4680 SNP (minor allél: adenine (A), major allél: guanine (G)) eredményeként egy metionin (Met) – valin (Val) aminosavcsere az enzimaktivitás akár 75%-os csökkenését eredményezi (Bildler et al., 2004; Lachman et al., 1996). Leírták korábban a dohányzás és az rs4680 COMT polimorfizmus közötti összefüggést férfiaknál – ugyanis a G/G (24,4% vs. 23,4%), G/A (42,8% vs. 54%) és A/A (32,8% vs. 22,6%) genotípusok előfordulási gyakorisága rendre szignifikánsan különbözött ($P = 0,017$) a dohányzó és nemdohányzó férfiak között (Nedic et al., 2010).

Hasonlóképpen, az X-kromoszómához kötött MAO-A gén 941-es pozíciójában található rs6323 SNP (minor allél: A, major allél: G) 75%-os MAO-A enzimaktivitás-csökkenést eredményez azoknál a homozigóta nőknél és hemizigóta férfiaknál, akik az A allélt hordozzák, összehasonlítva a G allélra homozigóta nők illetve hemizigóta férfiak esetén megfigyelhető enzimaktivitással (Hotamisligil et al., 1991; Jansson et al., 2005).

Összegezve elmondható, hogy az egyik legjelentősebb rizikómagatartás, a dohányzás szempontjából több olyan egy nukleotid polimorfizmus ismert, melyek befolyásolják a jutalom feldolgozásával kapcsolatos dopaminerg neuronok működéséhez kapcsolatos folyamatokat. Ez felveti ezen génpolimorfizmusok lehetséges szerepét egyes krónikus nemfertőző betegségek és mentális zavarok kialakulásának hátterében.

4. Kis molekulású peptidek és proteolitikus metabolitok

4.1. Dimetilargininek, a nitrogén-monoxid homeosztázis endogén regulátorai

Először több évtizeddel ezelőtt írták le krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA, egy endogén molekula) szintjének jelentősen emelkedett voltát (Vallance et al., 1992). Később kimutatták, hogy az ADMA plazma koncentrációja több más betegségben is eléri azt a szintet (3-15 $\mu\text{mol/l}$), ami már elegendő a NOS klinikailag jelentős következményekkel járó gátlásához (Vallance et al., 1992).

Prospektív vizsgálatok adatainak többszörös regressziós elemzésével kimutatták, hogy a plazma ADMA-szint 2 $\mu\text{mol/l}$ -es növekedése 37%-kal növeli az összes cardiovascularis esemény átlagos kockázatát. Ezzel összefüggésben leírták, hogy mind a cardiovascularis, mind az ösztimortalitás magasabb plazma ADMA koncentrációval társult (Zoccali, 2002).

Egy 90 krónikus haemodialysis kezelésben részesülő beteg bevonásával végzett prospektív klinikai vizsgálat eredménye szerint az ADMA-szint és az IMT között szoros korreláció áll fenn. Egy éves utánkövetés során az ADMA az intimális laesiók kialakulása szempontjából független prediktornak bizonyult. Ehhez hasonlóan egy 225 haemodialysisben részesülő beteg bevonásával végzett prospektív vizsgálatban az ADMA-szint és a betegek életkora mutatkozott a cardiovascularis események és az ösztimortalitás legjelentősebb prediktorának (Boger és Zoccali, 2003).

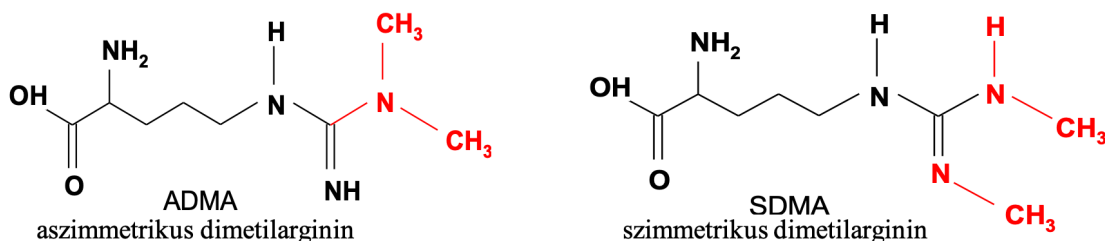
Egy eset-kontroll vizsgálatban az akut coronaria események 3,9-szeres kockázatnövekedését figyelték meg a legmagasabb ADMA-kvartilisba tartozó, nem dohányzó, középkorú férfiaknál (Valkonen et al., 2001). Egy egészséges (coronaria és más arteriális betegségtől mentes) önkéntesekkel végzett vizsgálat megerősítette ezeket az eredményeket, szignifikáns korrelációt mutatva ki az ADMA-szint és az IMT között (Miyazaki et al., 1999). Igazolták azt is, hogy az emelkedett plazma ADMA-szint inzulinrezisztenciát és ezzel egyidejűleg endothel dysfunctiót okozott egészséges (nem diabeteses) önkéntesekben (Stuhlinger et al., 2002).

Összegezve tehát elmondhatjuk, hogy az ADMA a cardiovascularis rizikó diagnosztikus markerének mutatkozik, ennek megerősítése azonban további vizsgálatokat igényel.

4.1.1. A metilargininek keletkezése

A metilált arginin-származékok a normális fehérje metabolizmus során keletkeznek. Az ADMA, a szimmetrikus dimetilarginin (SDMA) és az L-N-monometilarginin (L-NMMA) a poszttranszlációs metiláláson átesett fehérjék proteolysis során keletkeznek. Az aszimmetrikusan metilált származékok (ADMA, L-NMMA) a NOS kompetitív gátlói, míg a szimmetrikusan metilált SDMA ilyen direkt gátló hatással nem rendelkezik. Mivel az ADMA plazmakoncentrációja mintegy tízszerese az L-NMMA-énak, utóbbi szerepe alárendelt jelentőségű (8. ábra). Az ADMA az eNOS működésének szétkapcsolásával reaktív oxigén-gyökök keletkezését is előidézheti (Cooke, 2000). Megfigyelések szerint az ADMA koncentrációfüggően növeli a szuperoxidok termelődését, ily módon redox-potenciál által szabályozott transcriptiók faktorokat aktivál, melynek eredményeként endothelialis adhézións molekulák expresszálnak és fokozódik a monocyták adhézións, melyek kedvezőtlen folyamatok (Boger, 2003).

8. ábra: Az ADMA és a SDMA szerkezete. A sejtekben a peptidkötésben levő arginin oldalláncának pirossal jelzett N atomjai metilálódnak (aszimmetrikusan vagy szimmetrikusan).



Poszttranszlációs fehérjemetiláció során a protein metiltranszferáz (PRMT) enzimek egyike helyez irreverzibilisen metilcsoportot bizonyos aminosavak nitrogén vagy kén atomjára. Az arginin oldallánc nitrogén atomjának aszimmetrikus mono- és dimetilálását a protein-arginin-metiltranszferáz I. (PRMT-I) végzi. A PRMT-II aszimmetrikus mono- és szimmetrikus dimetilálást végez. A PRMT-I szubsztátjai elsősorban RNS kötő fehérjék, pl. a heterogén nukleáris ribonukleáris protein (hnRNP), a fibrillamin és a nucleolin. A sejt ADMA tartalmának mintegy 65%-át a hnRNP-k tartalmazzák. Ezen RNS-kötő fehérjék metilációja minden sejtben végbemegy, a metilcsoport donora az S-adenozil-metionin (SAM), így melléktermékként S-adenozil-homocisztein (SAH), ebből pedig homocisztein keletkezik. A PRMT-II enzim elsősorban a bázikus myelin proteinek arginin oldalláncait metilálja, SDMA-t eredményezve.

A sejt turnover során idővel sor kerül a metilált fehérjék proteolízisére, az így felszabadult ADMA, L-NMMA és SDMA a cytoplasmába, majd a szisztémás keringésbe kerül (Trautwein et al., 2003). A szervezetben a teljes ADMA termelés egyik fő forrása a tüdő, azon belül is a légúti epitelsejtek (Kinker et al., 2014; Wells és Holian, 2007). A metilargininek tehát keletkezhetnek magában a NOS-t tartalmazó sejtekben (pl. endothelium), de a keringésből is felvételre kerülhetnek egy koncentratív kationos aminosav carrier, az y^+ transzporter révén, ami az NO prekursorát, az arginint is szállítja. Noha a NOS-t közvetlenül az ADMA és az L-NMMA gátolja, közvetve minden metilált arginin akadályozza a sejtek NO szintézisét az L-arginin sejtbe jutásának kompetitív gátlásával az y^+ transzporterrel (Chan és Chan, 2002).

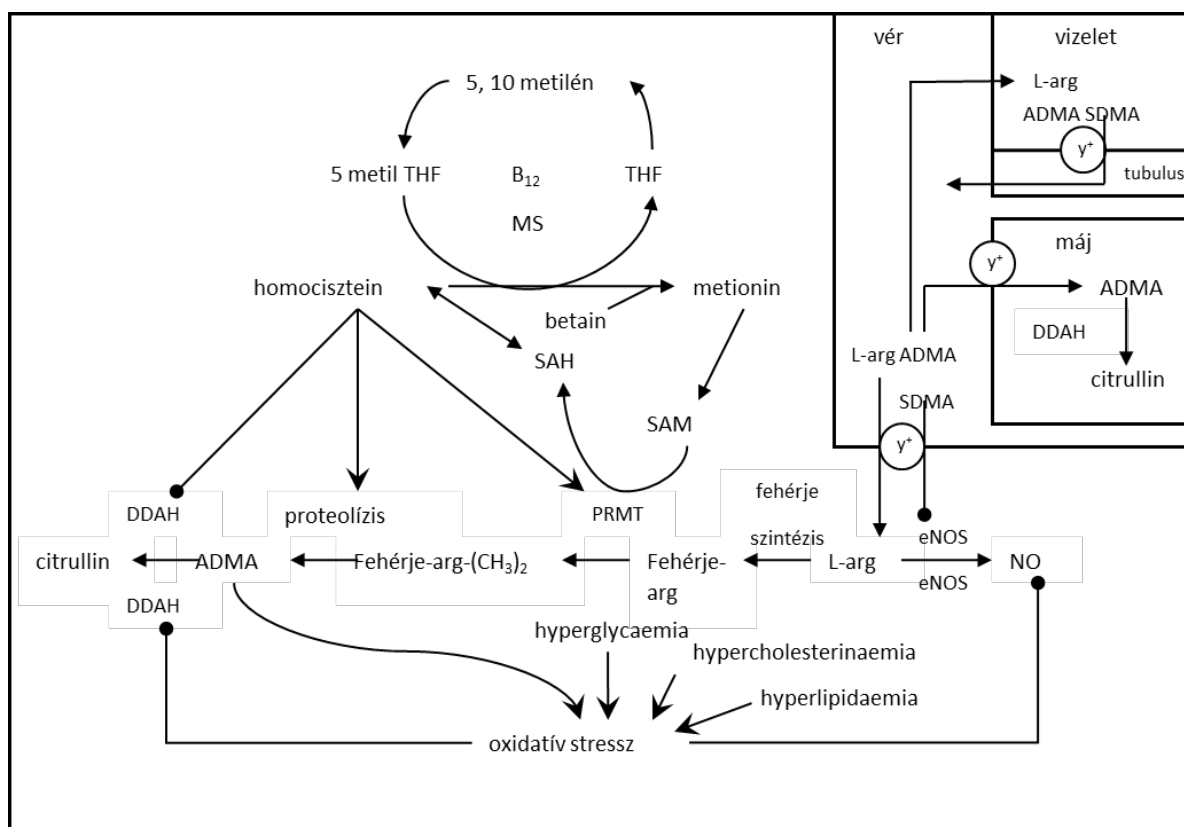
4.1.2 A metilargininek eliminációja

Az ADMA két úton eliminálódik a szervezetből. Kisebb része, mintegy 5%-a a vizelettel ürül ki (filtrálódik, majd a vesetubulusokban részben visszaszívódik az y^+ transzporterrel keresztül, kompetícióban az L-argininnel és más metilált L-argininekkel). Az ADMA jelentős része metabolizálódik, intracellulárisan a dimetilarginin dimetilaminohidroláz (DDAH) révén dimetilaminra és citrullinra hasad (McDermott, 1976).

A DDAH aktivitását komplex mechanizmusok szabályozzák. A DDAH katalitikus kötőhelye szulfhidril-csoportot tartalmaz, így az enzim érzékeny az oxidatív stresszre: nagy valószínűséggel ez felelős az ADMA-szint hyperglycaemiában, hypercholesterinaemiában és hyperhomocysteinaemiában való megemelkedéséért. A tumor necrosis factor α (TNF α) által okozott oxidatív stressz szintén csökkenti a DDAH aktivitását (Tran et al., 2003). A szisztémás keringésben megjelenő ADMA metabolizmusában kiemelt szerepet játszik a máj: mind az y^+ transzporter, mind a DDAH nagymértékben expresszálódik hepatocytákban (Nijveldt et al., 2003; Siroen et al., 2005) (9. ábra).

Izolált vascularis preparátumokban a DDAH gátlása vazokonstrikciót eredményezett, ami argininnel kivédhető volt. Ez arra utal, hogy az ADMA termelődése folyamatos, a DDAH elsődleges szerepe tehát az ADMA akkumulációjának és ezáltal a NOS gátlásának kivédése (MacAllister et al., 1996). Emlősökben a DDAH két izoformája ismert: a DDAH-1 az nNOS-t expresszáló szövetekben, így az agyban és vese parenchymában jelentős, míg a DDAH-2 a vascularis szövetekben, többek között az endotheliumban expresszálódik (Lentz et al., 2003).

9. ábra: Az ADMA metabolizmusa, transzportja és hatásai. Az ADMA módosult aminosav, ami poszttranszlációs metilált sejtmagi fehérjék lebontásakor keletkezik a teljes testben, viszonylag állandó mennyiségben (Tran et al., 2003). A sejtek ADMA-tartalma részben belső eredetű, másrészt kívülről is bekerülhet a sejtmembrán kationos aminosav transzporterén (γ^+) keresztül, ami az L-arginin felvételére is szolgál. Az ADMA kisebb részben a vesén keresztül ürül változatlan formában (γ^+ transzporterén keresztül), nagyobb részben pedig a dimetilarginin dimetilaminohidroláz (DDAH) révén dimetilaminná és citrullinná bomlik (Tran et al., 2003). Utóbbi folyamatban a máj játszik fontos szerepet, mivel a májban mind az γ^+ transzporter (Siroen et al., 2005), mind a DDAH expressziója (Nijveldt et al., 2003) jelentős. arg: arginin, arg-(CH₃)₂: dimetilált arginin, THF: tetrahydrofurán, MS: metionin szintáz (homocisztein metiltransferáz), SAH: S-adenozil-homocisztein, SAM: S-adenozil-metionin, PRMT: protein arginin metiltransferáz, DDAH: dimetilarginin-dimetilaminohidroláz, L-Arg: L-arginin, Arg-(CH₃)₂: dimetilált arginin, ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin, eNOS: endotheliális nitrogén-monoxid szintetáz, NO: nitrogén-monoxid, γ^+ : kationos aminosav transzporter



4.1.3 A metilargininek hatásai

Az ADMA és az L-NMMA (együttesen) a neuronokban az nNOS aktivitását több mint 50%-osan gátolják, tehát az nNOS működését már fiziológias körülmények között is modulálják (Cardounel és Zweier, 2002). Az eNOS ADMA általi gátlásának IC₅₀ értéke 3,9 $\mu\text{mol/l}$ endothelialis sejt kultúrákban (Cardounel és Zweier, 2002; Mugge et al., 2003). Ezzel szemben már 1 $\mu\text{mol/l}$ ADMA is képes az iNOS-t majdnem teljesen gátolni (Ueda et al., 2003). Ez azt

jelenti, hogy már a referenciatartomány (0,35 és 1 $\mu\text{mol/l}$) felső részébe eső, illetve azt csak kismértékben meghaladó (1 és 2 $\mu\text{mol/l}$ közötti) ADMA-szint elegendő ahhoz, hogy a gyulladásos szövetben jelentősen csökkentse a NO eredetű oxidatív stresszt. Az iNOS ugyanis cytotoxicus és pro-atherogen hatással bír, mivel hozzájárul az igen reaktív peroxinitritek keletkezéséhez. A három NOS izoforma eltérő, sokszor ellentétes hatásokat közvetít, ezzel magyarázható, hogy az eNOS gátlása atherosclerosist, az nNOS-é inzulinrezisztenciát indukál, az iNOS gátlása viszont antiatherogen hatású. Állatkísérletek igazolták, hogy az ADMA facilitálja a NOS mindhárom formájának szétkapcsolódását (monomerizációját) is, ezáltal növeli a szuperoxid anion termelést, ami fokozott oxidatív és nitrozatív stresszhez vezet (Ahmad et al., 2010; Gielis et al., 2011; Ritz és Trueba, 2014). Ezen keresztül az ADMA aktiválja a redox-potenciál által szabályozott transcriptió faktorokat, mint pl. a nuclearis factor κB (NF κB), ami elősegíti bizonyos endothelialis és monocyta adhesiós factorok upregulációját (Boger, 2003). Ennek megfelelően az ADMA mind protektív, mind káros hatásokat kifejthet.

Az ADMA direkt NOS gátló szerepe (Kielstein és Zoccali, 2005) mellett figyelmet érdemel az a körülmény is, hogy az ADMA azáltal is mérsékli az NO termelődését, hogy csökkenti az arginin hozzáférését az y^+ transzporterhez, ami az arginin sejtbe juttatásáért felelős. Ez a hatás megfigyelhető az ADMA szimmetrikus sztereoizomere, a SDMA esetében is (Closs et al., 1997). Bár néhány elemzés nem talált korrelációt a SDMA-szint és az ösztimuláció, valamint a SDMA koncentráció és egyes cardiovascularis események között (Valkonen et al., 2001; Zoccali et al., 2001), a kimondottan a SDMA-ra fókuszáló vizsgálatok megállapították, hogy az emelkedett SDMA-szint is növeli a cardiovascularis kockázatot (Fleck et al., 2001; Fleck et al., 2003). A multicentrikus CARDIAC vizsgálat szerint közel normális (1,75 $\mu\text{mol/l}$ alatti) ADMA szinttel rendelkező betegeknél a coronaria betegségek kockázatát az SDMA-szint szignifikánsan befolyásolta (Schulze et al., 2006).

Számos kórképben találtak emelkedett ADMA-szintet, így például stroke-ban (Yoo és Lee, 2001), 2-es típusú diabetes mellitusban (Lin et al., 2002), hypercholesterinaemiában (Boger et al., 2001), hyperhomocysteinaemiában (Boger et al., 2001) és krónikus veseelégtelenségben (Kielstein et al., 2002; Vallance et al., 1992). Az ADMA haemodialysissel való eltávolításával párhuzamosan a fokozott áramlás kiváltotta vazodilatáció javulását figyelték meg (Chan és Chan, 2002). További vizsgálatok szerint az ADMA szintje pozitív korrelációt mutat a korrallal (Miyazaki et al., 1999), a glükóz intoleranciával (Kielstein et al., 2002) és az inzulinrezisztenciával (Stuhlinger et al., 2003). Az inzulinérzékenyítő hatásáról ismert rosiglitazon adása párhuzamosan csökkentette az ADMA plazmakoncentrációját és az

inzulinrezisztencia mértékét hypertoniás betegekben (Stuhlinger et al., 2002). Mindezek mellett az ADMA szoros összefüggést mutatott az IMT-vel (az atherosclerosis egyik prognosztikus markerével) (Miyazaki et al., 1999) és az endothelium funkcionális állapotával (emelkedett ADMA-szint mellett az endotheliális NO-függő vazodilatáció kisebb volt) (Boger, 2003). A NOS ADMA általi gátlása tehát olyan független patogenetikai tényező, ami hozzájárulhat az atherosclerosis iniciálásához és progressziójának fenntartásához.

Kutatásaink során felvetettük, hogy az ADMA azáltal, hogy gátolja az nNOS-t és az eNOS-t, inzulinrezisztenciát és az atherosclerosis felgyorsulását eredményezi, vagyis az ADMA olyan molekula, ami oki szereplő az inzulinrezisztencia és az atherosclerosis párhuzamos progressziójában.

A fentiekből kiindulva felvethető, hogy az ADMA normál (illetve enyhén emelkedett) koncentrációja (0,35 és 1,0 $\mu\text{mol/l}$) védő hatást fejthet ki olyan betegségekben, melyekben az iNOS fokozottan aktív (pl. atherosclerosisban, krónikus légúti gyulladásos betegségekben) azáltal, hogy relatíve szelektíven ezt az izoformát gátolja. Ezt megerősíteni látszanak azok a preklinikai vizsgálatok, melyek kimutatták, hogy egyes NOS gátlók gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek (Ianaro et al., 1994). Ebből kiindulva megvizsgáltuk, hogy kimutatható-e az ADMA protektív hatása az általunk elemzett populációkban.

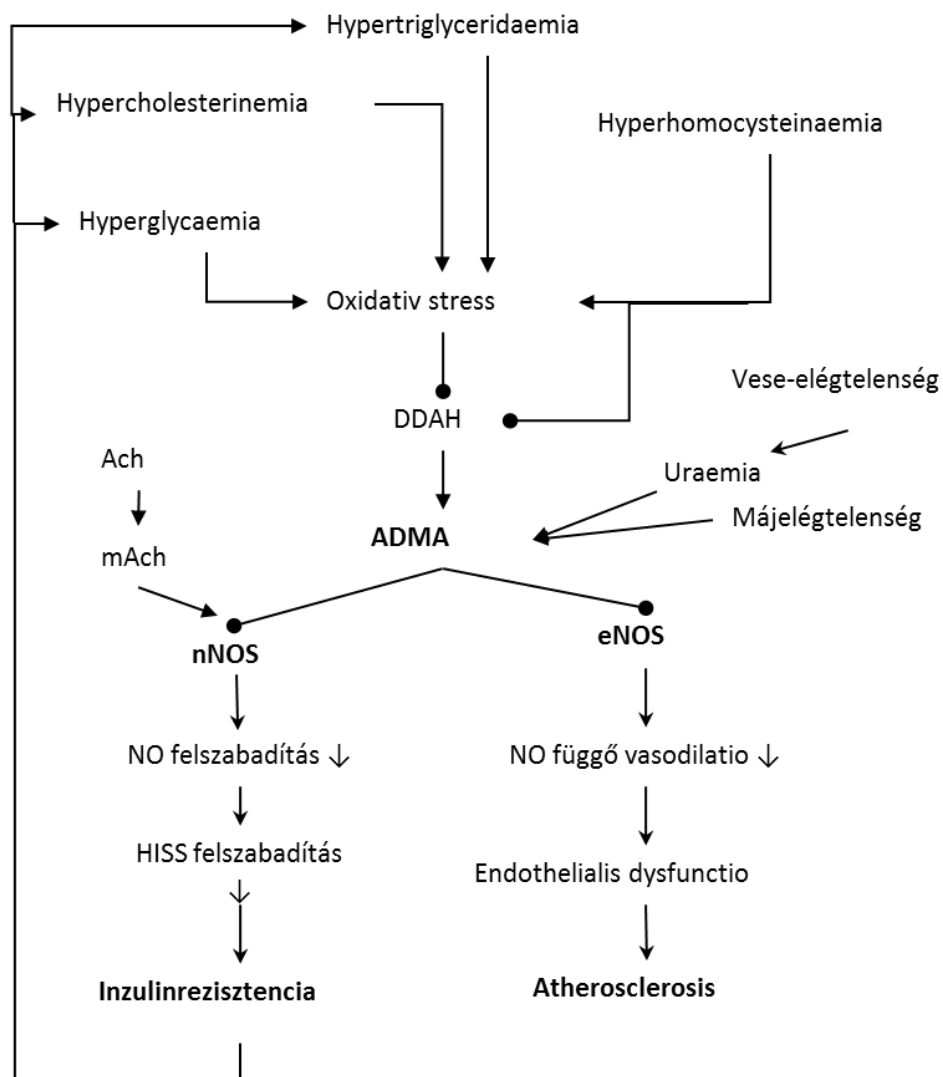
Inzulinérzékenység

Bár az inzulinrezisztencia és az atherosclerosis együttes előfordulásáról már évtizedekkel ezelőtt is beszámoltak, a két elváltozás kapcsolatának részleteit a mai napig vizsgálják.

Korábban az ADMA plazma-szintjének normál tartományt jelentősen meghaladó emelkedéséről számoltak be atherosclerosis (Miyazaki et al., 1999) és 2-es típusú diabetes mellitus (Lin et al., 2002) esetén. Mások az ADMA-szint és az életkor (Miyazaki et al., 1999), valamint az ADMA és a csökkent glükóztolerancia (Boger, 2003) közti pozitív korrelációról számoltak be. Felvetették, hogy egyes metabolikus kórállapotok (pl. hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia, hyperglycaemia, uraemia, hypertonia, obesitas) talaján kialakuló inzulinrezisztencia hátterében az ADMA-szint emelkedése is állhat. Feltételezésünk szerint ennek hátterében az nNOS gátlásával károsodott postprandialis inzulinérzékenység állhat. A fenti metabolikus kórképek talaján kialakuló atheroscleroticus folyamatokban pedig szerepet játszhat az eNOS gátlása. Fontos azt is megjegyezni, hogy az inzulinrezisztencia által okozott

metabolikus eltérések tovább emelik a szisztémás ADMA koncentrációt, ezáltal gyorsíthatják mind az inzulinrezisztencia, mind az atherosclerosis progresszióját (10. ábra).

10. ábra: Az ADMA szint emelkedése egyidejűleg okoz inzulinrezisztenciát és atherosclerost azáltal, hogy a NOS két izoformáját is (endothelialis és neuronális) gátolja. Figyelemreméltó az inzulinrezisztencia által triggerelt pozitív feedback mechanizmus. Ach: acetilkolin, mACh: muszkarin típusú acetilkolin receptor, nNOS: neuronális nitrogén-monoxid szintetáz, NO: nitrogén-monoxid, HISS: hepaticus inzulin szenzitizáló substantia, DDAH: dimetilarginin-dimetilaminohidroláz, ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, eNOS: endotheliális nitrogén-monoxid szintetáz



Közvetlen bizonyítékokkal szolgált továbbá az a klinikai vizsgálat, melyben az inzulinérzékenység és a szisztémás ADMA-szint változását egyidejűleg nézték. Jelentős kapcsolatot tártak fel az ADMA plazma szintje és az inzulinsuppressziós teszt segítségével kvantifikált inzulinrezisztencia között. Vizsgálati eredményeik többszörös lineáris regressziós

analízise során az egyensúlyi plazma glükóz koncentráció (az inzulinérzékenységet quantifikáló paraméter) az ADMA koncentráció legerőteljesebb prediktorának bizonyult. Mindezek mellett hypertensív betegekben csak akkor találtak emelkedett ADMA-szintet, ha a betegek inzulinrezisztensek is voltak (Stuhlinger et al., 2002).

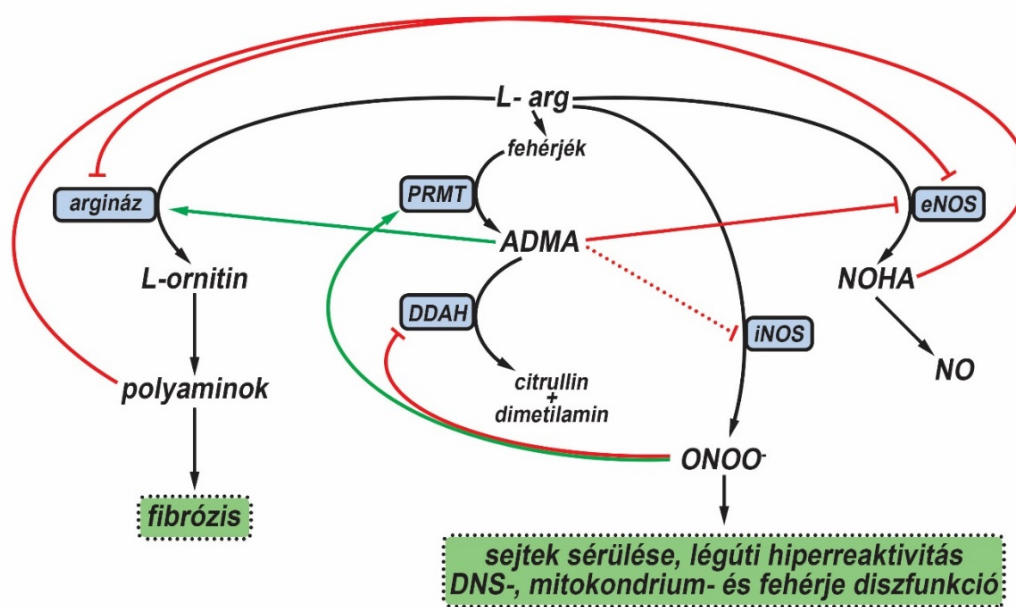
A diletilarginin származékok részvétele gyulladásos légúti megbetegedésekben

Az ADMA az NO homeosztázisban betöltött szerepe révén az alsó légúti gyulladásos betegségek számos kórfolyamatával kapcsolatban állhat. Oxidatív és nitrozatív stresszorok fokozott termelődését tapasztalták ADMA jelenlétében a légúti hámsejtekben (Wells és Holian, 2007). In vitro kísérletek tanúsága szerint az ADMA az oxidatív stressz növelésén keresztül apoptózist indukál (Ahmad et al., 2010). Mivel az ADMA a sejtbe való bejutás során kompetícióban áll az a NOS szubsztrátjával, az L-argininnel (Kinker et al., 2014), koncentrációjának növekedése intracelluláris L-arginin hiányt okozhat. Ismert továbbá, hogy az ADMA légúti hiperreaktivitást okozó hatása (Ahmad et al., 2010).

Asthma bronchiale-ban és COPD-ben (hasonlóan más, gyulladásal járó állapotokhoz) a proinflammatorikus citokinek által aktivált NF- κ B transzkripciós faktor fokozza az NOS indukálható izoformájának expresszióját és a gyulladás helyén jelentősen és tartósan megnő az NO mennyisége. A nagy feleslegben képződő NO egy része a gyulladásos környezetben jelen levő szuperoxid anionnal ($O_2^{\cdot-}$) peroxinitritet ($ONOO^-$) képez. Az oxidatív ($O_2^{\cdot-}$) és nitrozatív ($ONOO^-$) stressz fokozza az ADMA szintjét azáltal, hogy növeli az ADMA-t előállító PRMT enzim expresszióját és csökkenti az ADMA-bontásban résztvevő DDAH expresszióját. Az ADMA – NOS gátlás és szétkapcsolás révén - csökkenti ugyan az NO termelést, de fokozza a szuperoxid anion keletkezését. Az ADMA emellett növeli az argináz aktivitását, ami fokozott kollagén szintézishez és (feltehetően reverzibilis) tüdőfibrózishoz vezet (Ahmad et al., 2010). Az ADMA tehát az L-arginin-t a NOS-tól az argináz irányába shunt-öli (Kinker et al., 2014) (11. ábra).

Az ADMA, az argináz – NOS útvonalak szabályozására gyakorolt hatását ezen útvonalak intermediereinek befolyásolásán keresztül is végzi (Ahmad et al., 2010): a spermin (egy poliamin), az argináz útvonal intermediere, gátolja a nitrogén monoxid szintáz, míg az N-hidroxi-L-arginin (NOHA), ami a NOS útvonal intermediere, gátolja az arginázt (Reczkowski és Ash, 1994) (11. ábra).

11. ábra: Az ADMA nitrogén monoxid szintáz és argináz útvonalakra gyakorolt hatása COPD-ben. Zöld nyíl: aktiváció, piros vonalak: gátlás, fekete nyilak: átalakulás (metabolikus kapcsolat), ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, NOS: nitrogén-monoxid szintetáz, L-arg: L-arginin, NOHA: N-hidrixi-L-arginin, NO: nitrogén-monoxid, ONOO⁻: peroxinitrit, PRMT: protein arginin metiltranszferáz, DDAH: dimetilarginin-dimetilaminohidroláz, eNOS: endotheliális nitrogén-monoxid szintetáz, iNOS: indukálható nitrogén-monoxid szintetáz, DNS: Dezoxiribonukleinsav, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség



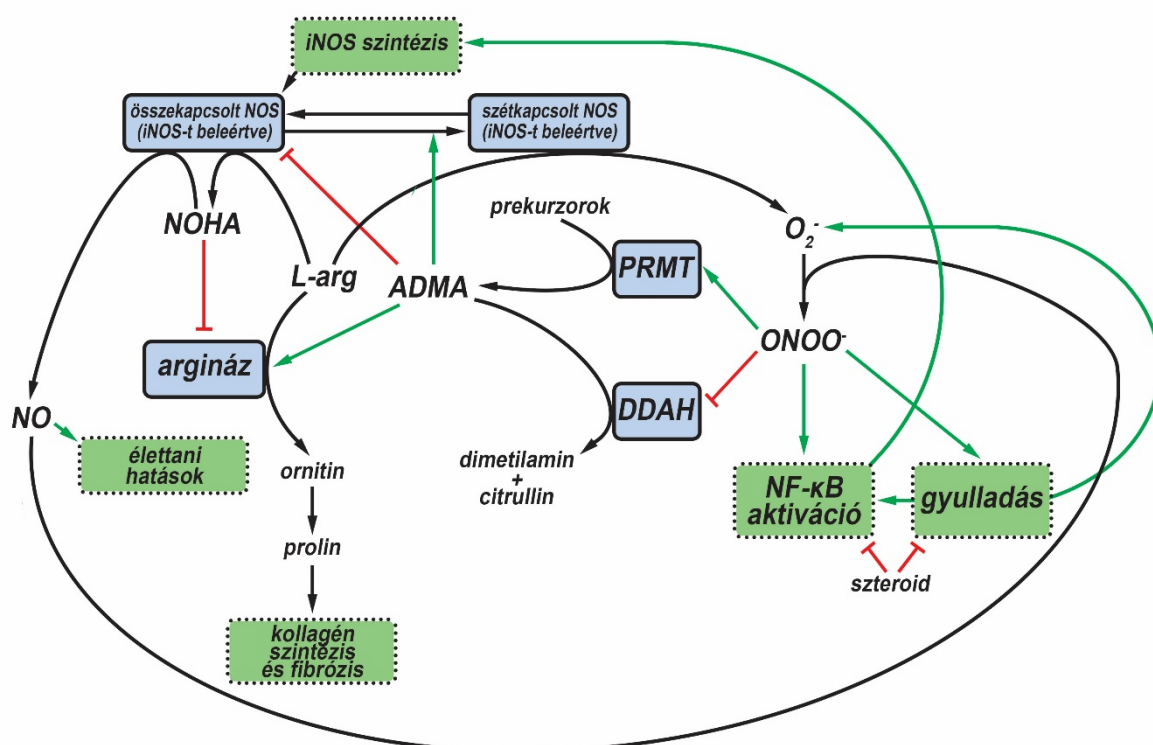
A konstitutív NOS enzimek csökkent aktivitása csökkenti a NOHA szintet, mely eredményeként kevésbé kifejezettebbé válik az argináz gátlása NOHA általi. Ez a mechanizmus tovább fokozza az argináz aktivitását, a keletkező poliaminok pedig gátolják az eNOS-t. Ezen folyamatok eredőjeként az argináz – NOS egyensúly a fokozott argináz aktivitás irányába tolódik el. A fentiekkel összhangban állatkísérletes eredmények azt mutatták, hogy az ADMA infúziója szignifikánsan növeli a légúti ellenállást (Wells et al., 2009).

Asthmában a kortikoszteroid terápia ugyanakkor a gyulladás által fokozott iNOS expressziót (és sok más destruktív folyamat) hatékonyan gátolja (a szteroidok többek között gátolják az NF- κ B expresszióját is). A iNOS gátlása miatt mérséklődik a NO és az ADMA szintje, így az oxidatív és nitrozatív stresszorok termelődése is (12. ábra).

Az asthmára jellemző szérumszint ADMA koncentrációját illetően ellentmondásosak az eddigi eredmények (Calabrese et al., 2015), egyesek emelkedett (Holguin et al., 2013), mások normál tartományba eső értékekről számoltak be (Riccioni et al., 2012). COPD-ben kevesebben foglalkoztak a szérumszint ADMA koncentrációjával, közülük egyes szerzők emelkedett szintet

tapasztaltak (Aydin et al., 2017; Ruzsics et al., 2016), mások nem kaptak eltérést az egészséges populációhoz képest (Costanzo et al., 2017a).

12. ábra: Az ADMA és az NO homeosztázis kapcsolata asthma bronchiale-ban. Zöld nyíl: aktiváció, piros vonalak: gátlás, fekete nyilak: átalakulás (metabolikus kapcsolat), iNOS: indukálható nitrogén-monoxid szintetáz, NOS: nitrogén monoxid szintetáz, NOHA: N-hidrixi-L-arginin, L-Arg: L-arginin, NO: nitrogén-monoxid, ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, PRMT: protein arginin metiltranszféráz, DDAH: dimetilarginin-dimetilaminohidroláz, O_2^- : Szuperoxid anion, ONOO $^-$: peroxinitrit, NF- κ B: nukleáris faktor kappa B



4.2. Irisin, egy új perifériás és potenciálisan centrális hatású myokin

A megerősítéses tanulás háttérében álló központi idegrendszeri képletek neurobiológiai funkcióit több humorális faktorok, modulátorok is befolyásolják. A közelmúltban tárták fel a vázizom endokrin funkcióját az izom eredetű peptid transzmitterek azonosítását követően (Pedersen et al., 2007; Pedersen és Febbraio, 2012). Ezzel olyan mediátorok sorát karakterizálták, melyek a periférián kifejtett hatásaikon túl centrális hatással is rendelkeznek. A myokinek olyan, vázizom által expresszált peptidek, amelyek felszabadulva endokrin, parakrin és autokrin hatásokat váltanak ki. Azonosítottak metabolikus, angiogén és myogén

folyamatok szabályozásában résztvevő myokineket (Yoon et al., 2012). A myokinek egyik alosztálya, a kontrakció által szabályozott myokinek azért kerültek a figyelem középpontjába, mert a harántcsíkolt izom, az agy és a zsírszövet közti kommunikáció mediátoraiként magyarázhatják a fizikai aktivitás kedvező hatásainak egy részét (Pedersen és Febbraio, 2012).

Az izom- és zsírszövet közti interakció egyik alapjelensége a zsírszövet barnulása (Contreras et al., 2015). A hagyományos felfogás szerint a zsírszövet barna és fehér irányába történő differenciálódása eredetüknek és az energia-homeosztázisban betöltött szerepüknek a függvénye. Míg a fehér zsírszövet elsősorban az energiatárolásban vesz részt, a barna zsírszövet a hőtermelésért felel. A különbség hátterében jelentős szerepe van a szétkapcsoló fehérjének (uncoupling protein-1: UCP-1), melynek expressziója a fehér zsírszövetben alacsony, a barna zsírszövetben pedig magas (Cannon és Nedergaard, 2004). A közelmúltban azonban ún. bézs adipocytákat is azonosítottak, melyek a két klasszikus szövettani típus átmeneti formájának tekinthetők (Ishibashi és Seale, 2010; Seale et al., 2008). A bézs adipocyták a fehér zsírszövethez fenotípusosan hasonló sejtvonalakból fejlődnek ki, a fehér zsírszövetre jellemző anatómiai eloszlásban vannak jelen, és alapállapotban alacsonyan expresszálják az UCP-1 fehérjét. Ha azonban a bézs adipocyták aktiválódnak (hőtermelő módba váltanak), több fenotipikus jegyük a barna zsírszövetéhez hasonul, beleértve az UCP-1 fehérje expressziójának növekedését is. Jelen ismereteink alapján felmerül, hogy a barna zsírszövetet tulajdonképpen kezdettől fogva hőtermelő módban levő bézs adipocyták alkotják (Wu et al., 2012). A zsírszövet barnulásának feltárásával új, a krónikus nemfertőző betegségekre jellemző diagnosztikai markereket és terápiás targeteket sikerült azonosítani (Contreras et al., 2015). A zsírszövet barnulásának hátterében álló lehetséges szolubilis faktorok közül az utóbbi időben az irisin kapott nagy figyelmet (Chen et al., 2015; Lee et al., 2014).

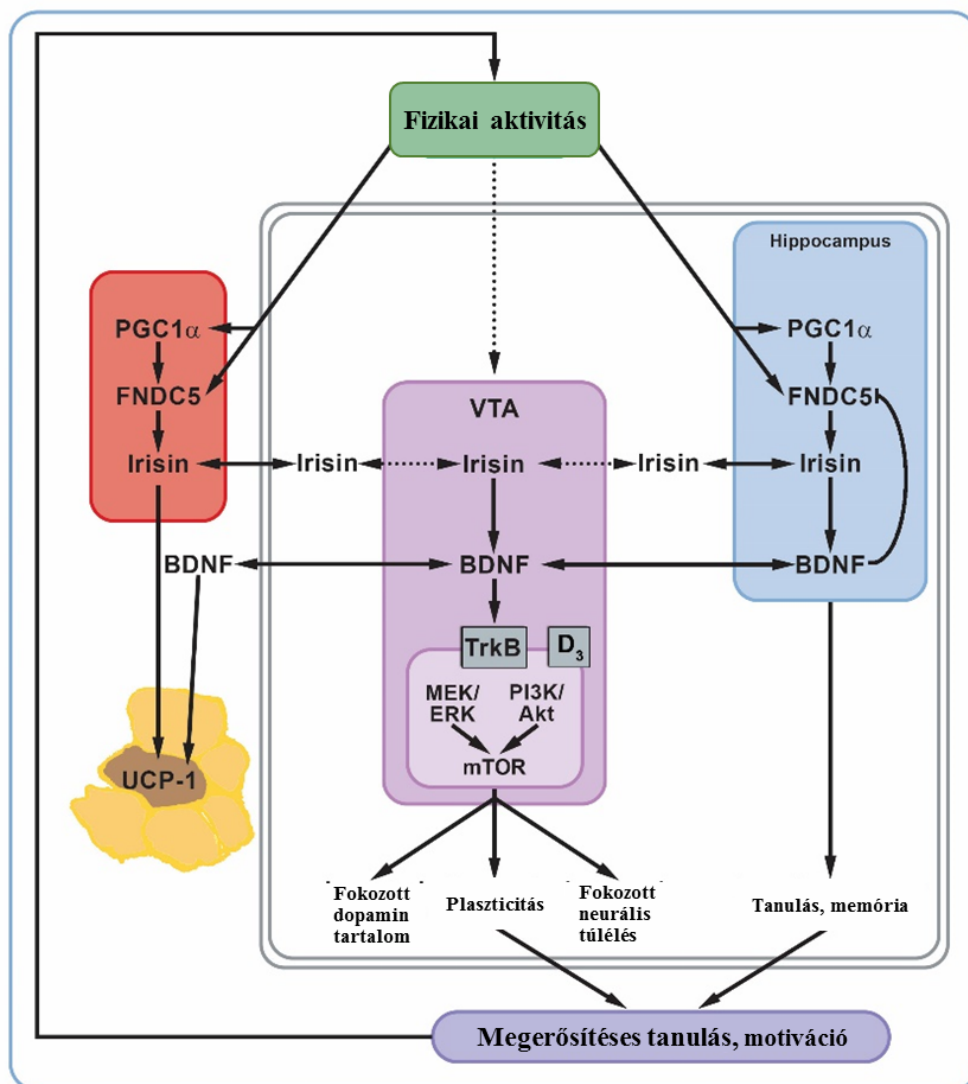
Az irisin rendkívül konzervatív fehérje, aminosav szekvenciája közel 100%-os homológiát mutat az emlősökben, felvetve állandósult funkcióját (Roca-Rivada et al., 2013). Az irisint 2012-ben azonosították egér és human mintákban (Bostrom et al., 2012). Az irisin a fibronectin type III domain-containing protein 5-ből (FNDC5) proteolízissel szabadul fel és jut a keringésbe. Az FNDC5 expressziót egy transzkripciós ko-aktivátor, a PGC-1 α szabályozza, ami jelentős szerepet játszik a barna zsírszövet oxidatív folyamatainak szabályozásában (Phillips et al., 2014; Zsuga et al., 2016c). Az FNDC5 és a PGC-1 α expressziója mind egymással, mind a fizikai aktivitással pozitív korrelációt mutat (Handschin és Spiegelman, 2008; Lecker et al., 2012). Az irisin az izomszövet mellett expresszálódik a zsírszövetben (Novelle et al., 2013; Roca-Rivada et al., 2013), a rectumban és az agyban is (Huh et al., 2012).

Az irisin elsődleges hatása a zsírszövet thermogenesisének és ehhez kapcsolódó oxigén-fogyasztásának fokozása (Phillips et al., 2014), ami a fehér zsírszövetben található bézs adipocyták barnulásának formájában valósul meg (Bostrom et al., 2012). Korábban kimutatták a rekombináns irisin kedvező hatásait egerekben, miszerint a thermogén gének (UCP-1 és PGC-1 α) upregulációját a testtömeg csökkenése és a szénhidrát homeosztázis javulása kísérte. Ezek háttérében felvetették a p38 mitogén aktivált protein kináz (p38 MAPK) és az extracelluláris szignál-regulált kináz (ERK) szerepét (Zhang et al., 2014). Ez alapján az irisinnek köze lehet az obesitás és az obesitas talaján kialakuló metabolikus betegségek kialakulásában, mint például az insulin rezisztencia, a 2-es típusú diabetes mellitus és a polycystas ovarium szindróma, bár az eredmények egyelőre nem egyöntetűek (Chen et al., 2015; Huh et al., 2012) (13. ábra).

Az irisinnek a perifériás hatásain túl központi idegrendszerei hatásai is vannak (13. ábra). Rágcsálókban FNDC5 mRNS-t izoláltak a megerősítéses tanulás szempontjából releváns idegrendszeri struktúrákból, többek között a hippocampusból (modell-alapú tanulás) és a mesencephalonból (modell-független tanulás) (Phillips et al., 2014). Ezzel összhangban állnak azok a vizsgálatok, melyekben egerek állóképességi mozgásprogramját követően fokozódott a hippocampális FNDC5 expresszió (Wrann et al., 2013). Fontos továbbá megjegyezni, hogy a perifériás irisin képes átjutni a vér-agy gáton (Phillips et al., 2014).

Indirekt bizonyítékok szólnak a mozgás és a PGC-1 α /FNDC5 tengely közötti kapcsolatról. Egy vizsgálatban nyolchetes állóképességi tréninget követően az izom és az agy mitochondriális biogenezisét jellemezték mitochondriális markerek (pl. PGC-1 α) meghatározásával. A mozgásszegény protokollt követő egerekkel szemben az állóképességi tréninget végzőkben szignifikánsan magasabb volt a PGC-1 α szint több, a megerősítéses tanulás szempontjából érdekes idegi struktúrában (pl. frontális lebeny, hippocampus, köztiagy) (Steiner et al., 2011). Kimutatták azt is, hogy az FNDC5 expressziója alacsonyabb a PGC-1 α -/- egerekben, így arra a következtetésre jutottak, hogy a PGC-1 α képes a neuronális FNDC5 expresszió fokozására, hasonlóan a harántcsíktott izomban megfigyelhető jelenséghez (Wrann et al., 2013). Az irisin kimutatható volt továbbá a liquor cerebrospinalisból (Piya et al., 2014) és a hypothalamusból (Piya et al., 2014; Zhang et al., 2015b), azon belül a nucleus paraventricularis neurpeptic Y-t tartalmazó sejtjeiből (Piya et al., 2014).

13. ábra: A fizikai aktivitás hatása az irisin-BDNF tengelyre. A fizikai aktivitás fokozza az irisin termelődését egyfelől az FNDC5 (az irisin prekursora), másrészt a PGC1- α expresszió fokozása révén. Az FNDC5 proteolízise révén az irisin elsősorban az izomból (piros), másodsorban a központi idegrendszer egyes képleteiből (pl. hippocampus és VTA) szabadul fel. A perifériás irisin az UPC-1 expresszió indukciójával az arra fogékony zsírsejteket (közvetlen termogenezisre képes) barna zsírsejt irányban differenciálja, továbbá fokozza a BDNF expresszióját a központi idegrendszerben. Mind az irisin, mind a BDNF átjut a vér-agy gáton, így a periférián keletkezett irisin is fokozza a centrális BDNF termelést. Elméletünk szerint az irisin a BDNF expresszió fokozása révén a VTA dopaminerg neuronjainak TRKB receptorait aktiválva befolyásolja a neuronok dopamin szintjét, a neuronális túlélést és a neuronális plaszticitást. Ezen keresztül a BDNF módosítja a megerősítéses tanuláshoz kapcsolódó folyamatokat, hozzájárulva a magatartás szabályozásához (a pontozott vonal az átalunk feltételezett mechanizmust jelzi) (Zsuga et al., 2016c). Akt: protein kinase B, BDNF: brain-derived neurotrophic factor, CNS: central nervous system, D3: D3 dopamin receptor, ERK: extracellular signal-related kinase, FNDC5: fibronectin type III domain-containing protein 5, MEK: mitogen-activated protein kinase, mTOR: mammalian target of rapamycin, PGC1 α : peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma koaktivátor 1 alfa, PI3K: phosphoinositide 3 kinase, UCP-1: uncoupling protein 1, TrkB: tropomyosin-related kinase B, VTA: ventrális tegmentális terület



Az irisin megerősítéses tanulás, így a magatartás befolyásolása szempontjából legfontosabb hatása a BDNF expresszió fokozása a releváns idegi struktúrákban. Az FNDC5 forszírozott expressziója például BDNF expressziót eredményezett, továbbá a szisztémás irisin szint emelkedésével párhuzamosan megfigyelhető volt a hippocampalis BDNF expresszió fokozódása. Az FNDC5 expresszió kortikális neuronokban történő gátlása a kortikális BDNF expresszió egyidejű csökkenését eredményezte (Wrann et al., 2013).

4.3. BDNF, az irisin potenciális centrális célpontja

A BDNF egy a neuronális plaszticitás szempontjából meghatározó neurotrophin (Chao et al., 2006), ami egyes neurotranszmitterek, pl. a szerotonin és a dopamin felszabadulását szabályozza (Bahi és Dreyer, 2013). A BDNF-szint csökkenése tehát tartós potenciációt (long-term potentiation) okoz, amivel befolyásolja a szinapszisok erősségét (Huang et al., 2008), a viselkedés-módosulás hátterében álló megerősítéses tanulás egyik alapvető mechanizmusát (Yan et al., 2005). A közelmúltban felvetették, hogy a BDNF lehet az egyik kulcs az intermittáló éhezés és fizikai aktivitás hatására javuló kognitív teljesítmény értelmezéséhez (Marosi és Mattson, 2014). Preklinikai és klinikai eredmények mutatnak arra, hogy az önkéntes fizikai aktivitás a szérumban BDNF-szint emelkedésével párhuzamosan fokozza a kognitív teljesítményt (Griffin et al., 2011; Kobilov et al., 2011; Vaynman et al., 2004). A BDNF-szint emelkedését figyelték meg azután, hogy fizikai aktivitás hatására perifériás és neuronális FNDC5 upreguláció következett be, melyet a perifériás irisin-szint növekedése is kísért (Wrann et al., 2013).

Keletkezése során először pre-pro BDNF képződik, ami pro-BDNF-ként kerül a plazmába, ahol BDNF-fé konvertálódik. A BDNF az irisinhez hasonlóan átjut a vér-agy gáton. A BDNF hatását specifikus, nagy affinitású receptorához, a tropomyosin-receptor kináz B-hez (TrkB) kötődve feje ki (Marosi és Mattson, 2014) (13. ábra).

A BDNF szintézisét leírták mind a központi idegrendszerben (pl. a VTA-ban, a hippocampusban, a NSC-ban), mind a perifériás szövetekben (többek között a harántcsíkolt izomban, a májban és a zsírszövetben) (Marosi és Mattson, 2014). Megfigyelték továbbá, hogy a BDNF és az FNDC5 expressziós mintázata hasonló.

A mesocorticolimbikus rendszer és a BDNF közti kapcsolat fennállását alátámasztja a megerősítéses tanulás szempontjából fontos neuronális struktúrákban leírt BDNF expresszió

(Yan et al., 2005), továbbá ezen struktúrákra gyakorolt hatása is (Nees et al., 2015). A BDNF meghatározó szerepet játszik a dopaminerg rendszer kifejlődésében, amit humán és patkány mesencephalonból származó dopaminerg neuronális sejt kultúrákban igazoltak. A BDNF fokozta a dopaminerg neuronok túlélését és hozzájárult a neuronok tyrosin hydroxylase és dopamin tartalmának kialakulásához (Yan et al., 2005). MicroRNS technológiával sikerült módosítani a VTA dopaminerg neuronjainak BDNF expresszióját, ami kedvezően hatott ezen neuronok plaszticitására és túlélésére is (Bahi és Dreyer, 2013; Chandrasekar és Dreyer, 2009) (13. ábra).

Régóta ismert, hogy a mesencephalon dopaminerg neuronjai TrkB receptorokat expresszálnak, így reagálnak a BDNF-re (Numan és Seroogy, 1999). A TrkB receptorok több szignalizációs útvonalat aktiválnak, legfontosabbak a phosphoinositide 3-kináz – Akt és a MEK/ERK útvonalak (Chen és Russo-Neustadt, 2005). A D3 dopamin receptorok is ezt a két szignalizációs útvonalat használják (Collo et al., 2014). A VTA dopaminerg neuronjaiban preszinaptikusan expresszálandó D3 receptorok BDNF dependens módon szabályozzák a neuronális plaszticitást, a BDNF által érintett MEK/ERK és PI3/Akt/mTOR útvonalak befolyásolásával (Collo et al., 2014).

Vizsgálataink szempontjából érdemes ezen a ponton megemlíteni a depresszió neurotrophiás hipotézisét. Eszerint a BDNF (agyi neurotrófikus faktor) oki szerepet játszhat a depresszió kialakulásában. Megfigyelték például, hogy a depressziós betegekben észlelt alacsonyabb plazma BDNF-szint együtt jár a betegek post mortem vizsgálata során észlelt alacsonyabb hippocampalis szöveti BDNF-szinttel (Jeon és Kim, 2016). Egy 1276 fős, 75 és 84 éves kor közötti nők bevonásával készült eset-kontrol vizsgálat ok-okozati összefüggést tárt fel a BDNF termelés csökkent volta és a major depresszív zavar között. Az incidens eseteket és kontrolljaikat négy éves obszervációs időszakban kísérték figyelemmel. A vizsgálat szerint a szérumban BDNF-szint a major depresszív zavar egyik állapotmarkere, melynek longitudinális csökkenése párhuzamos volt a depresszív hangulatzavar súlyosbodásával (Ihara et al., 2016). Ezt támasztja alá az a (20 közlemény 1504 betegének adatait elemző) metaanalízis, ami a BDNF-szint változása és a depresszió súlyossága között korrelációt mutatott ki. Beszámoltak a BDNF-szint antidepresszánsok hatására bekövetkező szignifikáns emelkedéséről is (Brunoni et al., 2008). Mindazonáltal meg kell jegyezni, hogy a rendelkezésre álló preklinikai és klinikai vizsgálatok között vannak a BDNF-nek a depresszió kialakulásában játszott szerepét megkérdőjelező eredmények is (Groves, 2007; Kheirouri et al., 2016). Az ellentmondások háttérében módszertani eltérések is állhatnak (Kheirouri et al., 2016).

A BDNF mesocortico-limbikus rendszerhez fűződő kapcsolatának további markáns klinikai manifesztációja drogfogyasztással kapcsolatos vizsgálatokból származik. Az addikció egyik jellegzetessége a mezokortiko-limbikus rendszer működésének megváltozása (Collo et al., 2014; Covey et al., 2014). A krónikus drogfogyasztás fokozott BDNF termeléshez vezet a ventrális tegmentális areában, továbbá a BDNF mesencephalonba történő infundálása pszichomotoros agitációt és drogkereső magatartást indukál, melyek jól ismert viselkedésformák addikcióban (Bolanos és Nestler, 2004). Korábban kimutatták, hogy a BDNF szerepet játszik az egészséges és a drogfüggő motivációs állapotok közti átállásban, ami a dopamin jutalmazó funkciójával áll összefüggésben (Vargas-Perez et al., 2009). Egy vizsgálat szerint a BDNF gén Val66Met (más néven Rs6265) variánsa befolyásolja a jutalom feldolgozásában részt vevő egyes neurotranszmitterek hatását (Nees et al., 2015).

A fentieket összefoglalva felvethető, hogy a fizikai aktivitás talaján felszabaduló myokin, az irisin befolyásolja a megerősítéses tanulás talaján manifesztálódó jelenségeket, a BDNF-szintre kifejtett hatásán keresztül. Ebben mind a periférián keletkezett irisin (a vér-agy gáton átjutva), mind a mezokortiko-limbikus rendszer idegi struktúráiban keletkezett irisin szerepet játszhat. A BDNF mediálása révén az irisin hathat a megerősítéses tanulással összefüggő folyamatokra, többek közt a neuronális plaszticitásra, ami egyes elméletek szerint a depresszió létrejöttében is fontos szerepet tölt be.

A BDNF krónikus nemfertőző betegségek kibontakozásában betöltött potenciális szerepe szempontjából fontos megemlíteni a BDNF részvételét a cirkadián rendszer központi órájában, a NSC-ban, zajló fókális szabályozásban is. Ebben a glutamin és a PACAP játssza a főszerepet (Allen & Earnest, 2005; Dibner et al., 2010), azonban a BDNF saját receptorán, a TrkB receptoron keresztül fokozza a glutamát és a PACAP felszabadulását (Allen & Earnest, 2005; Michel et al., 2006; Serchov és Heumann, 2006), továbbá más úton is fokozza a glutamát adott választ. Egerekben és patkányokban kimutatták, hogy a BDNF foszforilálja az NMDA receptorokat és ezáltal növeli azok nyitási valószínűségét (Kim et al., 2006; Michel et al., 2006), valamint növeli a sejtfelszíni NMDA receptorok számát (Michel et al., 2006).

A BDNF expressziója fluktuál a NSC-ban, szintje a szubjektív éjszaka folyamán emelkedik a bazális nappali szinthez képest (Liang et al., 1998). Ebből adódóan a nappali alap BDNF-szint nem teszi lehetővé, hogy a fény excitatorikus neurotranszmitter felszabadulást idézzon elő (Allen és Earnest, 2005). A BDNF szint emelkedése a szubjektív éjszaka során TrkB receptor aktivációt és következményes strukturális változásokat okoz, melyek potenciózzák a fényre adható választ (Allen és Earnest, 2005; Liang et al., 2000). Ez az oka annak, hogy a fókális

ingerek nem tudják a központi „mester” órát befolyásolni nappal, azonban éjszaka, fényinger hatására az óra fázisa jelentősen eltolódhat (Allen és Earnest, 2005). A BDNF ezen kapuzó szerepét támasztotta alá patkányban az a megfigyelés, hogy a NSC-ba injektált BDNF lehetővé tette a központi óra fázisának módosulását szubjektív nappali körülmények között (Castren et al., 1992; Liang et al., 2000). A főtikus ingerek szabályozó hatásának csökkenéséről számoltak be BDNF-deficiens knock-out egerekben és olyan patkányokban, melyek NSC-ába tyrosin kináz gátlószert infundáltak (Allen és Earnest, 2005; Liang et al., 2000). Összegezve tehát a BDNF permisszív szerepet kap a NSC-ban a központi óra főtikus ingerek általi szabályozásának kapuzása révén (4. ábra).

5. Célkitűzések

Munkám során törekedtem a vizsgálatok gondos tervezésre, kivitelezésére, és nagy hangsúlyt fektettem a kapott eredmények megfelelő interpretálását megalapozó elemző munkára. A diverz klinikai kép hátterében álló biológiai jelenségek vizsgálatával igyekeztem potenciálisan új biomarkereket és terápiás célpontokat azonosítani.

Meghatározó volt számomra egy-egy újonnan azonosított molekula vizsgálata, melyek krónikus nemfertőző betegségekben játszott szerepét - a Debreceni Egyetem gazdag beteganyagából merítve - igyekeztem pontosítani. Experimentális tevékenységem középpontjában a sejtek turnover során keletkező kismolekulájú proteolitikus metabolitok (dimetilált arginin-származékok), kis molekulású peptidek, mint az irisin és a BDNF, egyes neurotranszmitterek szintjét befolyásoló nukleotid polimorfizmusok, valamint általános laboratóriumi paraméterek (például a vércukorszint) vizsgálata állt. Érdeklődésem középpontjában ezen molekulák vascularis és gyulladásos légúti betegségek manifestációjára gyakorolt hatásainak, illetve az ezeket a betegségeket a jellemző komorbid állapotaikkal összekapcsoló etiopatogenetikai útvonalak feltárása állt.

Az ADMA hatását az atherosclerosis előfordulására először egy speciális populációban, 55 évnél fiatalabb, de legalább 30%-os arteria carotis interna szűkülettel rendelkező egyéneken vizsgáltuk. Kiindulva abból, hogy az eNOS által termelt NO-t ubikviter antiatheroscleroticus molekulaként tartják számon, logikusnak tűnhet, hogy a szérumban ADMA koncentráció emelkedése - az eNOS gátlásán keresztül - gátolja az atherosclerosis progresszióját. Másrészt viszont az ADMA gátolva iNOS-t az atheroscleroticus folyamatokat triggerelő peroxinitrit termelésének mérséklésével akár kedvező hatást is kifejtethet. Célunk tehát annak vizsgálata volt, hogy az ADMA inkább rizikófaktor vagy protektív tényező a fiatal életkorban kezdődő, emelkedett gyulladásos marker szintekkel kísért atherosclerosisban. Elemeztük az ADMA-szint kapcsolatát az arteria carotis communis intima-média vastagságával, mely paraméter a coronaria és cerebrovascularis szövődmények ismert prediktora.

A vascularis betegségek és a diabetes mellitus ismert komorbiditására való tekintettel, továbbá a klinikai evidenciák és a NOS gátlók indukálta inzulinrezisztencia modellek alapján munkacsoportunk felvetette, hogy az ADMA az atherosclerosis és az inzulinrezisztencia szimultán kialakulásáért felelős egyik molekula lehet, mivel egyaránt gátolja az eNOS-t és a plexus hepaticus anteriorban található nNOS-t, mely utóbbi inzulinérzékenységet növelő

folyamatokkal hozható kapcsolatba. Ebből a hipotézisből kiindulva megvizsgáltuk az inzulinrezisztencia kialakulásának szignifikáns tényezőit atheroscleroticus betegekben, különös tekintettel az ADMA, a SDMA és az arginin szerepére. Az ADMA krónikus gyulladásos légúti betegségek manifesztációjára gyakorolt potenciális hatását fenntartó kezelésben részesülő, asthma bronchialeban és COPD-ben szenvedő betegek légúti áramlási korlátozottságával való összefüggésében elemeztük. Vizsgálataink során hangsúlyos szerepet kapott a betegség kialakulásában szerepet játszó tényezők feltárása és potenciális zavaró hatásaikra történő korrekció.

Vizsgáltuk továbbá az akut ischemiás stroke kimenetelét meghatározó jelenségek körét is, többek között a stroke-ot megelőző átmeneti keringéscsökkentés (TIA) potenciálisan protektív hatását, valamint a vércukorszint és a stroke miatti 30 napos halálozás közti kapcsolatot.

Kutatásaink másik irányát az irisin és a BDNF központi idegrendszeri struktúrákra (hippocampus, VTA, hypothalamus) gyakorolt hatásának vizsgálata jelentette. A BDNF megerősítéses tanulásban és a cirkadián ritmus szabályozásában játszott szerepéből kiindulva az irisin szérumszintjének változásával potenciálisan összefüggő klinikai jelenségeket elemeztünk. Tekintettel arra, hogy a viselkedés változásának hátterében kiemelkedően fontosak a jutalomhoz kapcsolódó megerősítéses tanulási folyamatok, e jelenség részleteinek megismerése különösen érdekes a krónikus nemfertőző betegségek kontextusában. Ennek jelentőségét az is aláhúzza, hogy ezen keresztül esetlegesen befolyásolhatóak lennének a legjelentősebb rizikómagatartások. Kiindulva abból a feltételezésből, hogy a legjelentősebb népbetegségek hátterében álló rizikómagatartások kialakulásában oki szerepet játszik a mesocortico-limbicus rendszer funkciójához kapcsolható megerősítéses tanulás zavara, megvizsgáltuk a krónikus légúti gyulladásos kórképek kísérőjelenségeiként kialakuló szorongásos/depresszív (distressz) rendellenességek egyes összefüggéseit is. Kiindulva abból, hogy a szorongásos és depressziós zavarok klinikai tünetei jól értelmezhetőek a megerősítéses tanulás keretében, megvizsgáltuk a hangulati élet rendellenességének összefüggését az irisin/BDNF tengely változásával mind asthma bronchiale-ban, mind COPD-ben szenvedő betegekben.

Továbbá, a BDNF NSC-ban betöltött szabályozó szerepére alapozva, mely szerint a cirkadián ritmust szabályozó központi óra fókusz beállítása (entrainment) során a BDNF permisszív szerepet játszik, feltételeztük, hogy az irisin a BDNF-szint befolyásolásával a cirkadián ritmus finomhangolásában is részt vesz. Vizsgálatainkat a beválogatás során diagnosztizált obstruktív alvási apnoe-s betegekben végeztük. Ismert, hogy az obstruktív alvási apnoe a stroke egyik

meghatározó rizikóbetegsége, ami gyakran társul obezitással. Célunk a rendellenes cirkadián ritmusra jellegzetes „parancsoló nappali aluszékonyosság” és az irisin/BDNF tengely kapcsolatának vizsgálata volt ebben a kórállapotban. Az irisin/BDNF tengellyel kapcsolatos klinikai vizsgálataink jelentősen hozzájárultak elméleti munkánk alátámasztásához.

Vizsgálataink további célja volt annak igazolása, hogy a COMT rs4680 és a MAO-A rs2235186 egy nukleotid polimorfizmusai összefüggésben állnak a dohányzásról való leszokás képességével. Megvizsgáltuk, hogy a két gén esetén az A minor allél jelenléte összefüggésbe hozható-e a dohányzásról való leszokás képességével (azaz alacsonyab-e a leszokás esélye, a minor allél jelenléte esetén) krónikus légúti gyulladásos betegségben szenvedő betegek körében.

Végezetül munkám során rendszerszintű vizsgálatot végeztünk, mely azon a feltételezésen alapult, hogy azon diverz kórképek, rizikófaktorok esetén, melyek hátterében ismert a mezokortiko-limbikus rendszer rendellenes működése, olyan közös transzdiagnosztikus markerek azonosíthatók, melyek segítségével egy közös etiopatogenetikai útvonal elemei tárulnak fel. Vizsgálataink ezért egy olyan gépi tanuláson alapuló modell felé fordultak, mely eredményeként ismert és új terápiás célpontok azonosítása vált lehetővé.

6. Vizsgált populációk és módszerek

6.1. Vizsgálat betegpopulációk és vizsgálati protokollok

Vizsgálataink öt betegpopuláció klinikai adatainak elemzésén alapulnak. A vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága (DEOEC RKEB/IKEB 3632-2012, DEOEC RKEB/IKEB 3715-2012), illetve az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Humán Reprodukciós Bizottságának állásfoglalása alapján a Nemzeti Népegészségügyi Központ (IF12617-9/2015) hagyta jóvá. A vizsgálatok előtt minden résztvevő írásos beleegyezését adta a vizsgálatokban való részvételhez. A vizsgálatok megfeleltek a Helsinkai Deklarációban lefektetett elveknek, továbbá összhangban voltak a keresztmetszeti vizsgálatokra vonatkozó STROBE egyezmény irányelveivel is (Von Elm et al. 2007).

6.1.1. Az akut stroke manifesztációjának vizsgálata

Az akut stroke manifesztációját befolyásoló komorbid állapotok potenciális szerepét a Debreceni Akut Stroke Adatbázis elemzésével vizsgáltuk. Ez egy prospektív, kórházi regiszter, ami a Debrecenből és vonzáskörzetéből (kb. 230 000 lakos) akut stroke diagnózissal a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikájára felvett minden beteg adatát tartalmazza. Vizsgálatunkkor 3755, 1996. és 2000. között akut stroke miatt a stroke osztályra felvett, beteg adatai szerepeltek a regiszterben (Mihalka et al., 1999). Az összes ilyen beteg adatai rögzítésre kerültek, törekedve a regiszter a szelekciós torzításának minimalizálására. A vizsgált időszakban a terület akut stroke-os betegeinek kb. 60%-a érkezett a klinika stroke osztályára (Mihalka et al., 1999). Az akut stroke diagnózisát a WHO által meghatározott kritériumok alapján állítottuk fel (WHO, 1989). A betegek utánkövetése retrospektíven történt a rendelkezésre álló elektronikus és papír alapú betegdokumentáció feldolgozásával. A felvételi státusból rögzítésre kerültek az alábbi paraméterek:

- vascularis rizikófaktorok az anamnézisben: hypertonia, diabetes mellitus, perifériás verőérbetegség, pitvarfibrilláció és dohányzás
- a stroke súlyossága, melyet a Mathew skála segítségével jellemeztünk (Bessenyei et al., 2001; Mathew et al., 1972), ez a neurológiai státuszt (tudatállapot, orientáció, beszéd,

látóterek, szemek konjugált deviációja, faciális paresis jelenléte, a végtagok izomereje, reflexek, érzőkör) és az akadályoztatottság globális mértéket jellemzi

- felvételtkor vérnyomás, 12 csatornás EKG vizsgálat eredménye
- felvételtkor laboratóriumi vizsgálatok (standard laboratóriumi eljárások szerint): vércukor, cholesterol- és triglycerid-szint
- a bentfekvés során végzett a. carotis interna (B-módú vagy duplex) ultrahang vizsgálat eredménye.

Ellátásuk során a betegek klinikai állapotuk függvényében antihypertensiv, antidiabetikus illetve egyéb gyógyszeres kezelésben részesültek. A vizsgált időszakban a stroke osztály protokollja szerint a betegek nem részesültek rutinszerűen heparin kezelésben, azt csak specifikus indikációban kapták (pl. műbillentyű beültetés utáni állapot). Az akut ischaemiás stroke diagnózisának felállítását követően minden beteg thrombocyta aggregáció gátló készítményt kapott. Súlyos paresis esetén a betegek profilaktikusan kis dózisu heparin kezelésben részesültek.

Az elemzések során az összes beteg adatát feldolgoztuk. A túlélési elemzések során cenzoráltuk azon betegek adatait, akik esetében nem állt rendelkezésre adat a 30 napos halálozást illetően. A megfigyelési torzítás minimalizálását a kemény végpontok, a 30 napos halálozás, illetve a kórházi halálozás, meghatározása biztosította. A felidézési torzítást a hozzátartozók megkérdezésével és korábbi egészségügyi dokumentáció áttekintésével próbáltuk csökkenteni.

6.1.2. Proteolitikus metabolitok hatásának vizsgálata a vascularis betegségek manifestációjára

Ezekben a vizsgálatokban a metilargininek, a vascularis betegségek kialakulását megelőző rizikóbetegségek, az atherosclerosis, illetve inzulin rezisztencia manifestációjára gyakorolt hatását vizsgáltuk. Olyan 55 évnél fiatalabb betegeket válogattunk be, akiknél 1999. szeptember és 2001. november között klinikailag jelentős a. carotis szűkületet vagy occlusio-t találtak a DOTE/DEOEC Neurológiai Klinika Neurosonológiai Laboratóriumában (az adott időszakban ott megjelent 12 ezer páciens közül). Összesen 20 betegnél diagnosztizáltak occlusiót (átlagéletkor: $48,2 \pm 4,8$ év, férfi/nő: 18/2), 30%-nál súlyosabb stenosisa pedig 45 betegnek volt (átlagéletkor: $48,2 \pm 4,2$ év, férfi/nő: 23/22). Kontrollként 35 fős, olyan korban és nemben

illesztett csoport szolgált (átlagéletkor: $47,5 \pm 5,6$ év, férfi/nő: 17/18), akiknek a nyaki nagyereinek sem szűkülete, sem plaque nem volt detektálható carotis duplex ultrahanggal.

A carotis ultrahang vizsgálat napján részletes kérdőívet töltöttünk ki a cardiovascularis rizikófaktorokkal kapcsolatban, valamint éhgyomri vérvétel történt laboratóriumi vizsgálat (vérkép, fibrinogén, homocisztein, lipidek, ADMA, SDMA, arginin, inzulin) elvégzése céljából. Minden beteg esetében carotis duplex vizsgálat történt online és offline IMT analízissel. Vizsgálataink során az egyik fő kimeneti változó az IMT volt, melyet napjainkban már általánosan elfogadnak, mint az atheroscleroticus vascularis betegségek súlyosságának indikátorát (Bots, 2006), sőt felvetették, hogy az IMT cardiovascularis rizikófaktor (Centurion, 2016). A másik fő kimeneteli változó az inzulinrezisztencia mértékét jellemző HOMA index volt. A betegeket akkor tekintettük inzulinrezisztensnek, ha a HOMA indexük meghaladta a 4,4-et (Wallace et al., 2004).

A vizsgálatok napján a betegek éhgyomorra érkeztek és a reggeli gyógyszerek bevétele előtt reggel fél 8 és 8 óra között történt meg a vérvétel. A fibrinogént plazmából határoztuk meg, a szérum mintákat a levételt követő 60 percen belül lefagyasztottuk és -70 fokon tároltuk a laboratóriumi mérések elvégzéséig. A metilált arginin származékok meghatározása szérumból történt. A haematologiai vizsgálatokat a korábban leírtaknak megfelelően végeztük (Magyar et al., 2003). A glükóz-szintet párhuzamos vizsgálatokban határoztuk meg a glükóz oxidációs módszer segítségével (Beckman). Az elemzésekhez ezek számtani átlagát használtuk. Az inzulin-szintet az Insulin-CP (MP Diomedicals, NY, USA) kit segítségével határoztuk meg a gyártó által mellékelt utasításnak megfelelően.

6.1.3. Proteolitikus metabolitok és kis molekulású peptidek hatásának vizsgálata krónikus légúti gyulladásos betegségek manifestációjára

A vizsgálatok a Debreceni Egyetem Tüdőgyógyászati Klinikáján gondozott betegek bevonásával zajlottak. A vizsgálatba 2012. szeptember 1. és 2013. október 15. között krónikus légúti gyulladásos betegség (asthma bronchiale, COPD, asthma-COPD overlap szindróma (ACOS) és allergiás rhinitis) miatt kezelt betegek kerültek bevonásra. Kizárási kritérium volt benignus és malignus daganatos megbetegedés az anamnézisben, akut gyulladással járó megbetegedés a vizsgálat időpontját megelőző 1 hónapban (a laboratóriumi és egyéb paraméterekre gyakorolt esetleges torzító hatásuk miatt). Összesen 318 beteget vontunk be,

melyek közül 167 főt asthma bronchiale, 74 főt COPD, 21 főt ACOS és 57 főt allergiás rhinitis miatt gondoztak.

A betegek tájékozott beleegyezésüket követően éhgyomri vérvételen estek át, majd felvettük demográfiai és anamnesztikus adataikat (cukorbetegség, diszlipidémia és hypertonia fennállására minden esetben rákérdeztünk). Részletesen feltártuk jelen és múltbeli dohányzási szokásaikat és felvettük antropometriai adataikat. A dohányfüst-expozíciót doboz-évekkel jellemeztük, melynek segítségével kumulatív jellemeztük a múltbeli és jelenlegi dohányzás hatását. A betegség-specifikus életminőséget a Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőívével (St. George's Respiratory Questionnaire: SGRQ) mértük fel (Meguro et al., 2007), a validált, hivatalos magyar nyelvű fordítást a kérdőív kifejlesztőjének írásbeli hozzájárulásával alkalmaztuk (Paul Jones, University of London, London, Egyesült Királyság, 2012. 08. 28).

A betegek légzésfunkcióját teljes-test pletizmográfiával határoztuk meg. Az asthma bronchiale klinikai diagnózisa az érvényben levő GINA (Boulet et al., 2012) illetve a hazai irányelveken alapult. A COPD diagnózis felállítása az érvényben levő GOLD (Vestbo et al., 2013) illetve a magyar irányelvek alapján történt. A COPD miatt gondozott betegek vizsgálata során a légúti áramlási korlátozottságot a normál érték alsó határával jellemeztük (Celli et al., 2004; Nathell et al., 2007; Swanney et al., 2008). A vizsgálat idején a betegek már klinikai diagnózisuknak megfelelő, az irányelvekkel összhangban álló gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésben részesültek.

6.1.4. A kis molekulású peptidek és az obstruktív alvási apnoe kapcsolatának vizsgálata

Első vizsgálat: A Debreceni Egyetem Alvásdiagnosztikai Laboratóriumában 2012. október 1. és 2013. április 30. között obstruktív alvási apnoe miatt diagnosztizált betegeket vontuk be vizsgálatainkba. A laboratóriumot a Magyar Alvástársaság akkreditálta európai irányelvek alapján (Pevemagie, 2006). A vizsgálatban való részvételt felajánlottuk minden olyan betegnek, aki a releváns hazai (EEM, 2017) és nemzetközi (Epstein et al., 2009) irányelvek alapján obstruktív alvási apnoe diagnózist kapott, továbbá megfelelt a beválogatási kritériumoknak és nem állt fent nála a kizárási kritériumok egyike sem. A beválogatási kritériumok közé tartozott a 18 és 80 év közötti életkor és a beválogatáskor felállított obstruktív alvási apnoe diagnózis. A diagnosis felállításához az alábbi kritériumoknak kellett teljesülnie:

- a polysomnographiával meghatározott obstruktív események száma (apnoe, hypopnoe + légzési eseményekhez társuló megébredések) alvás közben meghaladta az 5/h-t
- a beteg parancsoló nappali aluszékonyságról számolt be
- továbbá legalább két kritérium teljesül az alábbiakból:
 - fuldokló, kapkodó légzés ismétlődő jelentkezése alvás közben
 - ismételt éjszakai felébredés
 - nem frissítő alvás
 - napközbeni leküzdhetetlen fáradékonyság
 - csökkent koncentrációs képesség és memória.

Az obstruktív légzészavar eseményeinek meghatározása a nemzetközi standardok szerint történt (Fischer et al., 2012). A kizárási kritériumok közé tartozott a tájékozott beleegyezés hiánya, a terhesség, a vesebetegség, a krónikus légúti gyulladásos megbetegedések, az arc vagy szájüreg gyulladásos betegsége vagy bármilyen szisztémás autoimmun betegség fennállása.

Összesen 70 beteg került bevonásra, egy beteg adatai kizárásra kerültek kiugró érték miatt (szérum irisin > 15 ng/ml). Tekintettel arra, hogy a betegek a beválogatáskor kapták meg az obstruktív alvási apnoe diagnózist, vizsgálatunkkor nem részesültek kezelésben ilyen indikációval. Minden beteg esetén részletes, az alvászavarok hátterére is kitérő anamnézis felvételére és neurológiai vizsgálatra került sor, emellett rögzítettük a betegek demográfiai és antropometriai adatai is. Ezen túlmenően polysomnográfias vizsgálatot és laboratóriumi vizsgálatot végeztünk. Meghatároztuk az intima-média vastagságot az a. carotis communison (Zsuga et al., 2007). A betegekkel felvettük a Pittsburgi Alvásminőség Kérdőívet, az Epworth Aluszékonysági Tesztet és a Beck Depresszió Skálát. A betegek társbetegségeik miatt felírt gyógyszereiket a szokásos módon szedték a vizsgálat idején.

Második vizsgálat: Ebben a vizsgálatban a Debreceni Egyetem Tüdőgyógyászati Klinikájának járóbeteg-ellátását 2016. január 4. és 2017. december 31. között, krónikus légúti gyulladásos betegség (asthma bronchiale vagy COPD) kezelése céljából felkereső betegek vizsgálata zajlott. A vizsgálatban való részvétel beválasztási kritériumai a következők voltak:

- 18 évnél idősebb életkor a vizsgálatba való bevonáskor,
- asthma bronchiale vagy COPD diagnózis,
- aktuálisan dohányzik a beteg vagy dohányzási szerepel az anamnézisben,
- a beteg képes volt írásos beleegyezést adni a részvételhez.

A kizárási kritériumok a 18 év alatti életkorra és az írásos beleegyező nyilatkozat hiányára korlátozódtak. A vizsgálatba minden olyan beteget bevonásra került, aki a kutatásban részvevő orvossal folytatott részletes megbeszélés után a kutatásban való részvételbe beleegyezett. Összesen 152 a vizsgálat idején vagy korábban dohányzó beteg került bevonásra. A beválogatáskor minden beteg már asthma bronchiale vagy COPD diagnózissal kezelt volt, kezelésük az aktuális GOLD és GINA kezelési protokolloknak megfelelően zajlott (Vestbo et al., 2013; Boulet et al., 2012). A betegek az állapotuknak megfelelő terápiában részesültek a bevonás idején.

A vizsgálat keretében a következő demográfiai és szociodemográfiai adatok kerültek összegyűjtésre:

- családi állapot,
- gyermekek száma,
- legmagasabb iskolai végzettség,
- háztartásban élők száma,
- foglalkoztatási státusz,
- munka típusa (fizikai vagy szellemi munka),
- anamnesztikus és laboratóriumi adatok.

A vizsgálat idején aktuálisan dohányzó betegek körében a Fagerström-kérdőív is felvételre került (Heatherton et al., 1991). Részletesen dokumentálásra kerültek továbbá

- az aktuális vagy korábbi dohányzási szokások,
- a dohányzásról való leszokási kísérletek száma és azok eredményessége,
- a beteg közvetlen környezetében lévő dohányosok száma (pl. a 3–10 leggyakrabban együtt töltött személy közül hány dohányzik és hány nem), valamint
- a dohányzásról való leszokás támogatására alkalmazott módszerek.

A leszokás sikerességének meghatározása egy kettős kritérium alapján történt:

- önbevallás alapján a beteg nemdohányzónak vallotta magát, és
- a vizelet kotininszintje 550 ng/ml alatti értéket mutatott (Zielińska-Danch et al., 2007).

Ha mindkét feltétel teljesült, a leszokás sikeresnek minősült.

6.2. Ultrahang vizsgálatok

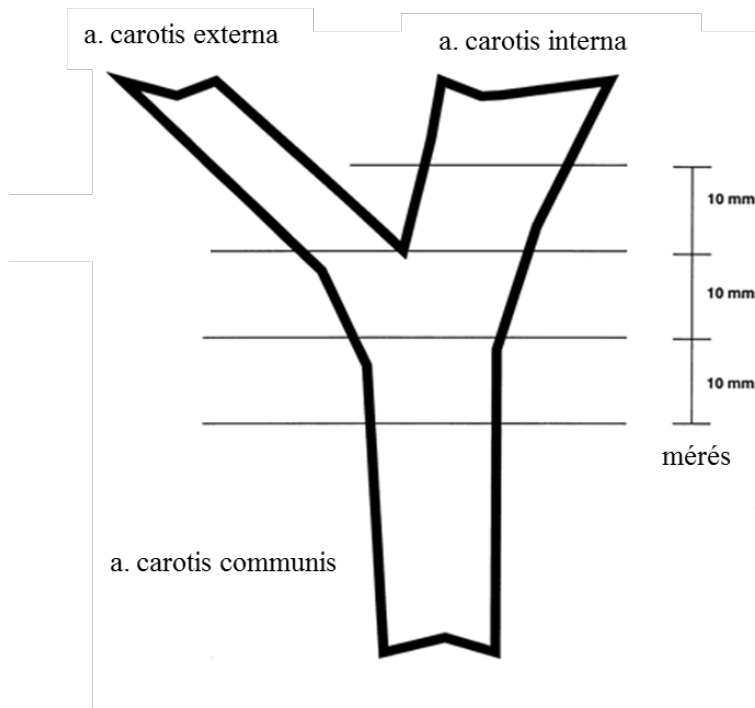
6.2.1. Színkódolt carotis duplex vizsgálat

A nyaki nagyereket 7,5 MHz-es lineáris szondával, Sonos 2000 color duplex ultrahang készülékkel (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) vizsgáltuk. A duplex ultrahang során a vizsgált erekről longitudinális és transzverzális B-módú felvételeket készítettünk, valamint az a. carotis communisban (a maximális stenosis helyén) és az a. carotis internában systolés csúcssebességet és végdiastolés sebességet mértünk (Widder et al., 1986). A vizsgálatról minden esetben videofelvétel készült. A stenosis mértékét 10%-os kategóriákban írtuk le a nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján (Carpenter et al., 1996; Görtler és mtsai 1996; Bray és Glatt, 1995). Az 50% alatti stenosis klasszifikálását a B-módú képen mért lumenredukció alapján végeztük. A maximális stenosis helyén mért 120 cm/s-os systolés csúcssebességet tekintettük 50%-os stenosisnak. Indirekt hemodinamikai jelek (turbulens áramlás a stenosis maximumán, poststenotikus csökkenő áramlási sebesség) esetén a stenosis 80%-osnál súlyosabbnak írtuk le. Occlusiót akkor diagnosztizáltunk, amikor a vizsgált érben a stenosistól distalisán nem volt áramlás detektálható, valamint jelen voltak az occlusióra jellemző indirekt hemodinamikai kritériumok (például fordított áramlás az a. ophthalmicában).

6.2.2. Az intima-média vastagság meghatározása

Az a. carotis communis IMT online mérését a carotis duplex vizsgálat során, Sonos 2000 color duplex ultrahang készülékkel (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA), kétszeresére nagyított, kimerevített B-módú képeken végeztük az a. carotis bulbustól 10 mm-re proximálisan. Minden mérés a szonda medio-lateralis pozíciójában, a szondától távol eső érfalon, végdiastolében történt. A carotis duplex vizsgálatról minden esetben videofelvétel készült. Az a. carotis communis IMT offline analízisét az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) protokoll alapján végeztük (Howard et al., 1993). A carotis bulbustól proximálisan 1 cm-es szakaszon milliméterenként 1-1 mérést végeztünk, azaz carotisonként 11, betegenként 22 értéket kaptunk (14. ábra). Minden beteg esetében a 22 érték átlagát (átlag offline IMT) használtuk a statisztikai elemzéshez. Az offline IMT analízist egy független („vak”) vizsgáló végezte, aki nem tudta, hogy a videofelvétel melyik betegcsoportba tartozó személyről készült.

14. ábra: Az arteria carotis bifurcatiojának sematikus ábrája. Az offline IMT mérés az a. carotis communis distalis 10 mm-es szakaszán, mm-ként (azaz erenként 11 ponton) történt.



6.3. Légzésfunkciós vizsgálatok

A légzésfunkció vizsgálata teljes-test pletizmográfiával történt, amely segítségével (szemben a spirometriával) mérhető a reziduális térfogat és kiszámolható több, ebből származtatott paraméter (pl. funkcionális rezerv kapacitás – FRC), továbbá megállapítható a légúti áramlási ellenállás (R_{aw}). A vizsgálatok elvégzése az ATS/ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society) kritériumokkal összhangban történt (Miller et al., 2005; Stocks et al., 2001; Wanger et al., 2005) Piston teljes-test pletizmográfával (PDT-111/p, Piston Medical Kft, Magyarország). A készülék BTPS korrekciót végez (azaz korrigál a kabinhőmérsékletre, a páratartalomra és a légnyomás aktuális értékeire), kalibrációja és szivárgási tesztje automatikus. A vizsgálatok reggelén a betegek bevették szokásos gyógyszereiket, így az eredmények a terápiás kontroll melletti értékeket tükrözik. A pletizmográfia során a három technikailag megfelelően végzett manőver eredményei kerültek rögzítésre. A rezisztenciagörbék regisztrálásához két, egymástól független, technikailag megfelelő mérés történt (mérésenként minimum 5 rezisztenciagörbe rögzítése mellett). A mért értékeket az eredmények egyezése esetén fogadtuk el (15. ábra). Az mérési paraméterek nyers és a gyártó által számolt (ECCS:

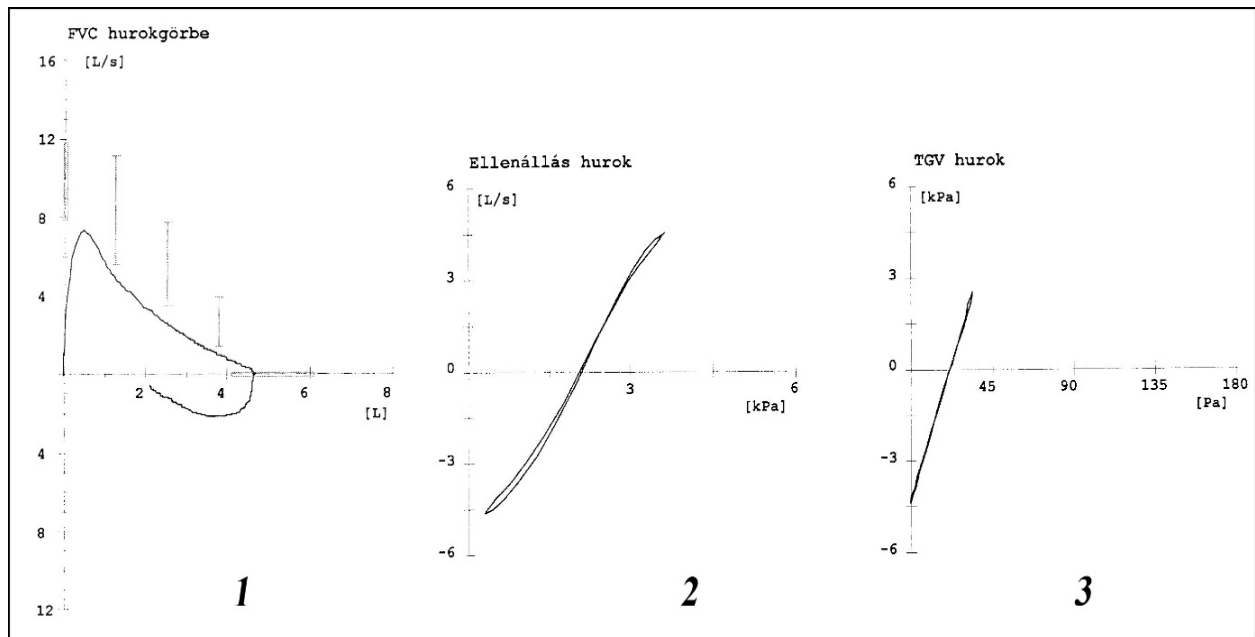
zsugajudit_309_25

European Coal and Steel Community) standard (Quanjer, 1983) százalékos értékében is kifejezésre kerültek.

Elemzéseink során az alábbi paramétereket használtuk fel és értékeltük:

- Légúti áramlási ellenállás (R_{aw} , kPa·s/l): az alveoláris nyomás-áramlás összefüggés markere, értéke elsősorban a légutak sajátosságaitól függ (felszín, térfogat, hossz), az áramlás korlátozottságát jellemzi (Topalovic et al., 2015).
- Légúti konduktancia ($G_{aw}=1/R_{aw}$)
- Erőltetett kilégzési másodperctérfogat a referenciaérték százalékában kifejezve (FEV1% pred)
- Erőltetett kilégzési vitálkapacitás a referenciaérték százalékában kifejezve (FVC% pred)
- FEV1 és FVC aránya ($FEV1/FVC$ = Tiffeneau index)
- Reziduális térfogat a referenciaérték százalékában kifejezve (RV% pred)
- Totálkapacitás a referenciaérték százalékában kifejezve (TLC% pred)
- Az RV és TLC aránya a referenciaérték százalékában kifejezve (RV/TLC% pred)
- A belégzési kapacitás és a totálkapacitás aránya (IC/TLC)
- Belégzési vitálkapacitás a referenciaérték százalékában kifejezve (IVC% pred)
- A FEV1 és IVC aránya a referenciaérték százalékában kifejezve (FEV1/IVC% pred)
- Thorakális gáztérfogat a referenciaérték százalékában kifejezve (TGV% pred)
- Csúcsáramlási sebesség a referenciaérték százalékában kifejezve (PEF% pred)
- A vitálkapacitás 25-75% tartományában mért átlagos áramlási sebesség a referenciaérték százalékában kifejezve (FEF25-75% % pred)
- Az FVC 50%-ához tartozó áramlási sebesség a referenciaérték százalékában kifejezve (MEF50% % pred)

15. ábra: A pletizmográfiás készülék által rögzített áramlás-térfogat (1. panel: FVC hurokgörbe), áramlás-nyomás (2. panel: ellenállás hurok) és nyomás-nyomás (3. panel: TGV hurok) görbék (reprezentatív ábra). FVC: erőltetett kilégzési vitálkapacitás, TGV: torakális gáztérfogat (Tajti, 2017)



6.4. Laboratóriumi vizsgálatok

6.4.1. Rutin laboratóriumi vizsgálatok

A vérmintákat a vizsgálat reggelén éhgyomorra vettük le. A rutin laboratóriumi méréseket a szokásos klinikai gyakorlat szerint végeztük a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében. A mintákból az alábbi paraméterek kerültek meghatározásra:

- A szénhidrát anyagcsere paraméterei
 - Éhgyomri glükóz (mmol/l)
 - Inszulin (mU/l)
 - Glikált hemoglobín (HbA1c) (%)
- A lipid homeosztázis paraméterei
 - Összkoleszterin (mmol/l)
 - Triglicerid (mmol/l)
 - LDL-koleszterin (mmol/l)
 - HDL-koleszterin (mmol/l)
 - Lipoprotein(a) (Lp(a)) (mg/l)
 - ApoA1 (g/l)

zsugajudit_309_25

- ApoB (g/l)
- A vesefunkció paraméterei
 - Glomeruláris filtrációs ráta (GFR) (ml/perc/1,73m²)
 - Urea (mmol/l)
 - Húgysav (μmol/l)
 - Kreatinin (μmol/l)
- Májfunkciós paraméterek
 - GOT (U/l)
 - GPT (U/l)
 - γGT (U/l)
- Az izomzat funkcióját leíró paraméterek
 - CK (U/l)
 - LDH (U/l)
- Az L-arginin metabolizmusának paraméterei
 - Folsav (nmol/l)
 - B12 vitamin (pmol/l)
 - Urea (mmol/l)
- Gyulladásos markerek
 - C-reaktív fehérje (CRP) (mg/l)
 - Prokalcitonin (μg/l)
 - Fibrinogén (g/l)

Az elemzések során a CRP szint hatását a nemek szerinti normálérték alapján dichotomizálva is megvizsgáltuk. A normál tartomány felső értéke a laboratórium által használt meghatározással nők esetén a 4,6 mg/l, férfiak esetén 5,2 mg/l volt. A HOMA-indexet az *éhgymri vércukorszint x éhgymri inzulinszint / 22,5* összefüggés alapján képeztük (Wallace et al., 2004). Az L-arginin, ADMA, SDMA, irisin és BDNF meghatározásához a vérmintákat gélszeparátoros natív vérvételi csövekbe gyűjtöttük, alvadás után lecentrifugáltuk (3000 rpm, 10 perc), 60 percen belül lefagyasztottuk és a további feldolgozásig -80 °C-on tároltuk.

6.4.2. Az ADMA, SDMA és arginin koncentrációk meghatározása

Szilárd fázisú extrakció

A szérummintákat szilárd fázisú extrakcióval készítettük elő, Nonaka és mtsai (Nonaka et al., 2005) módszerének adaptálásával a következők szerint: 250 μl szérumhoz belső standardként

50 µl homoarginint (1000 µmol/l, HARG) adtunk, majd 700 µl borát puffer I-gyel (50 mmol/l bórsav, pH 9,00±0,05) összekevertük. Az extrakciót megelőzően az SPE kolonnákat 1 ml borát puffer I-gyel kondicionáltuk. A mintafelvétel (1 ml) után a kolonnákat 1 ml borát puffer I-gyel, 3 ml ionmentes vízzel, végül 1 ml metanollal mostuk. Ezután az arginin származékokat 1 ml eluenssel (tömény ammónia, víz és metanol (10/40/50/v/v/v)) eluáltuk. Az alkalmazott vákuum végig 750 mbar volt (ILMVAK MPC 101 Z vákuum pumpa és ILMVAK VCZ 324 szabályozó egység). Az így kapott oldatot 60 °C-os vízfürdőn, nitrogén atmoszféra alatt, vákuum alkalmazásával szárazra pároltuk, ezután a száraz extraktumot 200 µl ionmentes vízben oldottuk. A mintaelőkészítést 12 munkahelyes SPE mintaelőkészítő berendezéssel végeztük (BAKER SPE 12 G manifold, J.T. Baker).

Származékképzés

A származékképzést a Molnár-Perl és munkatársai által kidolgozott módszer (1999) adaptálásával végeztük. A 200 µl vízben oldott mintáinkat 63 µl orto-ftálaldehid/merkaptopropionsav (OPA/MPA, pH 9,9) reagens oldat hozzáadása után 22 °C-on 10 percig állni hagytuk, majd a készülék 5 °C-os mintatartójába helyeztük. A származékképzőt mindig 22 °C-ra való felmelegedés után használtuk.

Kromatográfiai körülmények

Az elválasztást Waters Alliance 2695 típusú nagynyomású folyadékkromatográfiai készüléken, a detektálást pedig Waters 2475 fluoreszcenciás detektorral végeztük. A fiatalkori carotis stenosis és occulusioval rendelkező minták mérése során a mintákból 20 µl-t injektáltunk. A kolonnatér hőmérséklete a mérés teljes ideje alatt 35 °C volt. Waters Symmetry C-18 (4,6 mm x 150 mm x 3,5 µm) kolonnát használtunk. Az eluens áramlási sebessége 1,00 ml/perc volt. A gradiens elúció a következőképpen változott: 0-13 perc közt 90% A eluens (20 mmol/l ammónium-karbonát pH 7,50 ± 0,05), 10% B (acetonitril), 13-15 perc közt lineáris gradiens szerint 70% A, 30% B, majd az összetétel 5 percig tartotta ezt az arányt, és utána 20-20,1 perc közt visszaállt a kiindulási 90% A, 10% B összetételre és tartotta ezt a mérés végéig.

A légúti betegek mintáinak mérése termosztálható (5°C) automata mintaadagolóval ellátott Waters 2695 szeparációs modulból (kolonnatér hőmérséklete a mérés alatt: 35°C), Waters 2745 fluoreszcens detektorból (Waters Milford, MA, USA) és C-18 (4,6 x 150 mm, 3,5 µm) kolonnából álló kromatográfiai rendszerrel történt, a rendszerbe 10 µl térfogatú minták

injektálásával. Az analízis gradiens elúciós módszer alkalmazásával zajlott, 1 ml/perc áramlási sebességgel „A” eluent (20 mmol/l ammónium karbonát ((NH₄)₂CO₃), vízben oldva, pH 7,5±0,05-re állítva tömény hangyasavval (HCOOH)), illetve „B” eluent (acetonitril) használva. A gradiens az alábbiak szerint változott: 0-15 perc: 91% A, 9% B, 15-16 perc: lineáris módosítás 70% A, 30% B összetételre, melyet a 22. percig tartottunk, majd a 22-23 percig lineáris módosítás az eredeti 91% A, 9% B összetételre, mely a mérés végéig (35 perc) állandó maradt.

Az analízis során a detektor gerjesztési hullámhossza (λ_{ex}) 337 nm, emissziós hullámhossza (λ_{em}) 520 nm volt az arginin és a homoarginin detektálásáig, ezután az emissziós hullámhossz 454 nm-re váltott, ezen a hullámhosszon detektáltuk az ADMA-t ill. a SDMA-t. A mérés és a kiértékelés Waters Empower szoftver segítségével történt.

Linearitás

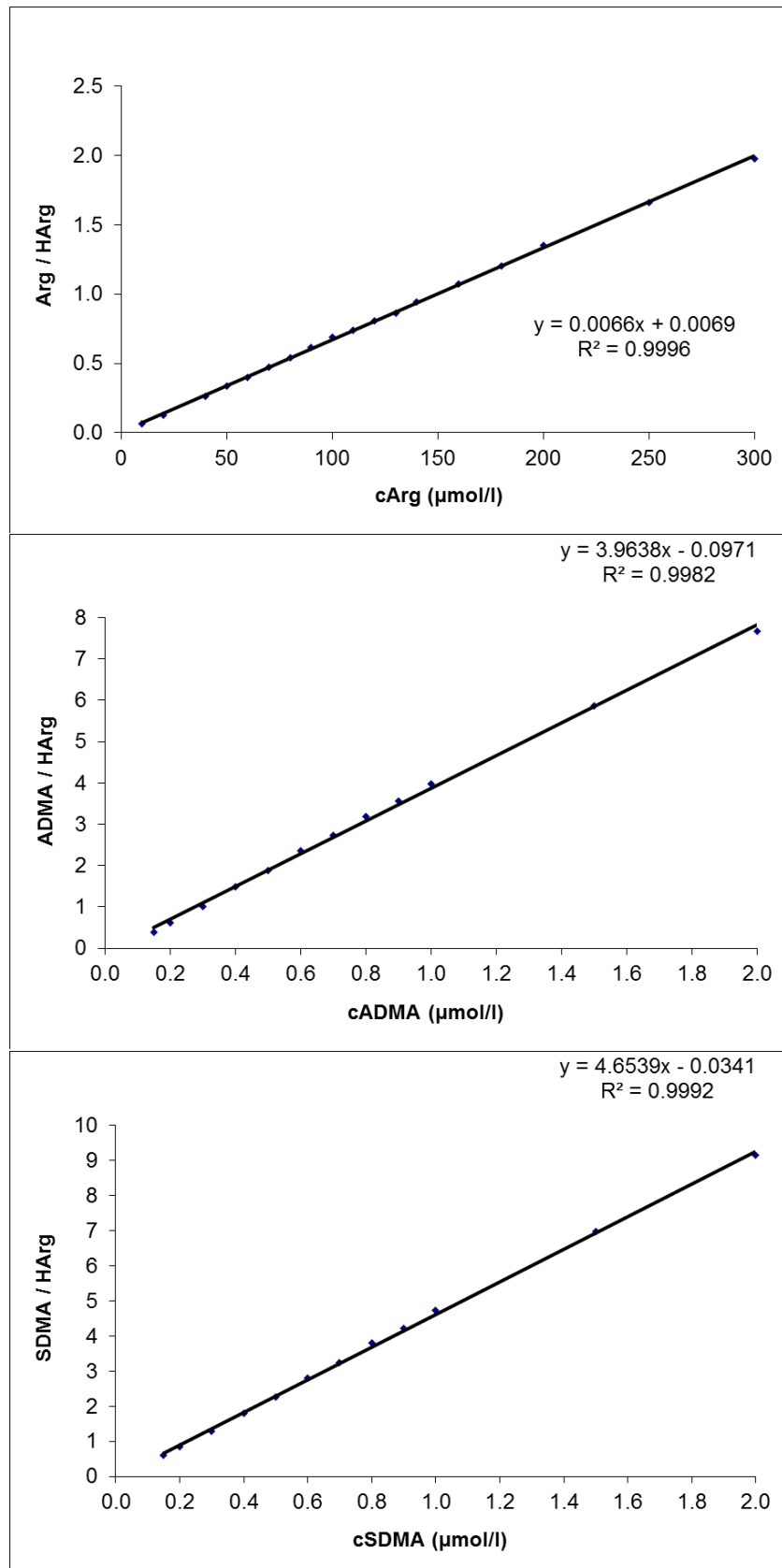
Az arginin és a dimetilált arginin-származékok méréséhez meghatároztuk, mely koncentrációtartományban lineáris a detektor kimenő jele. Ábrázoltuk a mérendő anyag és a belső standard (homoarginin) görbe alatti területeinek hányadosát. a mérendő anyag koncentrációjának függvényében A lineáris tartomány arginin esetén 10 - 300 $\mu\text{mol/l}$ (16. ábra, A panel), ADMA esetében 0,15 - 2,0 $\mu\text{mol/l}$ (16. ábra, B panel), SDMA esetén pedig 0,15 - 2,0 $\mu\text{mol/l}$ volt (16. ábra, C panel).

A szérum minták arginin, ADMA és SDMA koncentrációja a kalibrációs függvények lineáris szakaszára esett. A kalibrációt a mérések során felhasznált minden kolonnára külön elvégeztük mindhárom vegyület esetében (17. ábra).

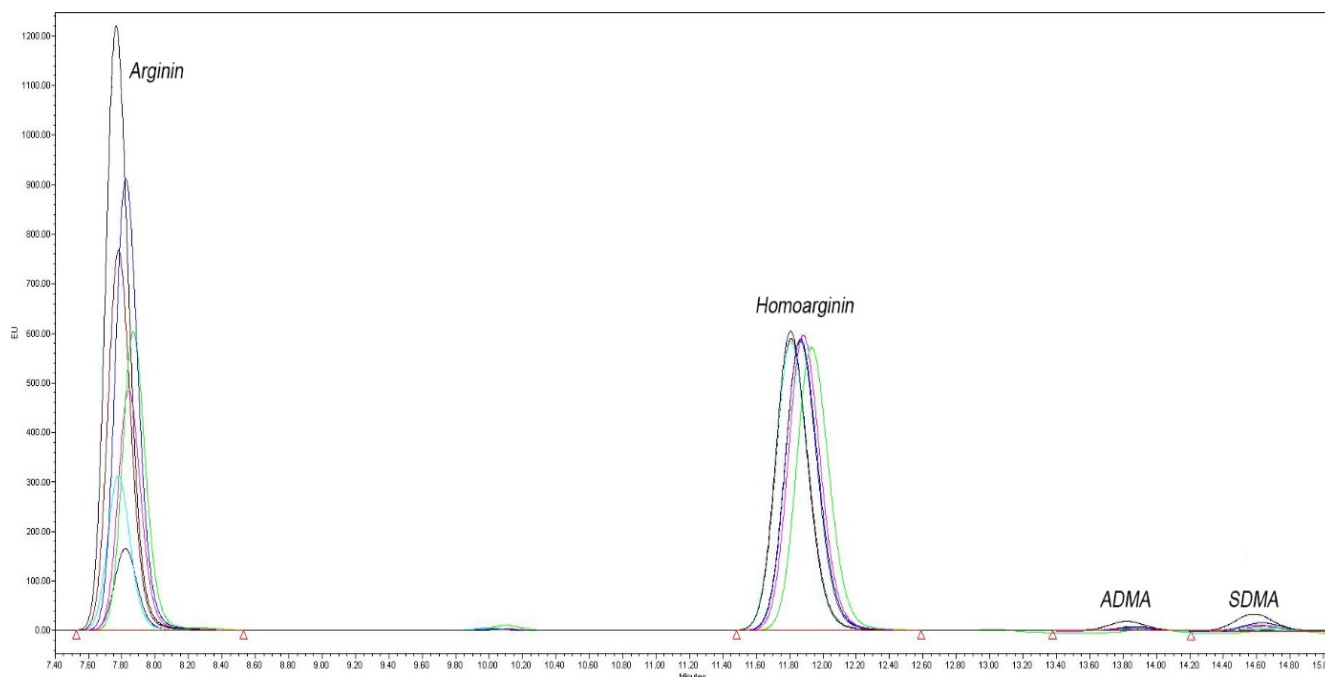
A kalibrációt akkor fogadtuk el, ha a görbe alatti területi arány - koncentráció függvény korrelációs koefficiensének négyzete (r^2) nagyobb volt, mint 0,997, továbbá az egyéni kalibrációs pontokhoz tartozó mért és számolt koncentrációk eltérése kisebb vagy egyenlő volt $\pm 20\%$ -kal (17. ábra). Amennyiben egy standard minta szisztematikus hibát adott a kalibráció során (azaz a standard komponensek mért és számolt koncentrációi szisztematikusan eltértek mindhárom vegyület (arginin, ADMA, SDMA) esetében, az adott mintát kizártuk a kalibrációból (kalibrációnként legfeljebb egy mintát). Ha a feltételek nem teljesültek, a kalibrációt megismételtük. A standard minták és a betegekből származó minták előkészítési és mérési módja azonos volt.

zsugajudit_309_25

16. ábra: Az arginin (felső panel), ADMA (középső panel) és SDMA (alsó panel) kalibrációs egyenese. Arg: arginin, HArg: homoarginin, cArg: arginin koncentráció, ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, cADMA: ADMA koncentráció, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin, cSDMA: SDMA koncentráció



17. ábra: a kalibráló oldatsorozatok kromatogrammjai a HPLC mérés során (overlay mód). ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin



Visszanyerés

A módszer beállítása során a mintaelőkészítést standard addíciós módszerrel végzett visszanyerés segítségével is jellemeztük. Azonos szérum mintákhoz eltérő mennyiségben adtunk törzsoldatot és belső standardot. A mintaelőkészítés megbízhatóságát jellemző visszanyerés mindhárom komponensre nagyobb volt 97,5 %-nál.

A reprodukálhatóság vizsgálata

A mintaelőkészítés reprodukálhatóságának meghatározása során ugyanazt a szérum mintát két különböző személy készítette elő 6-6 mintaszámmal. A koncentráció közvetlen kalibrációval történő meghatározásával a komponensek koncentrációinak szórása a területértékeik szórásértékeivel egyezett meg (2. táblázat). Belső standard használatával a mintaelőkészítés során fellépő hibák csökkentésével, a belső standardra vonatkoztatott koncentrációk szórása csökkenthető volt, ezért ezzel a módszerrel határoztuk meg a koncentrációkat.

A 12 mintából származó reprodukálhatóság szórása belső standard alkalmazásával, koncentrációértékek alapján a fiatalkori carotis stenosis és occlusio miatt vizsgált betegek körében arginin-re: 2,2 %, ADMA-ra: 2,1 %, SDMA-ra: 1,2 % volt. A krónikus légúti

gyulladásos megbetegedésekben szenvedő betegek mintáiban a mérés relatív standard deviációja L-arginin esetén 1,557%, ADMA esetén 4,300%, míg SDMA esetén 2,203% volt.

6.4.3. Az irisin és a BDNF szérumszint meghatározása

A szérumszérumszint meghatározása ELISA kital kital történt (Phoenix Pharmaceuticals Burlingame, CA, USA). A gyártó utasításait követve 50 µl standard vagy betegből származó mintához 25 µl kétszeresére hígított primer antitestet és 25 µl biotinilált peptidet adtunk, melyet két óra inkubáció követett szobahőmérsékleten. Majd a lemezek négyszeri mosását követően mintánként 100 µl tormaperoxidáz-streptavidin oldat hozzáadásával szobahőmérsékleten, egy óras inkubálás következett. Mosás után 100 µl szubsztrát oldat/minta hozzáadása után újabb egy óra inkubáció következett majd a reakciót 100 µl 2 normális HCl oldattal zártuk le. Az abszorbanciát 450 nm-en olvastuk le. A gyártó adataival összhangban az irisin kalibrációs görbéje 1,34 - 29,0 ng/ml között volt lineáris, melynek alsó értéke volt a detektálási határ.

A BDNF koncentrációt ELISA kital kital (Sigma-Aldrich, MO, USA) mértük a gyártó előírásait követve. A standard vagy betegből származó mintákat 100-szorosan hígítottuk, majd 96 lyukú anti-BDNF monoklonális antitesttel bevont mikrolemezekre vittük fel és 4 °C-on inkubáltuk egy éjszakán át. Ezután a lemezeket négyszer mostuk és 100 µl biotinilált anti-humán BDNF antitest szuszpenziót adtunk minden mintához. Ezután a lemezeket enyhe rázással 1 órán át inkubáltuk, majd mostuk, mintánként 100 µl HRP Streptavidin oldatot adtunk hozzá és enyhe rázás mellett 45 percig inkubáltuk. A mintákat újramostuk és mintánként - színes származék képzése érdekében - 100 µl 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine egy lépéses szubsztrát reagenst adtunk hozzá. A 30 perces inkubációt a gyártó stop-oldatával állítottuk le, majd az abszorbanciát 450 nm-en olvastuk le. A detektálási határ 80 pg/ml volt.

Az abszorpció-koncentráció kapcsolat mindkét ELISA standard görbéjén lineáris volt. Kétszer mértünk minden mintát. A két mérés számtani átlagát használtuk a statisztikai elemzések során.

6.4.4. Egy gén polimorfizmusok meghatározása

Vérvétel és DNS extrakció

A vizsgálat reggelén vérvétel történt valamelyik könyökvénából. A DNS izolálás standard protokoll szerint történt a perifériás vérből, a Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher

Scientific #K0512) felhasználásával. A DNS minősége és integritása agaróz gélelektroforézissel és UV-spektrometriával került értékelésre. Az agaróz gélelektroforézis alapján a DNS-minták intaktak voltak.

MAO-A és COMT gének PCR-amplifikációja és DNS-szekvenálása

A rs4680 COMT és rs2235186 MAO-A polimorfizmusok genotipizálása TaqMan SNP genotipizáló assay-k segítségével történt, a következő próbák alkalmazása mellett: C_25746809_50 és 4351379 C_22272420_10 (Applied Biosystems, Foster City, CA). A polimeráz láncreakciót (PCR) követően a végponti fluoreszcencia mérése az ABI QuantStudio 12K Flex műszerrel történt, majd a genotípusok a QuantStudio 12K Flex Software v1.2.2 (Applied Biosystems, Foster City, CA) alléldiszkriminációs funkciója segítségével került meghatározásra. A genotipizálási sikerességi arány mindkét egy nukleotidos polimorfizmus esetében elérte a legalább 95%-os értéket.

6.4.5. Vizelet cotinin szint meghatározása

A vizelet kreatininszintjének rutin laboratóriumi vizsgálata a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Tanszékének standard laboratóriumi eljárása szerint történt. A nikotinfogyasztás mértékét tükröző vizelet kotininszintet gázkromatográfiatömegspektrometriával (GC-MS) határoztuk meg az alábbi eljárás szerint: a vizeletminták felolvasztását követően 1 700 fordulat/perc (RPM) sebességen 10 percig 18 °C-on centrifugáltuk, majd a felülúszót magas tisztasági fokú desztillált vízzel hígítottuk, a dohányzási státusznak megfelelően:

- rendszeres dohányosok esetében: 40-szeres hígítás,
- alkalmi dohányosok esetében: 20-szoros hígítás,
- nemdohányzók esteében: nincs hígítás.

A vizelet kotininszintje Immulite 2000 automata analizátorral került meghatározásra (DPC: Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, USA, Cikkszám: L2KNM2). A kalibráláshoz nikotin metabolit adjustor (nicotine metabolite adjustors) alkalmazására, a mérések kontrolljaként pedig szérum drog kontrol médium (serum drug control médium) alkalmazására került sor. Az összes kontrollérték a gyártó által megadott referenciatartományon belül volt. A kotinin kimutatási tartománya 10–500 ng/ml közötti értéket vett fel. Amennyiben a vizeletben

mért érték meghaladta az 500 ng/ml-t, a mérést a minta további hígítása után megismételtük. Ha a mért érték a kimutatási határ alatt volt ($<10,0$ ng/ml), a mérést hígítatlan mintával ismételtük meg. A betegeket akkor tekintettük akutálisan dohányzónak, ha ők maguk önbevallás alapján dohányosnak vallották magukat, vagy önbevallás szerint nem dohányoztak, de vizelet kotininszintjük meghaladta az 550 ng/ml-t (Zielińska-Danch et al., 2007).

6.5. Kérdőív alapú vizsgálatok

6.5.1. A betegségsspecifikus életminőség vizsgálata krónikus légúti gyulladásos betegségekben

A krónikus légúti gyulladásos betegségben szenvedő alanyok esetében a betegséggel összefüggő életminőség jellemzése a St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ; Jones et al., 2005) kérdőív validált, magyar nyelvű verziójával (a Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőívével) történt. A vizsgálatok megkezdése előtt, alkalmazása iránti engedélyt megkértük a kérdőív kifejlesztőjétől (Paul Jones, University of London, London, Egyesült Királyság, 2012. 08. 28). A kérdőív a kitöltést megelőző egy hónapos időszak életminőségét vizsgálja három ún. komponens pontszámmal és egy összpontszámmal. A „Tünetek” komponens pontszám jellemzi a légúti tünetek gyakoriságát, súlyosságát, továbbá jellemzi a tünetek szubjektív megélését. Az „Aktivitás” komponens pontszám a napi rutin fizikai aktivitás betegség miatti korlátozottságát tárja fel, a „Hatás” komponens pontszám pedig az életminőség pszichoszociális aspektusát méri fel. Ez utóbbi komponens szoros összefüggést mutat a szorongásos és depressziós hangulatzavar mértékével is (Hynninen et al., 2007; Jones et al., 1992). Az összpontszám általánosságban a beteg szubjektív életminőségét jellemzi. A komponens pontszámok 0%-tól 100%-ig kvantifikálják a deficitet, vagyis 0 a legjobb, míg 100 a legrosszabb érték. A skálán 4 százalékpont (vagy annál nagyobb) eltérést tekinthető klinikai jelentőségűnek (Jones, 2005). A kérdőívet minden páciens egyazon vizsgáló személy felügyeletével töltötte ki.

A kérdőív kiértékelését az SGRQ saját (Excel) kalkulátorával végeztük. Az értékelést két függetlenül értékelő párhuzamosan végezte el, a független értékelések eredményei szoros korrelációt mutattak egymással (Spearman-féle korrelációs együttható értékei, tünetek komponens: $r=0,976$; $p<0,001$; aktivitás komponens: $r=0,997$; $p<0,001$; impakt komponens

$r=0,998$; $p<0,001$; összpontszám: $r=0,998$; $p<0,001$). A betegadatok elemzése során a két értékelő eredményeinek számtani közepét használtuk fel.

6.5.2. Epworth Aluszékonysági Teszt

A parancsoló napközbeni aluszékonyság jellemzésére a széleskörben elfogadott Epworth Aluszékonysági Tesztet alkalmaztuk (Johns, 1991). A teszt nyolc szituációt tartalmaz, melyben az arra fogékony emberek nagy valószínűséggel elbóbiskolnak vagy elalszanak. A betegeknek négy fokozatú skálán kell megadniuk annak a valószínűségét, hogy elalszanak-e az adott helyzetekben (az ordinális skálán a 0 azt jelenti, hogy nulla az elalvás valószínűsége, a 3 pedig azt, hogy nagy az elalvás valószínűsége az adott helyzetben), ezáltal a 0 és 24 pont közötti összpontszám adja meg az aluszékonyság mértékét. Parancsoló napközbeni aluszékonyságról általában 10 pont feletti eredmény esetén beszélhetünk.

6.5.3. Pittsburg Alvásminőség Index

A Pittsburgh Alvásminőség Index egy önkitöltős kérdőív, mely 19 kérdés alapján jellemzi az alvásminőséget hét komponens mentén. Minden kérdésre 0 és 3 között terjedő ordinális skála segítségével kell válaszolni (Buysse et al., 1989). A hét komponens az alvás szubjektív minőségét, az alvás latenciáját, az alvás időtartamát, a habituális alvás hatékonyságát, az alvás zavarát, a nappali diszfunkciót és az altatók használatát tükrözi. A komponens pontszámok egy globális összpontszámot adnak, mely értéke 21 pont esetén azt jelzi, hogy az alvás minősége minden terület esetén elégtelen. Az alvásminőséget akkor tekintjük érintettnek, ha a globális PSQI pontszám 5 vagy 5 feletti értéket vesz fel, azaz legalább két alváskomponens súlyos érintettsége mutatható ki, vagy minimum három alváskomponens mérsékelt érintettsége tükröződik.

6.5.4. Beck Depresszió Kérdőív

Az eredeti, 21 kérdést tartalmazó Beck Depresszió Kérdőív segítségével jellemeztük a betegek hangulati életét. A kérdőív a depresszióra jellemző tüneteket és attitűdöket vizsgálja. Minden

kérdésre 0 és 3 közötti pontszám adható a tünetek intenzitásának függvényében (0- alacsony, 3- magas intenzitás) (Beck et al., 1961; Beck et al., 1988).

6.5.5. Fagerström teszt

A Fagerström nikotinfüggőségi teszt egy önkitöltős teszt, ami a dohányosok nikotinfüggőségének mértékét értékeli. Hat kérdésből áll, amelyek a dohányzás gyakoriságára, a nap első cigarettájának időpontjára és a megvonási tünetekre vonatkoznak, az így kapott pontszám pedig a függőség súlyosságát jelzi (Heatherton et al., 1991).

6.6. Gépi tanulás

Vizsgálataink gépi tanulási szakaszában arra kerestük a választ, hogy tekinthető-e közös etiopatogenetikai tényezőnek a mezokortiko-limbikus rendszer rendellenes működése azon kórképekből kiindulva, melyek kapcsán e rendszer kóros működésére vonatkozóan elérhetőek irodalmi adatok, valamint szerepeltek a Thomson Reuter's IntegritySM és MetabaseTM adatbázisaiban. A vizsgálathoz, az alábbi kórképek képezték a kiindulási pontot: Alzheimer kór, anorexia nervosa, bulimia, szorongásos zavar, depresszió, mánia, kényszerbetegség, Parkinson kór, patológiás szerencsejáték zavar, fóbiás zavarok, poszttraumás stressz zavar és schizofrénia (a továbbiakban, mint mezokortiko-limbikus kórképek (MKL kórképek)). A mentális zavarok körének meghatározása után hálózat- és útvonal-alapú algoritmusok alkalmazásával, tudás- és statisztikai dedukció eszközével élvesegítségével, a kórképek és jellegzetes target fehérjék közti kapcsolatok kerültek feltárára. Az IntegritySM (<http://integrity.thomson-pharma.com>, egy nem nyilvános adatbázis), 400 000 vegyülettel kapcsolatosan tartalmaz biológiai, kémiai és farmakológiai információt. Az adatbázis ezen vegyületek kapcsán tartalmazza a molekuláris célpontot, az alkalmazás indikációját, a klinikai fejlesztés fázisát. Minden, a vizsgálatban szereplő kórkép esetén meghatározásra kerültek az Entrez-Gene – gyógyszer célpont asszociációk, és ezek lettek a valódi pozitív targetek a későbbi predikciók során. Azon targetek szolgáltak pozitív kontrollként, melyek legalább két MKL kórkép kapcsán pozitív célpontként lettek azonosítva. Összesen 137 gyógyszercélpont került azonosításra a meghatározott MKL kórképek kapcsán az IntegritySM adatbázisból.

A MetaBase™ egy átfogó, manuálisan gondozott adatbázis, amely nem érhető el nyilvánosan elérhető (Bessarabova et al., 2012). Az adatbázis egyedileg annotált fehérje-interakciókat és biológiai útvonalakat tartalmaz, melyben minden molekulát hálózati objektumként tárolnak, és funkcionális leírással látnak el (például receptor, kináz, transzkripciós faktor stb.). A hálózati objektumok lehetnek fehérjék, fehérjekomplexek, fehérjecsaládok vagy kismolekulák, beleértve a nem kódoló RNS-eket és metabolitokat is. A MetaBase™ adatbázisban tárolt interakciók olyan fizikai interakciók, melyeket szakirodalomból manuálisan gyűjtöttek ki, majd az adatbázisban, mint egy hálózat elemei közötti fizikai kapcsolatok kerültek rögzítésre. Az adatbázis tartalmazza az interakciók jellemzését a kétirányúság (aktiváció, gátlás vagy nem meghatározott) és a hatásmechanizmus (például kötődés, foszforiláció) szempontjából. Vizsgálatunkban kizárólag azon fehérje-fehérje interakciók lettek figyelembe véve, melyek direkt mechanizmus ismert, tehát a vizsgált mechanizmusok közé tartozott a kötődés, versengés, transzformáció, hasítás, katalízis, transzport, receptor-kötődés, transzportkatalízis és kovalens módosítások (például foszforiláció, defoszforiláció, ubiquitináció, deubiquitináció, sumoiláció, desumoiláció, neddiláció, deneddiláció stb.). Az indirekt mechanizmusokat, mint például a génexpresszió befolyásolása, nem került figyelembevételre.

Ezen túlmenően a MetaBase™ úgynevezett, lineáris útvonalakról is tárol információkat, amelyek a receptor aktivációjától a sejtes válaszig tartó jelátviteli kaszkádokat ábrázolják, illetve olyan útvonaltérképek, amelyek egy adott biológiai kontextusban mutatják be az útvonalakat. Az útvonaltérképek több lineáris útvonal komponenseit is tartalmazhatják, amelyek között kölcsönhatások és szabályozó visszacsatolások is jelen vannak. A standard útvonaltérképek a normál jelátviteli folyamatokat rögzítik, míg a betegséggel összefüggő térképek olyan jelátviteli eseményeket ábrázolnak, amelyek egy adott betegség vagy rendellenesség szempontjából relevánsak, például a fehérjefunkciók megváltozása miatt új vagy módosult/hiányzó fehérje-interakciók jelennek meg a normál útvonalhoz képest. Vizsgálatunkhoz 700 standard és 600 betegségspecifikus útvonaltérkép került felhasználásra a MetaBase™ adatbázisból.

Annak megállapítására, hogy az mezokortiko-limbikus rendszer zavarával ismertén kapcsolódó mentális zavarok esetében létezik-e közös molekuláris hálózati mag, a kiindulási MKL zavarok azonosított fehérje célpontjai gépi tanulás segítségével priorizálásra kerültek. A potenciális célpontok az ismeretalapú, hálózatalapú és betegség-hasonlóságon alapuló megközelítésekkel kerültek kiválasztásra. Az egyes módszerek különböző pontszámokat rendeltek minden, az emberi genom által kódolt fehérjéhez, majd a gépi tanulás segítségével ezeket a pontszámokat

egy végső értékké integrálták. Az integráció során a különböző értékeket megfelelő súlyozással kombinálták, és a súlyokat iteratíván határozták meg olyan célpontok alapján, amelyek már ismertén kapcsolódnak a vizsgált kórképekhez.

6.6.1. Tudásalapú módszerek

Egy adott fehérje MKL kórképek kialakulásában játszott szerepének feltárása érdekében tudásalapú megközelítéseket alkalmaztunk, melyek az adott fehérjével kapcsolatos meglévő ismeretek értékelték a fehérje az összefüggéseit az érintett útvonalakkal, molekuláris kölcsönhatásokkal és biomarkerekkel, az IntegritySM és MetaBaseTM adatbázisokban elérhető információk alapján. Összesen öt tudásalapú módszert került alkalmazásra a következők szerint. Először, a két adatbázis alapján azonosításra kerültek a vizsgálat körét képző mentális zavarok ismert biomarkerei. Minden egyes indikáció esetében a fehérjék 1 vagy 0 pontot kaptak attól függően, hogy biomarkerként szerepeltek-e vagy sem. Ezt követően a MetaBaseTM útvonaltérképeit felhasználva, azonosításra kerültek azok a fehérjéket, amelyek kölcsönhatásba lépnek a MKL kórképekben ismertén érintett célfehérjével. Azonosítottuk ezeknek a fehérjéknek az egy lépésnyi közvetlen szomszédait, majd teszteltük, hogy mutatnak-e gazdagodást az adott kórkép ismert biomarkereiben. Minden egyes fehérjéhez hozzárendelésre került egy log-transzformált gazdagodási p-értékből származtatott pontszám. Harmadszor, felhasználva a MetaBaseTM útvonal-térképeit azonosításra kerültek a biomarkerek által jelentősen gazdagított jelátviteli útvonalak, és majd megvizsgáltuk, hogy ezek fehérjei potenciálisan terápiás célpontok-e. Minden útvonal tekintetében megvizsgálásra került a kórképek biomarkereinek gazdagodása szempontjából, és az egyes útvonalakhoz egy $-\log(p\text{-érték})$ pontszámot lett hozzárendelve. Ezt követően az egyes útvonalak pontszámai fehérje pontszámokká lettek alakítva, úgy, hogy minden egyes fehérjéhez össze lett adva az adott fehérje által érintett összes releváns útvonalhoz tartozó pontszám. A negyedik megközelítés a MetaMiner konzorcium által kifejezetten a biológiai folyamatokra vagy betegségekre létrehozott útvonalakat elemezte. E megközelítés során olyan útvonalakat vizsgáltak, amelyek vagy a központi idegrendszer betegségeihez, vagy rendellenességekhez kapcsolódnak (pl. „neurofiziológiai folyamatok”, „depressziós zavar”, „mentális zavarok”, „Parkinson-kór”), vagy valamilyen általános biológiai funkcióhoz tartozik (pl. „szénhidrát-anyagcsere”, „energia-anyagcsere” stb.). Ebben a megközelítésben a potenciális target fehérje pontszámát úgy

számítottuk ki, hogy megszámoltuk, hány ilyen útvonalon szerepelt az adott fehérje. Végül, lineáris útvonal-elemzést történt, potenciális új célpontok azonosítására a MetaBase™ adatbázis alkalmazásával. Egy fehérje akkor lett potenciális célpontként megjelölve, ha jelen volt olyan lineáris útvonalon, amely a vizsgált kórképek biomarkereit tartalmazták (e tekinteten lineáris útvonalnak számított az, ha egy ligand–membrán receptor kölcsönhatással kezdődött és egy transzkripciós faktorral ér véget). Egy adott fehérje pontszáma úgy került meghatározásra, hogy el lett osztva azon lineáris útvonalak száma, amelyek tartalmazták az adott fehérjét és legalább egy ismert biomarkert, a fehérjét tartalmazó összes lineáris útvonal számával.

6.6.2. Hálózat-alapú módszerek

A tudásalapú módszerek mellett, hálózatalapú megközelítéseket alkalmaztunk új fehérje-kórkép összefüggések előrejelzésére. A hálózatalapú megközelítés során a fehérjék interaktomban betöltött topológiai pozíciójának vizsgálatán alapult, figyelembe véve az adott kórképek ismert biomarkereit. Négy különböző hálózati algoritmust került alkalmazásra a célpontok topológiai tulajdonságainak megragadására: hálózati terjedés, véletlen bolyongás, összekapcsoltság és szomszédsági pontozás. Ezek a módszerek a fehérjéket a MetaBase™ hálózatban az alapján értékelték, hogy topológiailag milyen erősen kapcsolódnak a vizsgált betegségek biomarkereihez. A hálózati terjedés egy globális módszer, amelyet korábbi kutatásokban leírtak (Vanunu et al., 2010). A hálózati terjedés kiindulási pontjai az MKL kórképek előre meghatározott biomarkerei voltak. A hálózat szerkezetéből adódó esetleges torzítások kiküszöbölésére a számítások során figyelembe lett véve a csomópontok fokszáma, és kapcsolatokat a szomszédos csomópontok fokszáma alapján is súlyozásra kerültek. A második hálózat-alapú módszer, a véletlen bolyongás módszere volt, egy globális módszer, amely az egész hálózat topológiáján alapulva, az iterációk során egy véletlenszerűen kiválasztott szomszédhoz való átmenet definiálásával azonosít potenciálisan új targeteket (Köhler et al., 2008). A véletlen bolyongások kiindulási pontjai az MCL rendellenességek ismert biomarkerei voltak. Minden iteráció során a bolyongók egyenlő valószínűséggel léptek át egy szomszédos csomópontra, de visszatérhettek kiindulási pontjaikhoz is (véletlen bolyongás újraindítással). Minden iterációban a csomópontokhoz egy valószínűségi pontszám lett hozzárendelve rendelve, amely azt tükrözte, hogy a véletlen bolyongó milyen eséllyel látogatja meg az adott csomópontot. Amikor a valószínűségi pontszámok elérték az egyensúlyt, a bolyongás leállt. Harmadikként, az összekapcsoltság módszerével dolgoztunk. Ez egy lokális

módszer, amely a célpontok prioritási sorrendjét a kiindulási pontokkal való teljes kapcsolódásuk alapján állapítja meg (Hsu et al., 2011). A módszer figyelembe veszi két gén közvetlen kapcsolatát, valamint azokat a szomszédos géneket, amelyeken a két gén közösen osztozik. Minden gén pontszámot kapott az összekapcsoltság alapján (a hálózati topológia által okozott torzításokat korrigálása végett, a pontszámok korrigálva lettek a csomópontok fokszámával). Az egyes hálózati csomópontok végső pontszámát a kiindulási csomópontokhoz való összekapcsoltságuk átlagos értéke adta meg. Végezetül a szomszédsági pontozás – egy lokális hálózati módszer – segítségével kerültek potenciális új targeteg azonosítása. A módszer kizárólag a betegség biomarkereinek közvetlen szomszédságát veszi figyelembe (Nitsch et al., 2010).

6.6.3. Betegség-hasonlóság vizsgálatok

Abból a felvetésből kiindulva, hogy azon kórképek, melyek közös molekuláris patológiai útvonalakon osztoznak, potenciálisan feltárhatnak új, eddig nem azonosított biomarkereket, megvizsgáltunk 15 olyan kórképet, melyek nem tartoznak a vizsgálat elején meghatározott MKL kórképek közé, azonban valamilyen szempontból hasonlítanak azokhoz. A betegség-hasonlóság meghatározásához elemzésre kerültek a közös biomarkerek, majd hipergeometrikus teszt segítségével meghatározásra került a betegség-hasonlóság mérőszáma $-\log_{10}(P)$.

A hasonlóság alapján kiválasztott 15, a MKL kórképek csoportjára legjobban hasonló betegségek és tünetek az alábbiak voltak: pszichózis, memóriazavar, alvászavar, vaszkuláris demencia, pánikbetegség, alkoholizmus, gerincvelő-sérülés, enyhe kognitív károsodás, veseelégtelenség, stroke, traumás agysérülés, érelmeszesedés, iszkémiás stroke, obstruktív alvási apnoe és neurodegeneráció. A hasonló betegség/tünet és kiinduláskor meghatározott MKL zavaroknak legalább 3 közös célpontot kellett tartalmaznia.

6.6.4. Az eredmények integrálása

Az egymással komplementer módszerek által adott pontszámokat az optimális eredmény érdekében gépi tanulás segítségével integráltuk – nagyobb súlyt adva az informatívabb, és kisebb súlyt a kevésbé informatív módszerek által előállított pontszámoknak. A súlyok a már ismert célpontokat tartalmazó modell betanításával kerültek meghatározásra, melyet az így

tanult szabályt alkalmazásával alkalmaztunk az összes fehérje priorizálására a MKL kórképek szempontjából való relevancia szerint.

A gépi tanítás pozitív kontrolljai azon célpontok lehettek, amelyek legalább két MKL kórképhez kapcsolódtak. A gépi tanulási modell a parciális legkisebb négyzetek (PLS) regressziós algoritmus szerint dolgozott. A PLS osztályozók tanításához a caret csomag predict függvényét használtuk (Kuhn et al., 2008). Az elemzés kiegyensúlyozott (rétegzett) beágyazott keresztvalidációval történt. A keresztvalidáció belső ciklusában rekurzív jellemzőkiválasztási módszert került alkalmazásra, míg a külső ciklusban a belső ciklus optimalizált jellemzőhalmazán tanított osztályozók teljesítményét teszteltük. Mind a belső, mind a külső ciklus ötös keresztvalidációból állt. Negatív kontrollok véletlenszerűen kerültek kiválasztásra az összes olyan célpont közül, amelyek nem voltak pozitív kontrollok. A negatív kontrollok minden egyes külső keresztvalidációs ciklusban függetlenül kerültek meghatározásra, így a véletlenszerű kiválasztás hatása kiegyenlítődött. A negatív kontrollok száma a pozitív kontrollok számának tízszerese volt. A teljes keresztvalidációs folyamat – a minták külső szinteken való felosztásától a fehérje-integrációs pontszámokig – tízszer került megismétlésre. A célpontok PLS-pontszámai minden ismétlés során genom-szintű rangsorra lettek átalakítva, majd ezek átlaga adta a végső célpont-rangsorolást.

A belső keresztvalidáció során rekurzív jellemzőkiválasztást is végeztünk, és értékeltük a modell teljesítményét. A predikciós hiba változását a modell építéséhez használt jellemzők számának függvényében vizsgáltuk, a legkevésbé informatív jellemzőket egyenként eltávolítva. A végső modellhez azt a jellemzőszámot választottuk, amelynél a predikciós hiba a legalacsonyabb volt. Az attribútumválasztás ötvenszer ismétlődött (10 ismétlés $\times$ 5 külső validációs ciklus). Minden jellemző esetében rögzítésre került, hogy hányszor került be a végső modellbe (0–50 közötti értékkel), amely az adott jellemző, a modellezési folyamatban betöltött relatív fontosságát mutatta be. A végső modell teljesítménye vevő működési karakterisztika (ROC) görbével jellemeztük, a teljesítmény értékelésére a görbe alatti terület meghatározását alkalmaztuk.

6.7. Statisztikai elemzések

A folytonos változók normalitását a Shapiro-Wilk teszt segítségével vizsgáltuk. Normál elosztás esetén, amennyiben két csoportot hasonlítottunk össze, Student t-tesztet végeztünk,

három csoport esetén pedig varianciaanalízis segítségével hasonlítottuk össze a csoportokat. A gyakoriságokat Pearson χ^2 próbával hasonlítottuk össze. Amennyiben az eloszlás nem volt normális, a Kruskal-Wallis tesztet vagy Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. A normális eloszlást mutató paraméterek átlag $\pm$ standard deviáció, a nem normális eloszlású paraméterek medián (interkvartilis tartomány), míg a gyakorisági paraméterek x/y formátumban kerültek interpretálásra.

Két, normális eloszlást mutató folytonos változó közötti kapcsolat feltárására Pearson korrelációt végeztünk. Nem normális eloszlás esetén Spearman-féle rangkorreláció-elemzés történt. A folytonos változóval jellemezhető jelenségek zavaróhatásokra korrigált vizsgálata érdekében többszörös lineáris regressziót végeztünk, mely első lépésében meghatároztuk a kimeneteli változó lehetséges determinánsainak körét (ideértve a vizsgálni kívánt független változót, az életkort, a nemet, és a további zavaró hatást eredményező paramétereket). Ezt követően megtörtént a folytonos változók normalitásvizsgálata. Amennyiben egy folytonos változó nem mutatott normális eloszlást, megfelelő transzformáció segítségével normális eloszlású transzformátumát képeztük (log transzformáció, inverz, négyzetgyök, stb). Amennyiben transzformációval sem sikerült megfelelő illeszkedést biztosítani, a változót kategorikus változóként vittük be a modellbe. A regresszióanalízis első lépéseként egyszerű lineáris regressziót végeztünk a fenti paraméterekkel. Ezt követően a minden szignifikáns tényezőt, továbbá az életkort és a nemet többszörös lineáris regressziós modellbe vontunk be annak érdekében, hogy kvantifikáljuk a kimeneteli változó és a vizsgált független változó közti kapcsolatot. A változókat egyszerre vittük be a modellbe, majd ezt követően egyenként eltávolítottuk azon nem szignifikáns paramétereket, melyek nem járultak hozzá a modellhez. Az eredményt a regressziós koefficiensekkel és ezek 95%-os konfidencia intervallumával jellemeztük. A modell illeszkedését a Ramsey tesztel jellemeztük, a heteroszkedaszticitást pedig a Breusch-Pagan tesztel vagy a Cook-Weisberg tesztel vizsgáltuk. A regressziós modellek illesztését helyileg súlyozott szórásgörbe simítással (LOWESS) vizualizáltuk. Lehetséges interakciók vizsgálata végett a korreláció elemzést, továbbá a többszörös lineáris regressziót elvégeztük az adatok rétegzését követően is. A rétegző változót a vizsgálni kívánt kérdés határozta meg.

A logisztikus regresszió során exploratív logisztikus regressziót végeztünk az irodalomfeldolgozás során azonosított tényezőkkel és a hagyományos demográfiai változókkal (nem és életkor). A kiindulási többszörös logisztikus regressziós modell tartalmazta a demográfiai változókat és azon a priori azonosított változókat melyek egyszerű logisztikus

regresszióval szignifikánsnak bizonyultak (esélyhányados szignifikancia szintje $<0,05$). Amennyiben egy változó esetén sok volt a hiányzó érték (>100) a hiányzó értékeket indikátor kódoltuk. Az összes változó egyszerre került bele a többszörös modellbe, majd a demográfiai változókat kivéve eltávoítottuk azokat, melyek nem járultak hozzá szignifikánsan a modellhez. A végső többszörös modell illeszkedését a Hosmer–Lemeshow teszttel vizsgáltuk, a modellt $p > 0,05$ érték esetén tekintettük szignifikánsnak.

A túlélési elemzések során a betegeket a felvételnél mért vércukorszintjük szerint kvartilisekre bontva vizsgáltuk. A mintát bontottuk továbbá a diabetes mellitus jelenléte szerint is. Ennek megfelelően mind a cukorbeteg, mind a nem cukorbeteg körében elvégeztük a Kaplan–Meier elemzést a felvételnél mért vércukorszintek négy kvartilisének összehasonlításával. A túlélési görbék közti eltérés szignifikanciáját log-rang statisztikával jellemeztük.

Cox arányos kockázati modell esetén exploratív Cox regressziót végeztünk az irodalomfeldolgozás során azonosított releváns tényezőkkel és a hagyományos demográfiai változókkal (nem és életkor). A kiindulási többszörös Cox regressziós modell tartalmazta a demográfiai változókat és azon *a priori* azonosított változókat melyek egyszerű Cox regresszióval szignifikánsnak bizonyultak (esélyhányados szignifikancia szintje $<0,05$). Az utánkövetés során elvesztett betegeket cenzoráltuk. Az összes szignifikáns változó belekerült a kiindulási többszörös modellbe, majd a nemet és az életkort kivéve eltávoítottuk azokat, melyek nem járultak szignifikánsan hozzá a modellhez (valószínűségi hányados $p > 0,05$, jelezve, hogy a két modell közt nincs szignifikáns eltérés). A végső modellt rétegeztük továbbá a diabetes mellitus jelenléte és hiánya szerint is. A végső modell esetén az arányos kockázat meglétét a Schoenfeld teszttel vizsgáltuk.

Az egy nukleotid polimorfizmus vizsgálatok során meghatározásra került a Hardy–Weinberg egyensúly az alábbi egyenlet szerint: $p^2 + 2rp + r^2 = 1$ (a p és r allélfrekvenciákat jelöl). Az rs4680 COMT gén esetén a teljes mintára nézve, míg az rs2235186 MAO-A gén esetén a nőkre vonatkozva vizsgáltuk az egyensúly fennállását (Mayo, 2008). Egyszerű és többszörös logisztikus regressziót végeztünk a dohányzásról való leszokás eredményességének vizsgálatára. A modellezés során vizsgáltuk az egy nukleotid polimorfizmusok hatását lehetséges domináns, recesszív és kodomináns öröklésmentet feltételezve. Domináns öröklésmentet esetén a heterozigótákban a feltételeztük, hogy a COMT magas aktivitású fenotípusának van jelen, mely a G/G genotípusra jellemző, ezért a G/G és G/A genotípusok kerültek összehasonlításra az A/A genotípussal. Ezzel szemben a recesszív öröklésmentet feltételezésekor a heterozigótákat a COMT alacsony aktivitású fenotípusának tekintettük, így a

G/A és A/A genotípusok alkottak egy csoportot. Tekintve, hogy egyes tanulmányok az rs4680 gén polimorfizmusa kapcsán kodomináns (Weinshilboum et al., 1999), míg mások domináns vagy recesszív öröklésmenetről számoltak be (Colilla et al., 2005; Omidvar et al., 2009), ezen gén esetén megvizsgálásra került mind a három öröklésmenet potenciális hatása. Ezzel szemben az rs2235186 polimorfizmus esetében kimutatták, hogy a heterozigóták MAO-A aktivitása intermediér szintű, míg azok a nők, akik homozigóták a két 2A (minor) alléllre, illetve azok a férfiak, akik hemizigóták egy A minor allélre, 75%-kal alacsonyabb enzimaktivitást mutatnak. Ezért ebben az esetben additív (kodomináns) öröklésmenet szerint végeztük el a vizsgálatot (Tiwari et al., 2013).

A statisztikai elemzéseket a Stata 8.2-15.0 (Stata Corporation) szoftverrel végeztük.

7. Eredmények

7.1. A vascularis betegségek manifesztációját befolyásoló komorbid állapotok

7.1.1. Az ischaemiás prekondicionálás jelentősége a vascularis betegségek lefolyásában

A vizsgálati populáció általános jellemzése

A korábban elszenvedett TIA esetleges védőhatásának vizsgálatát a Debreceni Akut Stroke Adatbázisban vizsgálataink idején szereplő összes ischaemiás stroke-os beteg adatainak elemzésével végeztük. A regiszterben szereplő betegek adatainak elemzésekor kizártuk az átmeneti keringészavar miatt, illetve a CT vizsgálattal igazolt subarachnoideális vagy intracerebrális vérzés miatt kezelt beteget (rendre 332, 475 és 71 beteg). Minden ischaemiás stroke miatt kezelt beteg adatait elemeztük, függetlenül a stroke felvételtől súlyosságától. Három beteg esetén nem állt rendelkezésre adat a stroke típusával kapcsolatban, így ezek a betegek is kimaradtak a további elemzésekből.

Az elemzésbe bevont 2874 beteg közül 2006 betegnek nem volt korábbi ischaemiás zavara (ez élete első stroke-ja volt), 673-nak stroke-ja és 195-nek TIA-ja volt korábban (itt azok a betegek is bekerültek az elemzésbe, akiknek nem volt CT vizsgálata, de klinikailag ischaemiás stroke volt a diagnózisuk). A korábban TIA-n átesett betegek esetén szignifikánsan magasabb volt a Mathew skálán elért pontszám, azaz enyhébbek voltak a stroke tünetei (rendre $70,60 \pm 17,84$ pont; $64,66 \pm 20,69$ pont; $75,13 \pm 16,38$ pont, az élete első stroke-ja, a korábban TIA-n átesett és a korábban stroke-on átesett csoportok Mathew skála pontszáma ($p < 0,001$)) (2. táblázat).

A kórházi halálozást vizsgálva azt találtuk, hogy a korábban TIA-n átesett betegek körében szignifikánsan alacsonyabb a kórházi halálozás, mint a korábban stroke-on átesett betegek, illetve korábbi ischaemiás keringészavart nem elszenvedő betegek körében ($p < 0,001$) (3. táblázat).

A kórházi halálozás és a korábbi ischaemiás epizódok kapcsolatának elemzése

A kórházi halálozás nem korrigált esélyhányadosa a TIA-n átesett betegek vizsgálatakor 0,54 (95%-os konfidencia intervallum (KI), 0,31 - 0,93; $p = 0,026$) volt míg a korábbi stroke-on átesett

zsugajudit_309_25

betegek esetén 1,708 (95% KI, 1,37 - 2,15; $p < 0,001$) volt. A további egyszerű modelleket a 4. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: A Debreceni Akut Stroke Adatbázisban szereplő, ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek alapadatainak összehasonlítása a korábbi ischaemiás keringészavar függvényében (élete első stroke-ja vs. korábban TIA-n vagy stroke-on átesett). A folytonos változók varianciája egyenlő volt, így az összehasonlítások egyutas varianciaanalízissel történtek. ICA: arteria carotis interna, NS: nem szignifikáns, TIA: tranziens ischaemiás attack

Jellemző	Élete első stroke-ja (n=2006)	Korábban stroke-on átesett (n=673)	Korábban TIA-n átesett (n=195)	p
Kórházi halálozás: meghalt (%)	13,36	20,95	7,69	<0,001
Életkor években	67,70±13,06	69,87±11,15	68,02±12,43	0,006
% férfi	51,30	57,21	55,90	0,020
Rizikófaktorok (%)				
Diabetes mellitus	15,85	17,53	16,41	NS
Kezelt artériás hypertonia	41,08	57,36	50,77	<0,001
Kezeletlen artériás hypertonia	15,05	11,89	16,92	
Perifériás verőérbetegség	14,21	16,07	11,79	NS
Pitvarfibrillatio	11,43	16,20	18,56	<0,001
Az ICA állapota (%)				<0,001
Eltérés nélküli	7,16	4,09	6,40	
Intimasclerosis	62,74	57,99	56,40	
Stenosis	15,11	17,66	14,53	
Occlusio	6,01	12,27	5,81	
Egyéb eltérés	8,99	7,99	16,36	
Dohányzás (%)				NS
Nem dohányzik	67,51	71,67	74,53	
1-10 cigaretta/nap	10,75	10,63	9,94	
11-20 cigaretta/nap	13,22	10,83	10,56	
21-40 cigaretta/nap	6,67	5,63	2,48	
>40 cigaretta/nap	1,85	1,25	2,48	
Felvételkor mért paraméterek				
Mathew skála pontszám	70,60±17,84	64,66±20,69	75,13±16,38	<0,001
Szisztolés vérnyomás Hgmm	156,29±25,89	155,08±27,06	155,69±25,76	NS
Diasztolés vérnyomás Hgmm	89,32±12,17	89,30±11,90	89,28±11,28	NS
Vércukorszint mmol/l	7,02±3,04	6,82±2,87	6,63±2,61	0,011
Szérum cholesterol szint mmol/l	6,09±1,36	5,88±1,33	5,85±1,24	NS
Szérum triglyceride szint mmol/l	1,76±1,26	1,67±1,01	1,64±0,82	<0,001

zsugajudit_309_25

3. táblázat: A kórházi halálozás a korábban elszenvedett ischaemiás keringészavarok függvényében.
TIA: tranziens ischaemiás attack

Kórházi halálozás	Élete első stroke-ja	Korábban stroke-on átesett	Korábban TIA-n átesett	p
Elhalálozott n (%)	268 (13,36)	141 (20,95)	15 (7,69)	<0,001
Túlélt n (%)	1738 (86,64)	532 (79,05)	180 (92,31)	

4. táblázat: A kórházi halálozással összefüggő tényezők vizsgálata egyszerű logisztikus regresszióval.
EH: esélyhányados; 95% KI: 95% konfidencia intervallum; TIA: tranziens ischaemiás attack; ICA: a. carotis interna

Jellemző	EH			95% KI	p
		also határ	felső határ		
Korábban stroke-on átesett	1,72	1,37	2,15		<0,001
Korábban TIA-n átesett	0,54	0,31	0,93		0,026
Életkor években	1,045	1,035	1,055		<0,001
Férfi nem	0,99	0,81	1,22		0,942
Rizikófaktorok					
Diabetes mellitus	1,33	1,02	1,73		0,034
Kezelt artériás hypertonia	1,14	0,91	1,42		0,243
Kezeletlen artériás hypertonia	0,58	0,40	0,84		0,004
Perifériás verőérbetegség	1,11	0,84	1,48		0,479
Pitvarfibrillatio	2,02	1,55	2,63		<0,001
ICA status					<0,001
Intimasclerosis	1,36	0,65	2,85		0,411
Stenosis	2,68	1,24	5,80		0,012
Occlusio	5,49	2,49	12,12		<0,001
Smoking status					0,13
1-10 cigaretta/nap	0,93	0,61	1,42		0,753
11-20 cigaretta/nap	0,72	0,48	1,11		0,134
21-40 cigaretta/nap	0,73	0,41	1,32		0,304
>40 cigaretta/nap	2,06	0,97	4,40		0,061
Felvételkori paraméterek					
Mathew skála pontszám	0,92	0,91	0,93		<0,001
Szisztolés vérnyomás Hgmm	1,00	0,99	1,00		0,78
Diasztolés vérnyomás Hgmm	0,99	0,98	1,00		0,519
Vércukorszint mmol/l	1,13	1,09	1,16		<0,001
Szérum cholesterol szint mmol/l	0,84	0,75	0,94		0,002
Szérum triglyceride szint mmol/l	0,71	0,58	0,87		1,001

A kórházi halálozás korrigált esélyhányadosa gyakorlatilag változatlan maradt, 0,53 (95% KI, 0,29 - 0,98; p=0,041) volt a TIA-n átesett betegek körében, míg valamelyest csökkent és

zsugajudit_309_25

elvesztette szignifikanciáját a korábban stroke-on átesettek esetén 1,26 (95% KI, 0,95 - 1,67; $p=0,104$). A végső összetett modell a Hosmer-Lemeshow teszt alapján szignifikáns volt ($p=0,328$) (5. táblázat).

A végső modell értelmében elmondható, hogy az idősebb kor és a férfi nem egyaránt növeli a kórházi halálozás esélyét. Megállapítható továbbá, hogy a vércukorszint 1 mmol/l-re történő emelkedése esetén az esélyhányados 1,42 szorosára nő (95% KI, 1,29 - 1,55; $p<0,001$). Továbbá eredményeink felvetik, hogy az embolizatio talaján kialakuló stroke kimenetele kedvezőtlenebb, mint a nagyér elzáródás miatt kialakuló stroke-é.

5. táblázat: A kórházi halálozással összefüggő tényezők vizsgálata többszörös logisztikus regresszióval. EH: esélyhányados; 95% KI: 95% konfidencia intervallum; TIA: tranzienis ischaemiás attack; §: a Hosmer-Lemeshow teszt eredménye

Jellemző	EH	95% KI		p
		alsó határ	felső határ	
				0,382 §
Korábban TIA-n átesett	0,53	0,29	0,97	0,041
Korábban stroke-on átesett	1,26	0,95	1,67	0,104
Életkor években	1,103	1,019	1,044	<0,001
Férfi nem	1,37	1,05	1,78	0,02
Atrial fibrillation	1,44	1,04	2,00	0,03
Kezelt artériás hypertonia	1,05	0,80	1,38	0,71
Kezeletlen artériás hypertonia	0,57	0,37	0,89	0,013
Intimasclerosis	0,20	0,048	0,79	0,022
Stenosis	0,18	0,054	0,62	0,006
Occlusio	0,33	0,096	1,14	0,081
1-10 cigaretta/nap	1,13	0,69	1,84	0,62
11-20 cigaretta/nap	1,09	0,66	1,82	0,728
21-40 cigaretta/nap	1,00	0,50	2,00	0,985
>40 cigaretta/nap	2,14	0,79	5,80	0,132
Vércukorszint mmol/l	1,42	1,29	1,56	<0,001
Szérum triglyceride szint mmol/l	0,75	0,60	0,94	0,011

7.1.2. A diabetes mellitus jelentősége a vascularis betegségek lefolyásában

A vizsgálati populáció általános jellemzése

Az adatbázisban szereplő 3755 akut stroke-os beteg közül kizártuk a TIA (332 beteg) valamint a CT-vel igazolt cerebrális vérzés, illetve subarachnoidális vérzés (rendre 475 és 71 beteg) miatt felvett betegek adatait. A fennmaradó 2874 beteg közül 2772 beteg esetén állt rendelkezésre a felvételtkor vércukorszint, és közülük 2496 betegnek támasztotta alá az ischaemiás stroke

diagnózisát CT vizsgálat. Ezen 2496 beteg adatait elemeztük a továbbiakban. A vércukorszint kvartiliseket a teljes vizsgálati populációban, valamint a cukorbeteg és a nem cukorbeteg körében a 6. táblázat mutatja be, míg a főbb betegadatokat az egyes vércukorszint kvartilisekben a 7. ábra részletezi.

6. táblázat: A vércukorszint kvartilisek a teljes vizsgálati populációban és annak két rétegében. Q1, Q2, Q3, és Q4 rendre az 1., 2., 3. és 4. kvartilist jelzik

Vércukorszint (mmol/l)	Q1	Q2	Q3	Q4
Teljes populáció	< 5,2 (n=664)	5,201 -6,1 (n=618)	6,101-7,5 (n=597)	≥ 7,501 (n=617)
Nem cukorbeteg réteg	< 5,1 (n=631)	5,1 -5,8 (n=583)	5,8-6,9 (n=529)	≥ 6,9 (n=334)
Cukorbeteg réteg	< 7,0 (n=33)	7,0 -9,6 (n=35)	9,6-12,6 (n=68)	≥ 12,6 (n=283)

A legmagasabb vércukorszint kvartilisbe tartozó betegek idősebbek voltak ($p<0,001$), nagyobb valószínűséggel voltak hypertóniások ($p<0,001$), magasabb volt körükben a pitvarfibrilláció ($p=0,003$) és a dohányzás ($p<0,001$) előfordulási gyakorisága. Más felvételnél észlelt vizsgálati paramétereik is kedvezőtlenebbek voltak, így alacsonyabb volt a Mathew skálán elért pontszámuk ($p<0,0001$), magasabb volt a szisztolés ($p<0,0001$) és diasztolés ($p=0,0025$) vérnyomásuk, magasabb volt a koleszterin ($p=0,0071$) és triglicerid ($p<0,0001$) szintjük (7. táblázat).

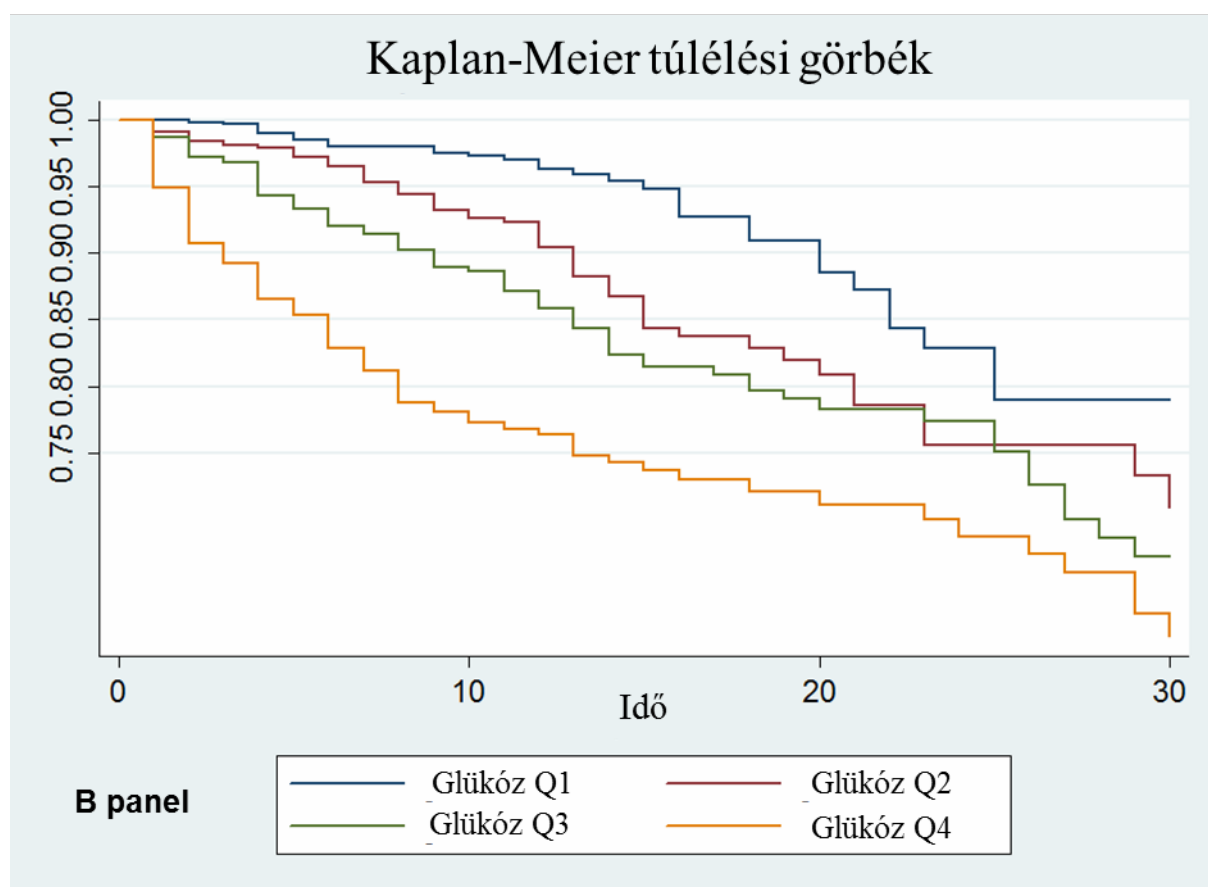
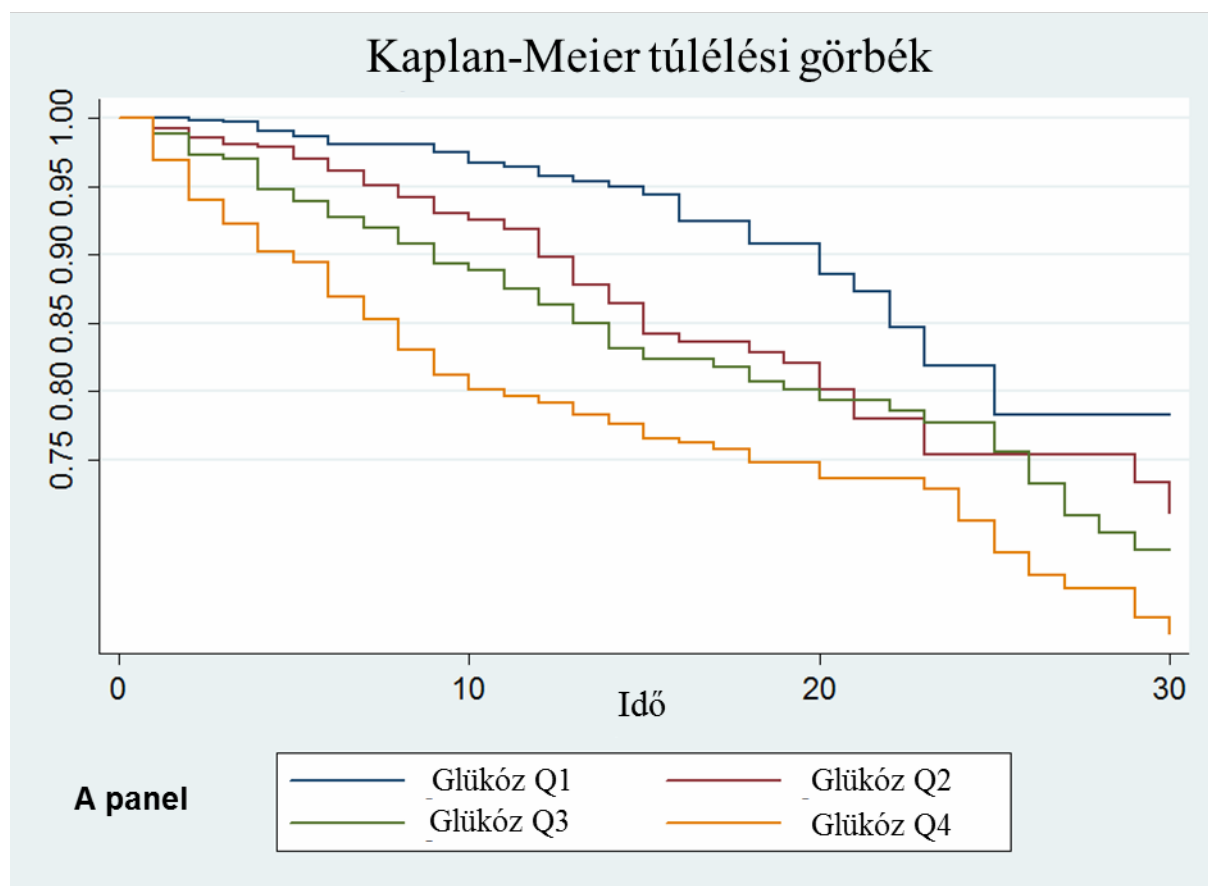
zsugajudit_309_25

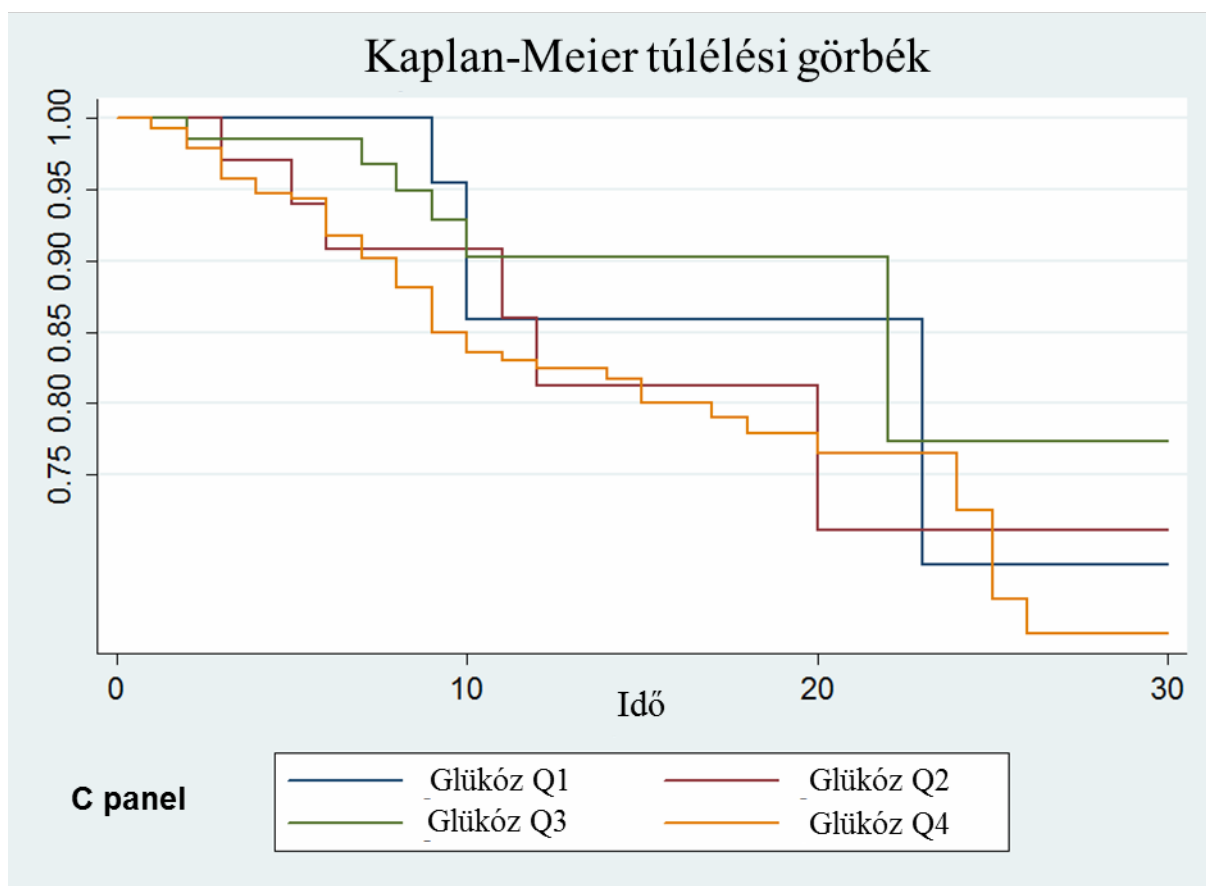
7. táblázat: A Debreceni Akut Stroke Adatbázisban szereplő, ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek alapadatai a felvételtől mért vércukorszint kvartilisek szerinti bontásban. Q1, Q2, Q3, és Q4 rendre az 1., 2., 3. és 4. kvartilist jelzik

Jellemző	glükóz Q1 ≤ 5,2 mmol/l	glükóz Q2 5,201-6,1 mmol/l	glükóz Q3 6,101-7,5 mmol/l	glükóz Q4 ≥ 7,501	p
30 napos halálozás (elhalálozott/túlélő)	38/626	71/547	95/502	146/471	<0,0001
Életkor években	65,3±13,9	68,7±12,0	69,8±12,0	69,3±11,4	<0,0001
Nem (férfi/nő)	353/311	332/286	316/281	332/285	0,987
Rizikófaktorok					
<i>Hypertonia az anamnézisben</i>					<0,0001
Kezeletlen artériás hypertonia	94	103	80	82	
Kezelt artériás hypertonia	246	259	281	347	
Nem hypertoniás	324	256	236	188	
Diabetes mellitus (igen/nem)	33/631	35/583	68/629	283/334	<0,0001
Perifériás verőérbetegség (igen/nem)	98/566	91/527	85/512	96/520	0,929
Pitvarfibrilláció (igen/nem)	66/596	78/540	90/506	102/514	0,003
Dohányzás					<0,0001
Nem dohányzik	348	323	336	358	
1-10 cigaretta/nap	71	53	48	41	
11-20 cigaretta/nap	92	66	54	44	
21-40 cigaretta/nap	29	48	26	27	
>40 cigaretta/nap	12	2	9	14	
Felvételtől mért paraméterek					
Mathew skála pontszám	73,1±15,8	69,9±17,4	66,1±19,6	63,9±21,1	<0,0001
Szisztolés vérnyomás Hgmm	151,2±26,6	157,6±24,1	157,4±27,1	160,9±27,2	<0,0001
Diasztolés vérnyomás Hgmm	88,1±12,0	89,5±10,9	89,5±12,6	90,7±12,8	0,0025
Szérum cholesterol szint mmol/l	5,9±1,2	6,0±1,3	6,0±1,4	6,2±1,5	0,0071
Szérum triglyceride szint mmol/l	1,5±0,8	1,6±0,9	1,6±0,9	2,2±1,8	<0,0001

A 18. ábrán a betegek túlélési görbéi láthatók a vércukorszint kvartilisek szerinti bontásban a teljes vizsgálati populációra, valamint külön is a nem cukorbeteg és cukorbeteg rétegben.

18. ábra: Eredeti (Stata szoftverrel kapott) Kaplan-Meier túlélési görbék a vércukor kvartilisek szerint a teljes vizsgálati populációban (A panel), a nem cukorbeteg (B panel) és a cukorbeteg (C panel) rétegben. Az x tengelyen a stroke kialakulása óta eltelt idő, az y tengelyen az életben maradt betegek aránya van feltüntetve. A túlélési görbék sorrendje fentről lefelé, Q1, Q2, Q3 és Q4 (melyek rendre az 1., 2., 3. és 4. kvartilist jelzik) az A és B panel esetén, míg a C panelnél többször kereszteződést követően Q2, Q3, Q4 és Q1.





A 30 napos halálozás és a felvételtkorai vércukorszint közti kapcsolatot elemzése Cox regresszióval

A 30 napos halálozással kapcsolatos korrigálatlan veszélyhányadosok (VH) az egyes vércukor kvartilisek tekintetében rendre a következők szerint alakultak (a 2., 3., és 4. vércukorszint kvartilisek az 1. kvartilishoz való viszonyítás során): 2,01 (95% KI, 1,36 - 2,98; $p < 0,0001$); 2,56 (95% KI, 1,75 - 3,72; $p < 0,0001$) és 3,75 (95% KI, 2,62 - 5,36; $p < 0,0001$).

A 2496 beteg adatait elemezve azt tapasztaltuk, hogy a halálozás korrigált veszélyhányadosa az egyes kvartilisekben növekszik, eszerint a VH 1,96 (95% KI, 1,07 - 3,60; $p = 0,03$), 1,56 (95% KI, 0,83 - 2,94; $p = 0,17$), és 3,04 (95% KI, 1,70 - 5,44; $p = 0,0001$) volt rendre a második, harmadik és negyedik kvartilist tekintve. A nem diabeteses betegek adatainak elemzésekor a diabetes szerint rétegzett mintában a veszélyhányados hasonló tendenciájú, azonban még kifejezettebb emelkedését észleltük az egyes kvartilisekben, míg ez a kapcsolat nem volt szignifikáns a diabeteses betegek körében.

8. táblázat: A 30 napos túléléssel kapcsolatos tényezők a végső többszörös Cox regressziós modell szerint. A teljes populáció adatai félkövérrel, a nem diabeteszes betegek adatai szokványos módon (kövérités és döntés nélkül), míg a diabeteszes betegek adatai dőlttel vannak szedve. * veszélyhányados, † 95% konfidencia intervallum, ‡ a Schoenfeld teszt eredménye, a Q2, Q3, és Q4 jelentik a 2., 3. és 4. kvartilist. A rétegzést jellemző valószínűségi hányados szignifikáns volt ($p < 0,0001$).

Jellemző	VH*	KI†		p
		alsó határ	felső határ	
a nem rétegzett modell illeszkedése				0,072‡
	1,96	1,07	3,60	0,031
vércukorszint Q2	1,92	1,02	3,60	0,042
	<i>2,05</i>	<i>0,18</i>	<i>23,6</i>	<i>0,57</i>
	1,56	0,83	2,94	0,17
vércukorszint Q3	1,62	0,84	3,11	0,151
	<i>0,64</i>	<i>0,05</i>	<i>7,36</i>	<i>0,71</i>
	3,04	1,70	5,44	<0,0001
vércukorszint Q4	3,43	1,84	6,40	<0,0001
	<i>2,00</i>	<i>0,26</i>	<i>15,44</i>	<i>0,51</i>
	1,06	1,03	1,08	<0,0001
életkor (év)	1,06	1,03	1,08	<0,0001
	<i>1,05</i>	<i>0,99</i>	<i>1,11</i>	<i>0,075</i>
	1,29	0,88	1,89	0,192
férfi nem	1,27	0,84	1,93	0,256
	<i>1,14</i>	<i>0,42</i>	<i>3,07</i>	<i>0,26</i>
	0,77	0,61	0,98	0,034
szérum triglycerid (mmol/l)	0,88	0,68	1,14	0,345
	<i>0,54</i>	<i>0,29</i>	<i>1,01</i>	<i>0,053</i>
	1,71	0,88	2,98	0,055
1-10 cigaretta/nap	1,76	0,97	3,18	0,62
	<i>1,62</i>	<i>0,34</i>	<i>7,67</i>	<i>0,54</i>
	1,46	0,76	2,80	0,26
11-20 cigaretta/nap	1,29	0,63	2,63	0,69
	<i>4,02</i>	<i>0,74</i>	<i>21,82</i>	<i>0,11</i>
	0,41	0,10	1,72	0,23
21-40 cigaretta/nap	0,46	0,11	1,92	0,29
	-	-	-	-
	1,26	0,17	9,46	0,82
>40 cigaretta/nap	2,24	0,29	17,04	0,435
	-	-	-	-
	-	-	-	-

A teljes populáción végzett további elemzések szerint a 4. vércukorszint kvartilisbe eső betegek esetén 3,04-szeres a 30 napos kórházi halálozásnak a kockázata (95% KI, 1,70 - 5,44; $p < 0,0001$). A nem cukorbeteg rétegben végzett elemzés hasonló eredményt hozott (VH 3,43 (95% KI, 1,84 - 6,40; $p < 0,0001$), azonban a veszélyhányados kevésbé volt magas a

zsugajudit_309_25

cukorbetegség körében VH 2,00 (95 % KI, 0,26 - 15,44; nem szignifikáns) (8. táblázat). Érdemes megjegyezni továbbá, hogy a 2. vércukorszint kvartilis értékei esetén, mely értékeket általában a normál tartományon belülnek tartanak (2. kvartilis 5,2 - 6,1 mmol/l) a 30 napos halálozás kockázata majdnem kétszeres VH 1,96 (95% KI, 1,07 - 3,60; $p=0.031$) volt. A diabetes mellitusban szenvedő betegek eredményeit elemezve azonban lényegesen magasabb vércukorszint esetén is alacsonyabb volt a veszély (nem szignifikáns).

7.2. A dimetilált L-arginin származékok hatása krónikus betegségek manifesztációjára

7.2.1. Az IMT és az ADMA szint kapcsolata fiatal kori carotis atherosclerosisban

A vizsgálati populáció jellemzése

A teljes vizsgálati mintában az átlagéletkor 50,7 év volt. Az életkor viszonylatában nem volt szignifikáns különbség az esetek és a kontrollok között. A nők és a férfiak azonos eloszlást mutattak, nem volt eltérés a diabetes és a szívbetegség prevenciójában, azonban a hypertonia, a dohányzás, a cardiovascularis megbetegedések és a thrombocyta aggregatio gátlók használata gyakoribb volt az atheroscleroticus betegek körében, mint a kontrollokéban (9. táblázat).

9. táblázat: A demográfiai jellegzetességek és a rizikófaktor profil az atheroscleroticus és az atherosclerosismentes egyének körében. IMT: intima media vastagság, ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

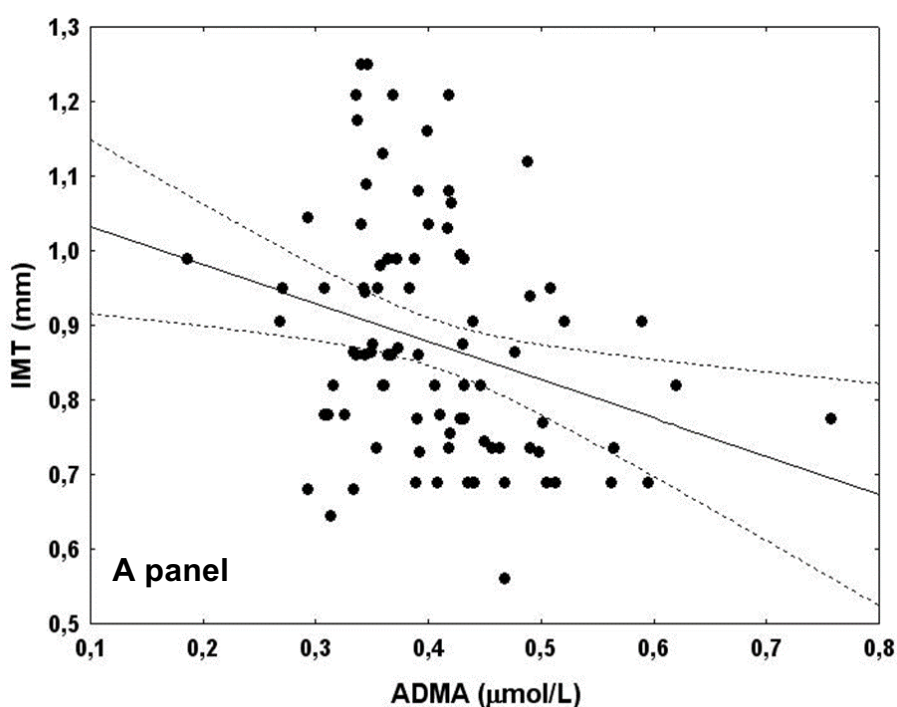
Jellemző	Atherosclerosismentes (n=30)	Atheroscleroticus (n=60)	p
Életkor (években)	50,16	50,96	0,15
Nem (férfi/nő)	15/15	36/24	0,37
Diabetes (igen/nem)	1/29	5/55	0,36
Hypertensio	12/18	43/16	0,003
Dohányzás (igen/nem)	6/24	36/24	<0,001
Szívbetegség (igen/nem)	2/28	29/31	<0,001
Thrombocyta aggregáció gátló (igen/nem)	9/21	43/17	<0,001
IMT mm	0,77±0,13	0,93±0,15	<0,001
ADMA µmol/l	0,42±0,088	0,39±0,085	0,89
SDMA µmol/l	0,37±0,096	0,34±0,12	0,08
Arginin µmol/l	85,34±15,34	90,04±14,64	0,08
Homocisztein µmol/l	11,76±4,87	13,92±4,96	0,023
Cholesterin mmol/l	5,48±0,89	5,65±1,09	0,19
Kreatinin µmol/l	82,7±13,51	91,96±103,07	0,35
Triglycerid mmol/l	1,67±0,85	2,02±1,51	0,12
LDL-C mmol/l	3,28±0,87	3,53±1,02	0,14
HDL-C mmol/l	1,39±0,357	1,3±0,44	0,82
Lp(a) mg/l	250,73±258,52	385,06±522	0,093
Fibrinogén g/l	3,09±0,52	3,74±0,86	0,001
Fvs szám G/l	6,06±1,033	7,46±1,79	0,001
CRP mg/l	2,46±1,86	7,742±20,72	0,084
Glükóz mmol/l	4,4±0,55	4,86±1,37	0,04

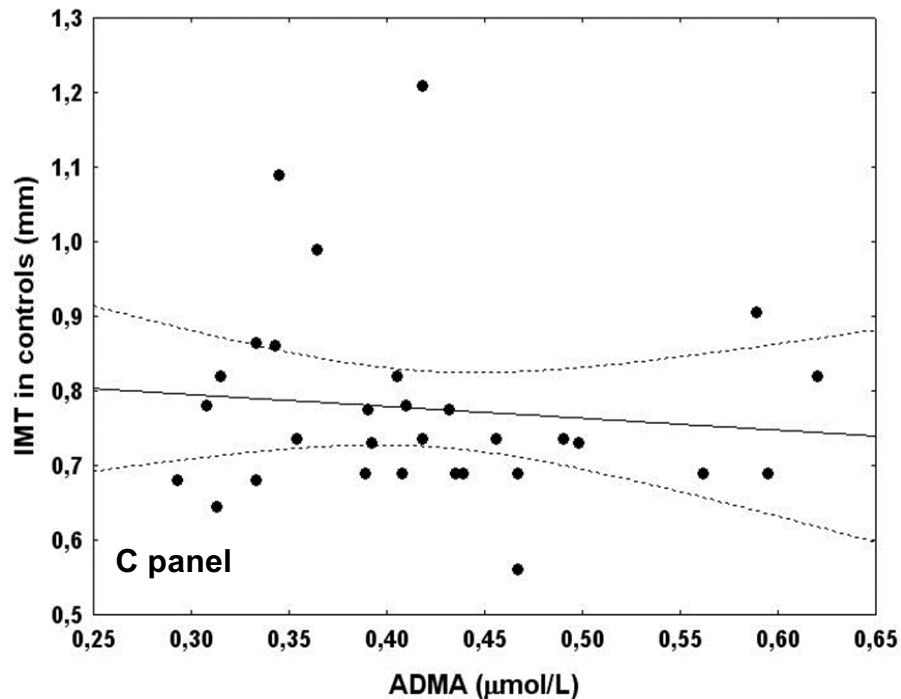
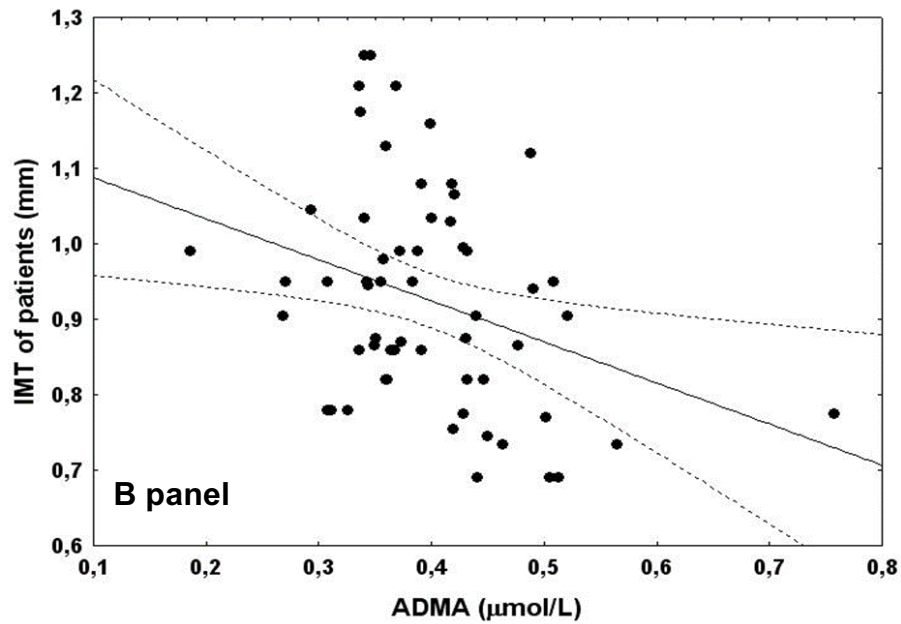
A teljes mintában az átlagos szérumszint ADMA szint $0,403 \pm 0,009 \mu\text{mol/l}$ volt (95% KI, $0,385 - 0,421 \mu\text{mol/l}$), míg $0,395 \pm 0,085 \mu\text{mol/l}$ (95% KI, $0,373 - 0,417 \mu\text{mol/l}$) értéket vett fel az atheroscleroticus betegek körében, és $0,419 \pm 0,088 \mu\text{mol/l}$ (95% KI, $0,386 - 0,452 \mu\text{mol/l}$) volt a nem atheroscleroticus csoportban.

Az IMT és az ADMA szint korreláció-analízise

Az IMT és az ADMA szint között erőteljes negatív korreláció mutatkozott a teljes adatbázis adatainak elemzését követően (Spearman korrelációs koefficiens: $-0,300$; $p=0,0041$) és az atheroscleroticus rétegben (Spearman korrelációs koefficiens: $-0,323$; $p=0,012$). Ezzel szemben nem volt statisztikailag szignifikáns korreláció a nem atherosclerosisos csoportban (19. ábra).

19. ábra: A szérumszint ADMA szint és az IMT közötti kapcsolatot jellemző szóródás diagramm a teljes vizsgálati populációra nézve (A panel), továbbá az atheroscleroticus (B panel) és a nem atheroscleroticus (C panel) rétegben. Minden beteget egy adatpont reprezentál, a vonalak a lineáris regressziós egyenest és a 95%-os konfidencia intervallumokat jelentik. ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, IMT: intima média vastagság





Az IMT és az ADMA szint közti kapcsolat elemzése lineáris regresszióval

Az egyszerű lineáris regresszió alapján az IMT-t meghatározó szignifikáns tényezőket a 10. táblázat tartalmazza. Az egyszerű lineáris regressziót követően többszörös lineáris regressziót végeztünk az IMT és a szérumban lévő ADMA szintje közti kapcsolat jellemzésére. A két tényező közti szignifikáns negatív kapcsolat továbbra is szignifikáns maradt (β : -0,51; 95% KI, -0,894 – -0,127; $p=0,010$). Érdekes módon ez a negatív kapcsolat még kifejezettebbé vált az

atheroscleroticus rétegre korlátozva az elemzést (β : -0,67; 95% KI, -1,16 – -0,18; $p=0,008$), ezzel szemben nem találtunk szignifikáns összefüggést az atherosclerosistól mentes betegek vizsgálatakor (β : -0,367; KI, -1,31 – 0,576; $p=0,418$). Ezen túlmenően azt találtuk, hogy az ADMA koncentrációján kívül a korábban felállított atherosclerosis diagnózis is szignifikánsan kapcsolódott az IMT növekedéséhez (β : 0,094; KI, 0,014 – 0,17; $p=0,022$), míg a szérum HDL-C szintje védelmet biztosított, vagyis negatívan korrelált az IMT-vel mind a teljes adatbázisban (β : -0,081; KI, -0,156 – -0,006; $p=0,035$), mind az atheroscleroticus rétegre korlátozva a megfigyeléseket (β : -0,11; KI, -0,21 – -0,021; $p=0,018$).

10. táblázat: Az IMT-t meghatározó tényezők egyszerű lineáris regresszió alapján. ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Jellemző	Koefficiens (β)	95% konfidencia intervallum		p
		alsó határ	felső határ	
ADMA	-0,51	-0,88	-0,14	0,007
CRP	0,0022	0,0003	0,0041	0,021
Homocisztein	0,0093	0,0028	0,016	0,005
Fvs szám	0,03	0,012	0,049	0,001
Apo-A1	-0,143	-0,24	-0,04	0,007
HDL-C	-0,094	-0,17	-0,016	0,018
Fibrinogén	0,035	-0,005	0,075	0,086
Férfi nem	0,09	0,035	0,163	0,003
Atherosclerosis	0,15	0,089	0,213	0,000
Thrombocyta aggregáció gátló használata	0,064	-0,005	0,133	0,071
Szívbetegség	0,067	-0,001	0,136	0,054
Hypertensio	0,063	-0,003	0,13	0,065

7.2.2. Az inzulinérzékenység és az ADMA kapcsolata fiatal kori carotis atherosclerosisban

A vizsgálati populáció jellemzése

A fiatal carotis atherosclerosisos betegekből, továbbá a nem és kor szerint illesztett kontroll csoportból álló mintánkban a demográfiai paraméterek és laboratóriumi értékek inzulin érzékenység szerinti jellegzetességeit a 11. táblázatban foglaltuk össze. A vizsgálati mintában az átlagéletkor 50,7 év volt, az inzulinrezisztens betegek valamennyivel fiatalabbak voltak, mint az inzulinérzékeny csoport betegei (49,73 évvel szemben 51,09 év). A férfiak és a nők megoszlásában nem mutatkozott különbség, nem volt közöttük eltérés az a. carotisok atherosclerosisában, a diabetes, a szívbetegség, a hypertonia, a dohányzás, a cardiovascularis

betegségek előfordulásában és a thrombocytá aggregáció gátlók alkalmazási gyakoriságát illetően sem. A cerebrovascularis megbetegedések gyakorabban fordultak elő az inzulinrezisztens betegek anamnesisében, mint a kontrollokében.

11. táblázat: Az atheroscleroticus betegek inzulinérzékeny és inzulinrezisztens csoportjának jellemzői és rizikófaktor profilja. ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Jellemző	Inzulinérzékeny n=64	Inzulinrezisztens n=26	p
Életkor (években)	51,09±3,39	49,73±3,63	0,047
Nem (férfi/nő)	37/27	14/12	0,73
ADMA (μmol/l)	0,41±0,09	0,39±0,09	0,25
SDMA (μmol/l)	0,37±0,12	0,31±0,09	0,017
Arginin (μmol/l)	88,17±14,54	89,22±16,21	0,38
ADMA/SDMA	1,15±0,22	1,33±0,31	0,017
Arginin/ADMA	223,37±47,5	232,74±49,3	0,80
A metabolikus szindróma komponensei			
Triglycerid (mmol/l)	1,68±1,14	2,49±1,62	0,004
HDL-C (mmol/l) férfiakban	1,41±0,46	1,09±0,27	0,016
HDL-C (mmol/l) nőkben	1,44±0,39	1,15±0,32	0,009
Hypertonia (igen/nem)	35/28	20/6	0,059
Éhomi vércukor (mmol/l)	4,35±0,46	5,6±1,82	<0,001
Egyéb tényezők			
Kreatinin (μmol/l)	94,44±102,8	76,16±13,0	0,78
Inzulin (μIU/ml)	14,71±3,65	39,78±23,51	<0,001
Cholesterin (mmol/l)	5,61±1,12	5,52±0,76	0,35
LDL-C (mmol/l)	3,48±1,03	3,36±0,84	0,31
Apo-A1 (g/l)	1,6±0,33	1,42±0,25	0,007
Apo-B (g/l)	1,11±0,32	1,15±0,25	0,26
Lp(a) (mg/l)	355,8±494,2	302,1±342,8	0,3
CRP (mg/l)	5,8±20,03	6,42±5,39	0,44
Homocisztein (μmol/l)	13,47±5,17	12,5±4,61	0,2
Atherosclerosis (igen/nem)	40/24	20/6	0,19
Diabetes (igen/nem)	3/61	3/23	0,25
Cerebrovascularis betegség (igen/nem)	18/46	13/13	0,048
Szívbetegség (igen/nem)	14/50	10/16	0,11
Thrombocytá aggregáció gátló szedése (igen/nem)	35/29	16/10	0,8
Dohányzás (igen/nem)	31/33	11/15	0,6

Az átlagos ADMA szint 0,40±0,01 μmol/l volt (95% KI, 0,39 – 0,42 μmol/l). Az inzulinérzékeny csoportban az ADMA szint 0,41±0,09 μmol/l (95% KI, 0,39 – 0,43 μmol/l), míg az inzulinrezisztens rétegben 0,39±0,09 μmol/l (95% KI, 0,36 – 0,43 μmol/l) volt. Az

ADMA-hoz hasonlóan az L-arginin szintje sem tért el szignifikánsan az inzulinérzékenység szerint. Ezzel szemben a szérumban a SDMA-szint szignifikánsan alacsonyabb volt az inzulinrezisztens betegek körében $0,31 \pm 0,09 \mu\text{mol/l}$ (95% KI, $0,27 - 0,35 \mu\text{mol/l}$), mint az az inzulinérzékenyeknél $0,37 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ (95% KI, $0,34 - 0,39 \mu\text{mol/l}$). Ennek megfelelően az arginin/ADMA arány változatlan, az ADMA/SDMA arány pedig szignifikánsan magasabb volt az inzulinrezisztens betegekben az inzulinérzékenyekkel összehasonlítva.

A szérumban a kreatinin-szint nem volt statisztikailag szignifikánsan eltérő az inzulinérzékeny és az inzulinrezisztens betegek között (11. táblázat). A lipid homeostasis kóros eltérései gyakoribbak voltak az inzulinrezisztens csoportban, azaz a triglycerid koncentráció szignifikánsan magasabb, míg az Apo-A1 és a HDL-C szint szignifikánsan alacsonyabb volt az inzulinrezisztens egyénekben.

A HOMA index és az ADMA/SDMA arány közti kapcsolat elemzése lineáris regresszióval

Az egyszerű lineáris regresszió eredményei alapján figyelemre méltó a SDMA és az inzulinrezisztencia között fennálló statisztikailag szignifikáns negatív kapcsolat (β : -0,55; 95% KI, -1,6 – -0,44; $p=0,033$), továbbá az ADMA és az inzulinrezisztencia között a kapcsolat hiánya (12. táblázat). Ennek megfelel az összetett modell eredménye, ami az inzulinrezisztencia és az ADMA/SDMA arány között szoros pozitív korrelációt mutat (β : 6,76; 95% KI, 2,13 – 11,39; $p=0,005$). Érdekes módon ez a kapcsolat még kifejezettebbé vált, amikor az atheroscleroticus réteg adatait önállóan elemeztük (β : 8,29; 95% KI, 1,43 – 15,15; $p=0,019$), ugyanakkor nem találtunk szignifikáns kapcsolatot az a. carotison található atherosclerostól mentes egyének csoportjára korlátozva a vizsgálatot (β : 1,39; 95% KI, -5,46 – 8,26; $p=0,671$).

7.2.3. A légúti ellenállás és az ADMA szint kapcsolata kontroll-alapú kezelésben részesülő asthma bronchiales betegekben

A vizsgálati populáció általános jellemzése

A betegek demográfiai és egyéb jellemző vizsgálati paramétereit az 14. táblázat mutatja be.

12. táblázat: A HOMA index regresszorai egyszerű lineáris regresszió alapján. HOMA: homeosztatisz modellértékelés (az inzulinérzékenységet jellemző paramétert), ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Jellemző	Koefficiens (β)	95% konfidencia intervallum		p
		alsó határ	felső határ	
ADMA (100 nmol/l)	-0,043	-1,30	1,21	0,95
SDMA (100 nmol/l)	-0,91	-1,86	0,047	0,062
Arginin (μ mol/l)	0,002	-0,07	0,075	0,95
ADMA/SDMA	7,44	3,49	11,4	<0,001
Arginin/ADMA	-0,007	-0,23	0,22	0,95
Homocisztein (μ mol/l)	0,026	-0,19	0,24	0,81
Kreatinin (μ mol/l)	-0,004	-0,019	0,012	0,625
Triglycerid (mmol/l)	1,17	0,39	1,95	0,004
Cholesterin (mmol/l)	-0,29	-1,36	0,78	0,59
LDL-C (mmol/l)	-0,025	-0,13	0,076	0,62
HDL-C (mmol/l)	-3,99	-6,47	-1,51	0,002
Apo-A1 (g/l)	-3,82	-7,20	-0,45	0,027
Apo-B (g/l)	1,02	-2,63	4,68	0,58
Lp(a) (mg/l)	-0,0003	-0,003	0,002	0,80
CRP (mg/l)	0,02	-0,045	0,083	0,56
Inzulin (μ IU/ml)	0,28	0,26	0,3	<0,001
Glükóz (mmol/l)	2,66	1,92	3,39	<0,001
Kor (év)	-0,033	-0,35	0,28	0,83
Nem	-0,37	-2,56	1,82	0,74
Atherosclerosis	1,33	-0,96	3,62	0,25
Diabetes	2,85	-1,49	7,19	0,20
Cerebrovascularis betegség	3,34	1,16	5,52	0,003
Szívbetegség	1,99	-0,43	4,42	0,105
Hypertensio	2,35	0,15	4,56	0,037
Dohányzás	-1,63	-3,78	0,52	0,14

A 154 vizsgálatba bevont járóbeteg közül a kérdéses időpontban 4 fő nem kapott gyógyszeres kezelést, 2 fő csak inhalatív rövid hatású β_2 agonistát kapott, 3 fő pedig csak inhalatív ipratropium és fenoterol fix kombinációját használta. Továbbá 45 páciens terápiájában szerepelt szükség esetén használandó inhalatív rövid hatású β_2 agonista, többségüknek (43 fő) fenntartó inhalatív kortikoszteroid mellett alkalkazta ezeket. Összesen 146 beteg kapott inhalatív kortikoszteroidot, közülük 18 monoterápiában, 128 fő pedig inhalatív hosszú hatású β_2 agonistával kombinálva. A fentieket 38 fő esetén inhalatív antimuszkarin szer, 16 fő számára orális metilxantin, 35 fő esetén orális leukotrién receptor antagonist (montelukast), 8 fő esetén pedig szubkután omalizumab terápia egészítette ki.

A légúti áramlási ellenállást a teljesest-plethysmographia R_{aw} értékével jellemeztük. A teljes betegpopulációt a R_{aw} alapján két csoportra osztottuk ($R_{aw} < 0,22$ kPa·s/l és $R_{aw} \geq 0,22$ kPa·s/l), melyek 77 - 77 pácienset foglaltak magukba. A két csoport legtöbb vizsgált paramétere nem különbözött szignifikánsan egymástól. A nemek megoszlása szignifikánsan eltért (42 férfi volt a kisebb, míg 28 a magasabb légúti ellenállású csoportban; $p=0,023$). A testmagasság és a diszlipidémia is szignifikáns különbséget mutatott, a magasabb R_{aw} -ú csoport tagjai átlagosan alacsonyabbak voltak és lipidprofiljuk is kedvezőtlenebb volt. A betegség időtartama, a szérum ADMA-szint, valamint az SGRQ mind a három komponens pontszáma, valamint az összpontszáma szintén szignifikánsan magasabb volt a nagyobb R_{aw} -ú csoportban (13. táblázat).

A szérum ADMA szint és a légúti áramlási ellenállás korreláció-analízise

A teljes asthmás betegpopulációt vizsgálva a R_{aw} érték 10-es alapú logaritmusa szignifikánsan, pozitívan korrelálalt a szintén logaritmikusan transzformált szérum ADMA koncentrációval (Spearman korrelációs koefficiens: 0,27; $p < 0,001$). Az asthma kontroll mértéke szerinti rétegzés eredményeként azt tapasztaltuk, hogy a jól kontrollált csoportban ez a pozitív korreláció megmaradt (Spearman korrelációs koefficiens: 0,30; $p < 0,001$), a rosszul kontrollált csoportban azonban nem volt jelen (Spearman korrelációs koefficiens: 0,12; $p = 0,51$). (Az asthma tüneti kontrollját az SGRQ kérdőív 4. kérdésére adott válasz szerint vettük figyelembe itt és a lineáris regresszió során is).

A légúti ellenállás és az ADMA szint közti kapcsolat elemzése lineáris regresszióval

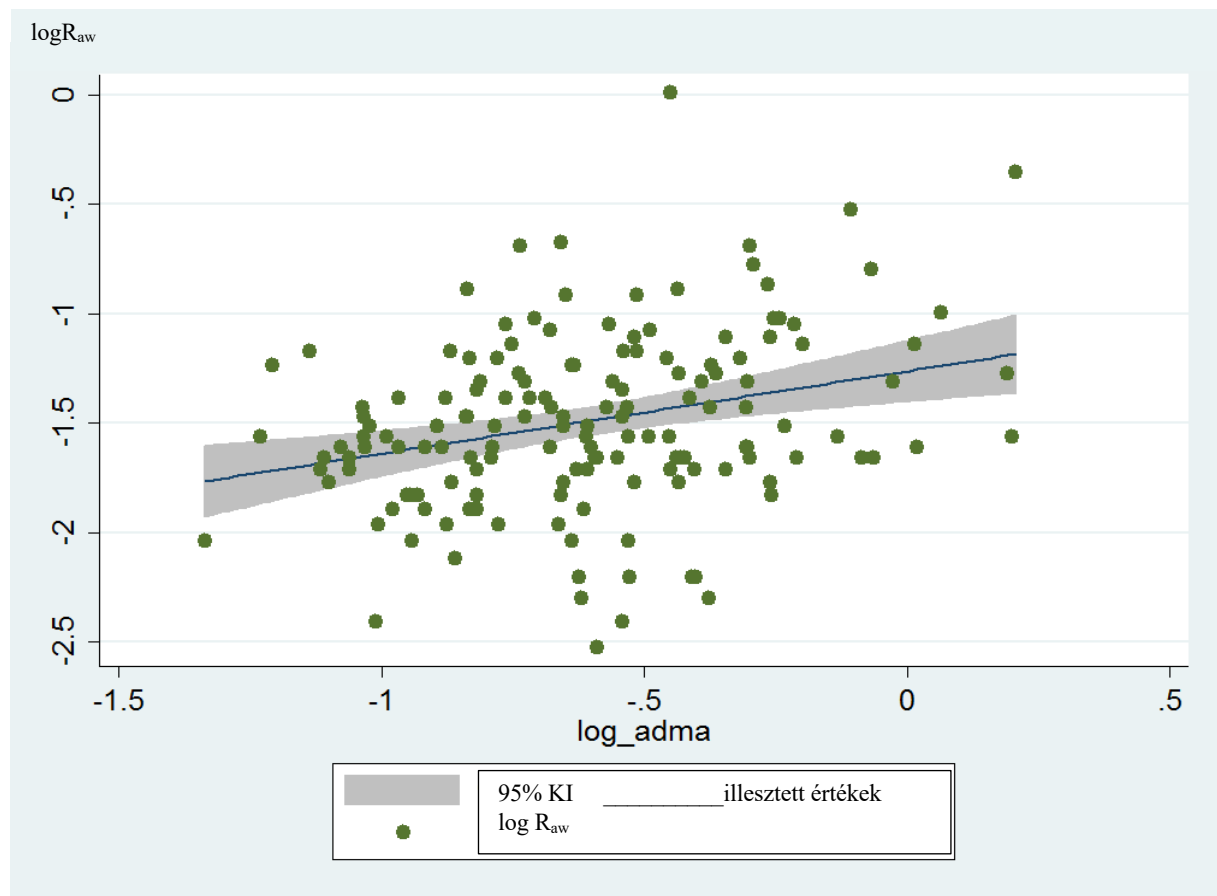
A korrelációanalízis eredményével összhangban a R_{aw} logaritmusa és a szérum ADMA-szint logaritmusa az egyszerű lineáris regresszió szerint is szignifikánsan összefüggnek (20. ábra).

13. táblázat: A vizsgált asthmás páciensek ($n=154$) jellemzői a teljes populációban ($n = 154$) és a légúti áramlási ellenállás értéke alapján képzett két csoportban. Az alacsonyabb ($n = 77$) és a magasabb ($n = 77$) R_{aw} értékű csoportok közötti szignifikáns eltérést mutató paraméterek vastagon szedettek. Az alacsony légúti ellenállású csoportba a $R_{aw} < 0,22$ kPa·s/l értékű betegek kerültek. HOMA: homeosztatikus modellértékelés, ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin, R_{aw} : légúti áramlási ellenállás, RR: vérnyomás, BMI: testtömeg-index, SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

zsugajudit_309_25

Paraméterek	Teljes populáció	Kisebb R _{aw}	Nagyobb R _{aw}	p
Életkor (évek)	49,00 (36,00-58,00)	44,00 (36,00-57,00)	52,00 (41,00-59,00)	0,086
Nem (n/f)	84/70	35/42	49/28	0,023
Dohányos (n/i)	134/20	66/11	68/9	0,632
Dohányzás (doboz-év)	0,00 (0,00-3,88)	0,00 (0,00-4,00)	0,00 (0,00-3,75)	0,987
Cukorbetegség (n/i)	147/7	76/1	71/6	0,053
Diszlipidémia (n/i)	108/46	63/14	45/32	0,002
RR szisztolés (mmHg)	132,10±15,08	132,93±15,46	131,23±14,73	0,487
RR diasztolés (mmHg)	84,76±10,70	85,80±9,75	83,73±11,53	0,231
Magas vérnyomás (n/i)	95/59	53/24	42/35	0,068
Betegség időtartama (év)	15,00 (10,00-20,00)	14,00 (8,00-19,00)	16,00 (12,00-21,00)	0,032
Derékbőség (cm)	96,49±12,87	96,02±13,51	96,97±12,28	0,654
Testtömeg (kg)	75,00 (65,00-88,00)	76,00 (66,00-89,50)	75,00 (65,00-87,00)	0,632
Testmagasság (m)	1,68±0,10	1,70±0,10	1,66±0,09	0,004
BMI (kg/m ²)	27,16±4,48	26,61±4,56	27,72±4,36	0,127
ADMA (μmol/l)	0,54 (0,44-0,67)	0,53 (0,40-0,65)	0,57 (0,47-0,71)	0,034
SDMA (μmol/l)	0,45 (0,38-0,53)	0,45 (0,36-0,52)	0,47 (0,41-0,55)	0,080
L-arginin (μmol/l)	103,17 (90,24-125,84)	101,32 (87,65-117,68)	104,58 (91,70-129,90)	0,209
B12 (pmol/l)	322,25 (237,30-398,10)	321,00 (228,80-390,70)	323,50 (239,20-401,10)	0,432
Folsav (nmol/l)	19,00 (15,19-23,99)	19,50 (14,76-24,15)	18,91 (16,00-23,16)	0,779
Urea (mmol/l)	4,50 (3,90-5,50)	4,30 (3,90-5,30)	4,60 (3,90-5,55)	0,667
Kreatinin (μmol/l)	69,00 (59,00-80,00)	70,00 (60,00-79,00)	69,00 (57,00-80,00)	0,762
GFR (ml/min/1.73m ²)	91,00 (85,00-91,00)	91,00 (87,00-91,00)	91,00 (85,00-91,00)	0,469
GOT (U/l)	20,00 (16,00-25,00)	21,00 (17,00-24,00)	19,00 (16,00-25,50)	0,314
GPT (U/l)	19,00 (15,00-28,00)	19,00 (15,00-27,00)	18,00 (14,00-29,00)	0,314
γGT (U/l)	23,00 (16,00-34,00)	23,00 (16,00-32,00)	22,50 (15,50-34,50)	0,920
CK (U/l)	110,00 (81,00-158,00)	114,00 (88,00-167,00)	106,50 (75,50-152,00)	0,090
LDH (U/l)	196,00 (180,00-223,00)	195,00 (180,00-224,00)	197,50 (179,00-222,00)	0,775
Éhgyomri glükóz (mmol/l)	5,00 (4,30-5,50)	5,00 (4,20-5,40)	5,00 (4,50-5,50)	0,388
Inzulin (mU/l)	9,05 (6,25-17,35)	9,00 (6,40-16,50)	9,50 (6,00-17,70)	0,569
HgA1C (%)	5,40 (5,00-5,80)	5,40 (5,00-5,70)	5,50 (5,00-5,80)	0,266
HOMA	2,01 (1,28-4,11)	1,99 (1,24-3,38)	2,19 (1,35-4,25)	0,405
Koleszterin (mmol/l)	5,32±1,20	5,19±1,04	5,44±1,33	0,208
LDL-C (mmol/l)	3,18±0,94	3,08±0,86	3,27±1,02	0,230
HDL-C (mmol/l)	1,40 (1,20-1,75)	1,40 (1,20-1,70)	1,40 (1,20-1,90)	0,429
Apo-A1 (g/l)	1,58±0,29	1,56±0,25	1,60±0,32	0,393
ApoB (g/l)	0,99 (0,85-1,18)	0,95 (0,85-1,08)	1,00 (0,85-1,22)	0,320
Lp(a) (mg/l)	121,00 (55,00-352,00)	117,00 (52,00-346,00)	132,00 (5,00-364,00)	0,913
Triglicerid (mmol/l)	1,30 (1,00-2,00)	1,30 (0,90-2,00)	1,45 (1,00-1,95)	0,969
CRP (magas/normál)	28/125	13/64	15/61	0,648
Fibrinogén (g/l)	3,35±0,64	3,30±0,55	3,39±0,72	0,422
Prokalcitonin (μg/l)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,317
SGRQ tünetek pontszám	29,97 (13,47-52,33)	23,04 (11,01-43,24)	33,83 (14,56-55,63)	0,034
SGRQ impakt pontszám	24,60 (10,74-40,01)	16,10 (7,39-34,92)	30,99 (20,50-48,05)	<0,001
SGRQ aktivitás pontszám	47,68 (29,49-60,25)	35,47 (17,31-54,32)	55,62 (41,70-66,18)	<0,001
SGRQ összpontszám	32,75 (17,52-48,73)	25,26 (13,90-41,00)	37,93 (29,53-54,01)	<0,001

20. ábra: A légúti áramlási ellenállás logaritmusa ($\log R_{aw}$) és a szérum aszimmetrikus dimetilarginin-szintek logaritmusa ($\log ADMA$) közötti korreláció a teljes asthmás betegpopulációban ($n=154$). A kék vonal a $\log R_{aw}$ - $\log ADMA$ adatpárookra illesztett függvényt mutatja, míg a szürke zóna az ehhez tartozó 95%-os konfidencia intervallum. ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, R_{aw} : légúti áramlási ellenállás



A $\log R_{aw}$ és $\log ADMA$ közötti pozitív kapcsolat szignifikáns volt a többszörös lineáris regresszió szerint is (14. táblázat, 21. ábra) mind a teljes betegpopulációban (β : 0,22; KI, 0,054 – 0,383; $p=0,01$), mind a jól kontrollált csoportban (β : 0,25; KI, 0,08 – 0,41; $p=0,005$). Ezzel szemben a rosszul kontrollált csoportban ez a kapcsolat meggyengült és elvesztette szignifikáns jellegét (β : 0,14; KI, -0,40 – 0,67; $p=0,60$). A végső többszörös lineáris regressziós modellben a $\log R_{aw}$ szignifikáns negatív összefüggést mutatott a kislégutak diszfunkcióját jellemző FEF25-75% % pred értékkel, továbbá szignifikáns pozitív kapcsolatot mutatott az SGRQ aktivitás pontszámával. Ezzel szemben a $\log R_{aw}$ negatív összefüggést mutatott az SGRQ összpontszámával (14. táblázat).

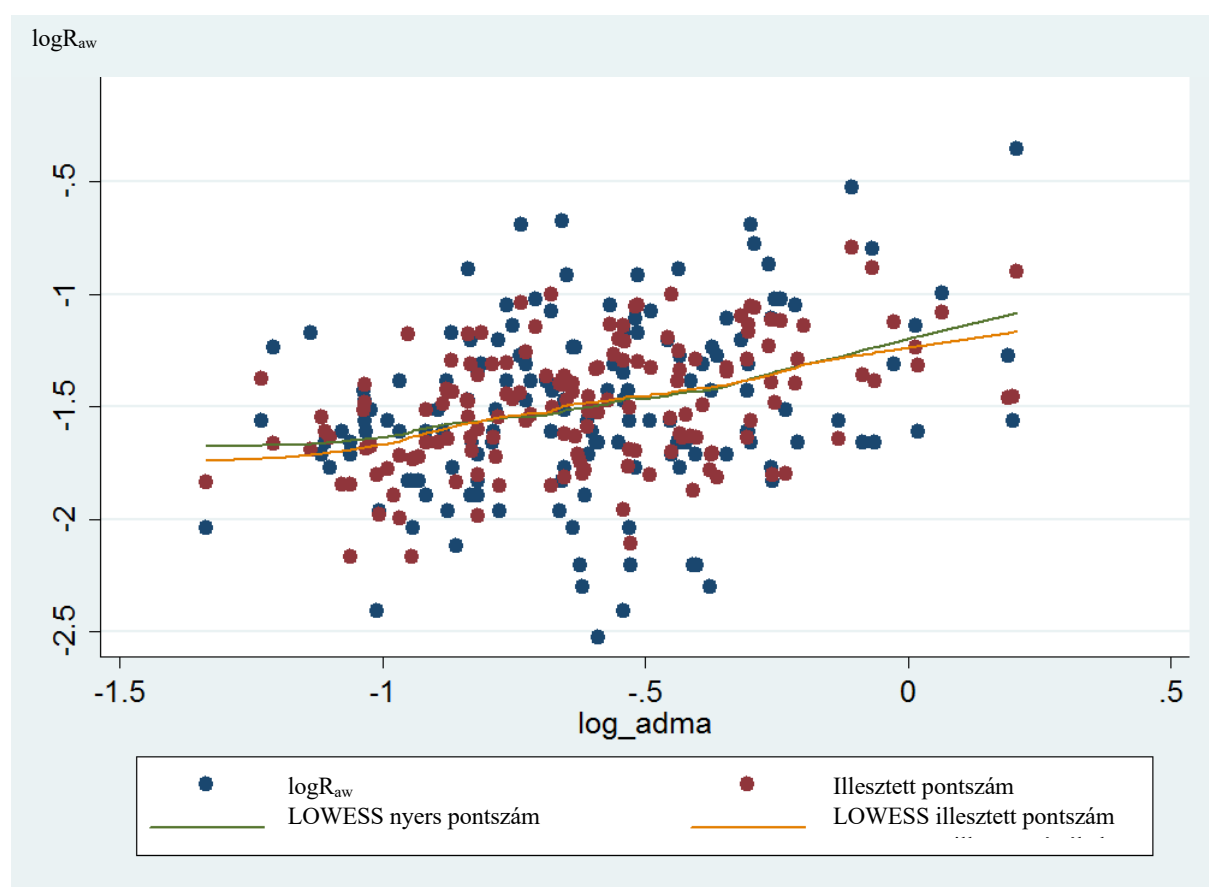
14. táblázat: A log R_{aw} egyszerű lineáris regresszióval meghatározott fontosabb regresszorai, valamint a log R_{aw} végső többszörös lineáris regressziós modellje a teljes asztmás betegpopulációban ($n = 154$; regressziós koefficiensnek 95%-os konfidencia intervallumokkal). A többszörös lineáris regresszió kiindulási modelljébe az egyszerű regresszióval meghatározott szignifikáns prediktorok és a hagyományos a priori paraméterek kerültek. ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, KI: konfidencia intervallum, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin, SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve, FVC: erőltetett kilégzési vitálkapacitás, FEV1: erőltetett kilégzési másodperctérfogot, FEV1/FVC: Tiffeneau index, FEF25-75%: a vitálkapacitás 25-75% tartományában mért átlagos áramlási sebesség, IC: belégzési kapacitás, % pred: az adott mennyiség a referenciaérték százalékában kifejezve, R_{aw} : légúti áramlási ellenállás, BMI: testtömeg-index, RV: reziduális térfogat, TLC: totálkapacitás (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld, a rövidítések jegyzékében)

Paraméter	Koefficiens (95% KI)	p
A (log) R_{aw} egyszerű lineáris regressziója		
Életkor (év)	0,0046 (0,00019, 0,0090)	0,041
Nem (n/f)	-0,20 (-0,33, -0,075)	0,002
Testmagasság (m)	-1,22 (-1,86, -0,58)	<0,001
Betegség időtartama (év)	0,0077 (0,00051, 0,015)	0,036
Diszlipidémia (n/i)	0,18 (0,043, 0,32)	0,011
Hypertonia (n/i)	0,19 (0,059, 0,32)	0,005
BMI (kg/m^2)	0,014 (-0,000066, 0,029)	0,051
Albumin (g/l)	-0,028 (-0,051, -0,0052)	0,017
log ADMA	0,38 (0,17, 0,58)	<0,001
log SDMA	0,29 (0,031, 0,54)	0,028
FVC %pred	-0,010 (-0,015, -0,0059)	<0,001
FEV1 %pred	-0,14 (-0,017, -0,0099)	<0,001
FEV1/FVC	-0,018 (-0,0263, -0,011)	<0,001
FEF25-75% %pred	-0,15 (-0,24, -0,062)	0,001
RV %pred	0,0022 (0,00033, 0,0042)	0,022
RV/TLC %pred	0,0068 (0,0037, 0,0098)	<0,001
IC/TLC	-1,22 (-1,95, -0,45)	0,001
SGRQ aktivitás pontszám	0,0071 (0,0044, 0,0097)	<0,001
SGRQ impakt pontszám	0,0044 (0,00094, 0,0079)	0,013
SGRQ összpontszám	0,0059 (0,0025, 0,0093)	0,001
A (log) R_{aw} többszörös lineáris regressziójának végső modellje		
log ADMA	0,22 (0,054, 0,383)	0,010
FEF25-75% %pred	-0,009 (-0,01, -0,006)	<0,001
SGRQ aktivitás pontszám	0,009 (0,004, 0,014)	<0,001
SGRQ összpontszám	-0,007 (-0,012, -0,001)	0,019

A végső többszörös lineáris regressziós modellben nem volt kimutatható heteroszkedaszticitás (teljes populáció: $p=0,57$; jól kontrollált csoport: $p=0,78$; rosszul kontrollált csoport: $p=0,19$). A végső modell továbbá jól illeszkedett a helyileg súlyozott szórásgörbe simítással (LOWESS) végzett illesztése alapján (Cook-Weisberg teszt: $p=0,57$) (21. ábra).

Érdekesség képpen megjegyezhető, hogy a légutak állapotának jellemzésére széles körben alkalmazott paraméter, a FEV1% pred, szintén szignifikás lineáris összefüggést mutatott a szérums ADMA-szinttel (β : -0,0035; KI, -0,0067 – -0,00020; $p=0,01$).

21. ábra: A légúti áramlási ellenállás logaritmusa ($\log R_{aw}$) és a szérumszintek logaritmusa ($\log ADMA$) közötti kapcsolat többszörös lineáris regressziós modellje a vizsgált asthma bronchiale-s populációban ($n = 154$). A kék pontok az eredeti adatpárokat mutatják, a bordó pontok pedig az illesztett (többszörös lineáris regresszióval kapott) adatpárokat. A zöld vonal az eredeti adatpárok, míg a sárga az illesztett adatpárok (helyileg súlyozott szórásgörbe simítással (LOWESS) illesztett) görbéit mutatják. ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, R_{aw} : légúti áramlási ellenállás



7.2.4. A légúti ellenállás és az ADMA szint kapcsolata kontroll-alapú kezelésben részesülő COPD-s betegekben

A vizsgálati populáció általános jellemzése

A vizsgálatba bevont 74 COPD miatt gondozott betegpopuláció demográfiai és egyéb jellegzetes adatait az 15. táblázat foglalja össze. A vizsgálat időpontjában 2 páciens nem kapott COPD elleni indikációban gyógyszert, 24 fő alkalmazott rövid hatású β_2 agonistát, 64 fő

inhalatív antikolinerg szert kapott (közülük 1 monoterápiában, 6 pedig hosszú hatású β_2 agonistával együtt), 3 fő hosszú hatású β_2 agonistát alkalmazott monoterápiában, 60 fő pedig inhalatív kortikoszteroiddal kombinált hosszú hatású β_2 agonistát használt. Orálisan alkalmazott metilxantin terápiában 30 páciens részesült, 3 fő pedig leukotrién receptor antagonistát kapott (montelukast).

A R_{aw} medián értéke szerint ($R_{aw} < 0,27$ kPa·s/l, illetve $\geq 0,27$ kPa·s/l) dichotomizált COPD-s betegpopuláció kisebb és nagyobb légúti áramlási ellenállású csoportjai a legtöbb vizsgált paraméterben nem különböztek szignifikánsan egymástól (15. táblázat). A szérum ADMA koncentráció mediánja a teljes COPD-s betegpopulációban $0,58 \mu\text{mol/l}$ (IKT: $0,44 - 0,67 \mu\text{mol/l}$) volt, a kisebb R_{aw} értékű csoportban $0,58 \mu\text{mol/l}$ (IKT: $0,43 - 0,64 \mu\text{mol/l}$), a nagyobb R_{aw} értékű csoportban továbbá szintén $0,58 \mu\text{mol/l}$ (IKT: $0,46 - 0,70 \mu\text{mol/l}$). A nagyobb R_{aw} értékű, tehát magasabb légúti ellenállású csoportban az életkor mérsékelt, a doboz-évek száma és az SGRQ minden komponens pontszáma, valamint összpontszáma pedig számottevően nagyobb volt. A kisebb és nagyobb R_{aw} értékű csoportok szignifikánsan (és klinikailag jelentősen) különböztek mind a négy SGRQ pontszám tekintetében. A testmagasság ugyanakkor enyhén, de szignifikánsan kisebb volt a magasabb légúti ellenállású csoportban. Bár a CRP középértékek különbsége a szignifikancia-határon volt ($p=0,052$), a kórosan nagyobb CRP gyakoribb volt a rosszul kontrollált csoportban (15. táblázat).

A légúti áramlási ellenállás és az ADMA-szint korreláció-analízise

A (log) R_{aw} és (log) ADMA közötti lineáris kapcsolat vizsgálata során szignifikáns pozitív korrelációt kaptunk a teljes populációra (Pearson korrelációs koefficiens: $0,25$; $p=0,03$), valamint rosszabb tüneti kontrollt mutató rétegre (Pearson korrelációs koefficiens: $0,35$; $p=0,04$) nézve. Ezzel szemben gyengébb és a statisztikai szignifikanciát el nem érő kapcsolat volt jelen a jobb tüneti kontrollt mutató rétegben (Pearson korrelációs koefficiens: $0,08$; $p=0,61$). (A tüneti kontroll szerinti rétegzést az SGRQ kérdőív Tünet komponens pontszám mediánja szerint végeztük (a jól és rosszul kontrollált csoportban a Tüneti komponens pontszám rendre $< 32,66\%$, illetve $\geq 32,66\%$ volt.)

15. táblázat: A teljes COPD-s betegpopuláció (n=74), valamint annak kisebb (n=34) és nagyobb (n=40) légúti áramlási ellenállással rendelkező csoportjának fő klinikai adatai. A teljes betegpopuláció a R_{aw} medián értéke alapján került dichotomizálásra ($R_{aw} < 0,27$ kPa·s/l, illetve $\geq 0,27$ kPa·s/l). A két csoport szignifikánsan eltérő paraméterei félkövérek. Az SGRQ pontszámok esetében a klinikai jelentőséget dőlt karakterek jelzik. ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin, SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, AMI: akut myocardialis infarctus, BMI: testtömeg-index, HgA1C: hemoglobin A1c (glikált hemoglobin), HOMA: homeosztatikus modellértékelés, R_{aw} : légúti áramlási ellenállás, RR: vérnyomás (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Paraméter	Teljes populáció	Kisebb R_{aw}	Nagyobb R_{aw}	p
Életkor (év)	62,15±9,70	59,53±7,92	64,38±10,58	0,031
Nem (n/f)	27/47	12/22	15/25	0,844
Dohányzás (n/i)	49/25	23/11	26/14	0,810
Dohányzás (doboz-évek)	20,00 (5,25-33,75)	17,50 (2,25-25,00)	26,68 (8,38-39,40)	0,035
Dohányzás (évek)	10,00 (0,00-33,00)	0,50 (0,00-20,00)	20,00 (0,00-40,00)	0,031
Diabétesz (n/i)	61/13	29/5	32/8	0,551
Diszlipidémia (n/i)	48/26	23/11	25/15	0,644
RR szisztolés (mmHg)	136,49±15,85	134,18±14,65	138,45±16,74	0,251
RR diasztolés (mmHg)	82,38±14,06	80,85±15,24	83,68±13,04	0,393
Hypertonia (n/i)	31/43	18/16	13/27	0,076
AMI (n/i)	65/9	29/5	36/4	0,537
Stroke (n/i)	73/1	33/1	40/0	0,275
Betegség időtartama (év)	5,00 (3,00-10,00)	5,50 (3,00-10,00)	5,00 (3,00-9,00)	0,798
Derékbőség (cm)	101,99±14,31	102,25±14,01	101,78±14,74	0,888
Testtömeg (kg)	79,71±17,12	81,55±17,44	78,15±16,92	0,406
Testmagasság (m)	1,68±0,094	1,71±0,086	1,65±0,091	0,003
BMI (kg/m ²)	28,19±5,09	27,61±4,94	28,68±5,23	0,380
ADMA (μmol/l)	0,58 (0,44-0,67)	0,58 (0,43-0,64)	0,58 (0,46-0,70)	0,354
SDMA (μmol/l)	0,48 (0,42-0,58)	0,49 (0,42-0,57)	0,48 (0,41-0,62)	0,425
L-arginin (μmol/l)	104,20±28,81	107,70±28,71	101,23±28,92	0,339
B12 (pmol/l)	302,40 (237,70-348,50)	308,00 (243,10-347,30)	288,75 (224,35-348,65)	0,498
Folsav (nmol/l)	17,85 (13,74-23,47)	18,49 (14,91-23,86)	16,92 (12,71-22,84)	0,293
Urea (mmol/l)	5,31±1,37	5,37±1,35	5,26±1,40	0,731
Kreatinin (μmol/l)	71,00 (61,00-81,00)	70,50 (58,00-90,00)	73,50 (61,00-79,00)	0,576
GFR (ml/min/1.73m ²)	91,00 (80,00-91,00)	88,50 (80,00-91,00)	91,00 (80,50-91,00)	0,677
GOT (U/l)	19,50 (15,00-23,00)	20,50 (16,00-23,00)	19,00 (14,00-23,00)	0,254
GPT (U/l)	18,00 (14,00-24,00)	20,00 (13,00-26,00)	18,00 (15,00-24,00)	0,490
γGT (U/l)	32,50 (20,00-49,00)	31,00 (20,00-49,00)	33,00 (19,50-47,00)	0,991
CK (U/l)	101,00 (74,00-139,00)	106,00 (74,00-165,00)	99,00 (76,00-135,50)	0,591
LDH (U/l)	208,62±34,98	204,15±36,82	212,43±33,32	0,314
Glükóz (mmol/l)	5,00 (4,20-5,80)	5,00 (4,00-5,60)	5,10 (4,60-6,25)	0,462
Inzulin (mU/l)	8,95 (5,55-16,50)	10,15 (5,65-15,35)	7,80 (5,25-19,85)	0,892
HgA1C (%)	5,70 (5,50-6,10)	5,60 (5,40-6,10)	5,80 (5,50-6,20)	0,295
HOMA	2,14 (1,14-4,67)	2,14 (1,23-3,64)	2,15 (1,05-5,21)	0,910
Koleszterin (mmol/l)	5,30 (4,00-6,30)	5,60 (5,00-6,30)	5,00 (4,00-6,15)	0,159

zsugajudit_309_25

LDL-C (mmol/l)	3,10 (2,60-3,70)	3,20 (2,60-3,80)	2,85 (2,4-3,65)	0,116
HDL-C (mmol/l)	1,40 (1,20-1,80)	1,45 (1,20-1,80)	1,40 (1,10-1,80)	0,752
Apo-A1 (g/l)	1,55 (1,38-1,80)	1,61 (1,47-1,76)	1,52 (1,33-1,85)	0,365
ApoB (g/l)	1,00 (0,85-1,28)	1,00 (0,91-1,28)	0,95 (0,83-1,19)	0,219
Lp(a) (mg/l)	129,50 (58,00-455,00)	136,00 (38,00-568,00)	106,50 (59,50-363,50)	0,991
Triglicerid (mmol/l)	1,35 (1,00-2,00)	1,70 (1,00-2,00)	1,20 (0,90-1,85)	0,256
CRP (mg/l)	2,00 (1,210-4,00)	1,85 (1,210-3,10)	2,80 (1,25-6,65)	0,052
CRP (normál/magas)	58/16	31/3	27/13	0,014
Fibrinogén (g/l)	3,67 (3,25-4,00)	3,56 (3,12-4,03)	3,77 (3,35-4,00)	0,282
Prokalcitonin (µg/l)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,278
sTSH (mU/l)	1,26 (0,84-1,93)	1,30 (0,76-2,16)	1,21 (0,84-1,67)	0,558
SGRQ tünetek pontszám	32,66 (13,64-58,28)	25,55 (8,28-36,98)	40,46 (21,54-68,19)	0,004
SGRQ impakt pontszám	29,64 (15,44-49,79)	20,85 (11,00-38,70)	36,58 (22,20-52,67)	0,011
SGRQ aktivitás pontszám	57,32 (47,24-72,08)	53,25 (23,41-66,09)	65,39 (53,57-72,91)	0,008
SGRQ összpontszám	41,08±20,99	33,82±21,46	47,07±18,81	0,006

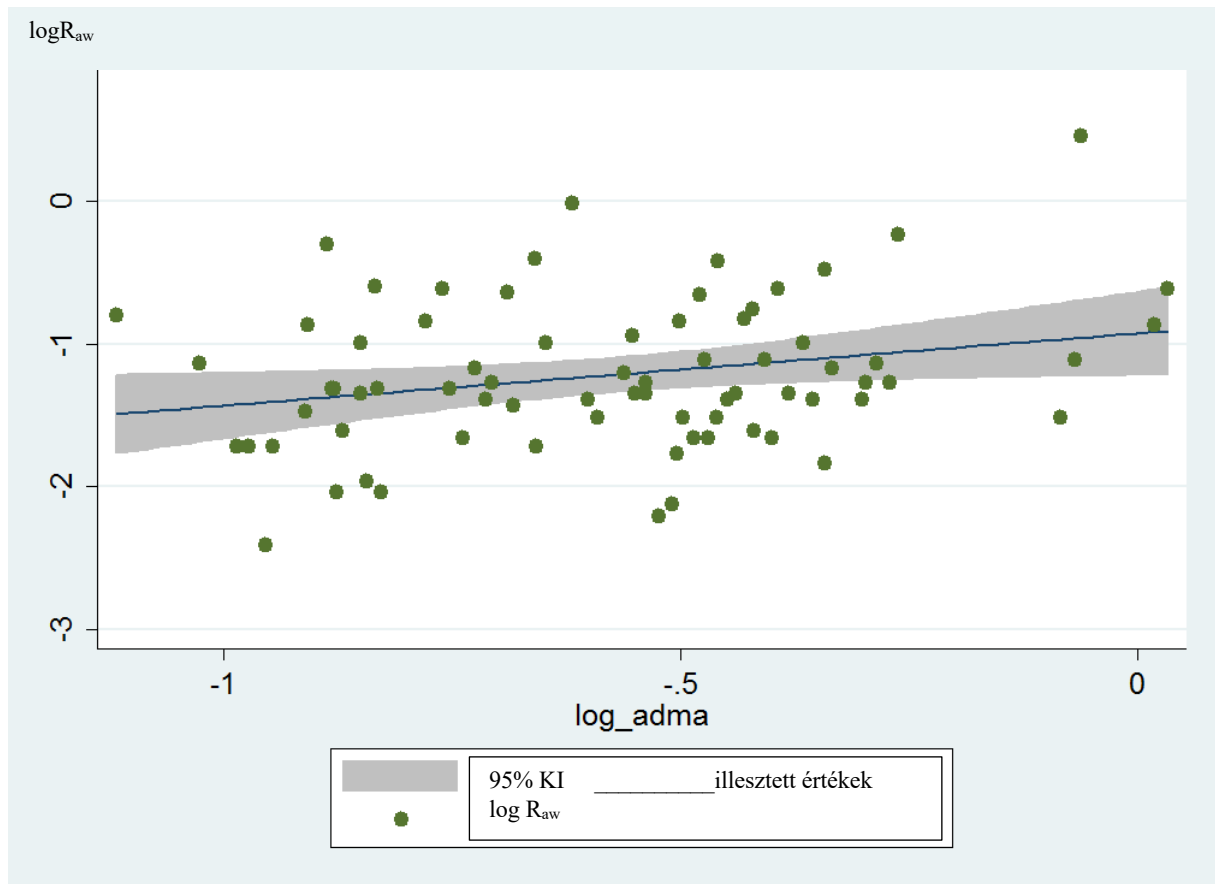
A szérum ADMA szint és a légúti ellenállás közti kapcsolat elemzése lineáris regresszióval

A R_{aw} és a szérum ADMA koncentráció szignifikáns regresszorainak meghatározása érdekében egyszerű lineáris regresszióanalízist végeztünk. Ez, összhangban a korrelációanalízis eredményével, a R_{aw} és az ADMA-szint (logaritmusai) között fenálló szignifikáns kapcsolatot jelezte (22. ábra).

A pozitív összefüggés a többszörös lineáris regresszió során is szignifikáns maradt (β : 0,42; KI, 0,06 - 0,77; $p=0,022$) (17. táblázat, 23. ábra). Megemlítendő továbbá, hogy a R_{aw} és az ADMA közötti pozitív kapcsolat szignifikáns maradt a rosszul kontrollált csoportban (β : 0,84; KI, 0,25 – 1,43; $p=0,007$). Ezzel szemben a jól kontrollált csoportban ez a kapcsolat meggyengült és elvesztette szignifikáns jellegét (β : -0,17; KI, -0,61 – 0,27; $p=0,45$). A (log) R_{aw} többszörös lineáris regressziójának végső modellje szerint, az emelkedett CPR érték magasabb R_{aw} értékekkel jár együtt, továbbá a (log) FEF25-75% % pred értéke negatív kapcsolatot mutatott a (log) R_{aw} értékkel a végső modellben (β : -0,33; KI, -0,51 - -0,15; $p<0,001$), ami a COPD-re jellemző fokozott légúti ellenállást illetően a kislégutak érintettségét mutatja.

A Cook-Weisberg teszt nem mutatott heteroszkedaszticitást a végső többszörös lineáris regressziós modelben ($p=0,18$), a végső modell továbbá jó illeszkedést mutatott mind a Ramsey teszttel ($p=0,75$), mind a helyileg súlyozott szórásgörbe simítással vizsgálva (LOWESS) (23. ábra).

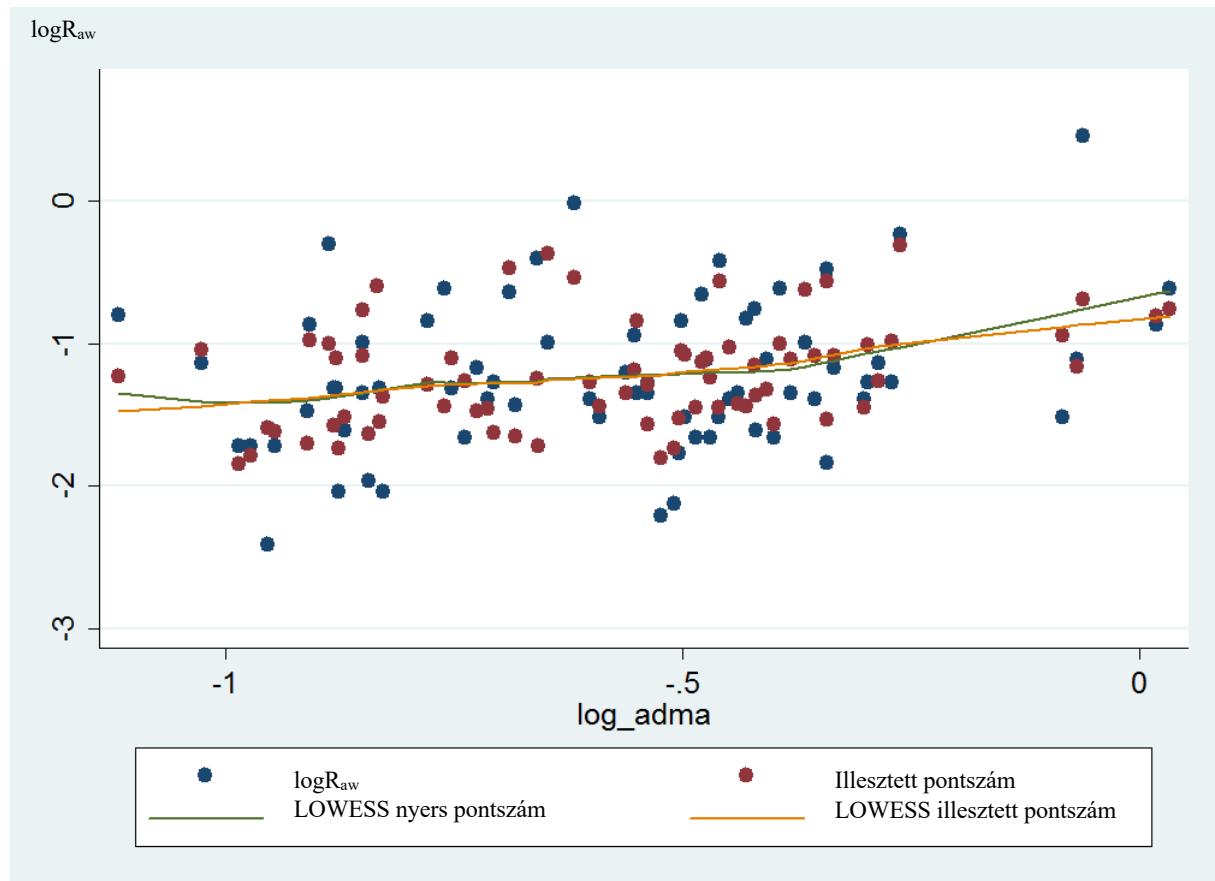
22. ábra: A légúti áramlási ellenállás logaritmusa ($\log R_{aw}$) és a szérum aszimmetrikus dimetilarginin koncentráció logaritmusának ($\log ADMA$) egyszerű lineáris regressziós modellje a teljes COPD-s betegpopulációban ($n = 74$). A kék vonal a $\log R_{aw}$ - $\log ADMA$ adatpárokra illesztett egyenes, míg a szürke zóna annak a 95%-os konfidencia intervalluma. R_{aw} : légúti áramlási ellenállás, ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség



16. táblázat: A log R_{aw} egyszerű lineáris regresszióval meghatározott szignifikáns regresszorai, illetve a log R_{aw} végső többszörös lineáris regressziós modellje a teljes (n=74) COPD-s betegpopulációban (regressziós koefficiensok és 95%-os konfidencia intervallumaik). A többszörös lineáris regresszióanalízis kiindulási modelljébe az egyszerű lineáris regresszióanalízissel azonosított szignifikáns determinánsok és a hagyományos *a priori* paraméterek kerültek. ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin, KI: Konfidencia intervallum, SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve, FVC: erőltetett kilégzési vitálkapacitás, FEV1: erőltetett kilégzési másodperctérfogat, FEV1/FVC: Tiffeneau index, FEF25-75%: a vitálkapacitás 25-75% tartományában mért átlagos áramlási sebesség, % pred: az adott mennyiség a referenciaérték százalékában kifejezve, G_{aw} : légúti konduktancia, R_{aw} : légúti áramlási ellenállás, BMI: testtömeg-index, RV: reziduális térfogat, TLC: totálkapacitás, IC: belégzési kapacitás, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Paraméter	Koefficiens (95% KI)	p
A (log) R_{aw} egyszerű lineáris regressziója		
Életkor (év)	0,019 (0,0076, 0,031)	0,002
testmagasság (m)	-1,72 (-2,97, -0,47)	0,008
Húgysav ($\mu\text{mol/l}$)	0,0017 (0,00050, 0,0029)	0,006
Fibrinogén (g/l)	0,18 (0,014, 0,34)	0,034
CRP (normál/magas)	0,61 (0,35, 0,87)	<0,001
log ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	0,51 (0,049, 0,96)	0,030
SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	0,94 (0,032, 1,85)	0,043
FVC (l)	-0,32 (-0,44, -0,19)	<0,001
FVC %pred	-0,0087 (-0,015, -0,0020)	0,012
FEV1 (l)	-0,42 (-0,56, -0,28)	<0,001
FEV1 % pred	-0,011 (-0,016, -0,0051)	<0,001
FEV1/FVC	-0,015 (-0,024, -0,0059)	0,002
FEF25-75% (l/s)	-0,38 (-0,50, -0,25)	<0,001
log FEF25-75% %pred	-0,49 (-0,68, -0,31)	<0,001
RV/TLC%	0,024 (0,013, 0,035)	<0,001
RV/TLC %pred	0,0080 (0,0025, 0,013)	0,005
IC/TLC	-2,22 (-3,45, -0,98)	0,001
Kortikoszteroid szedése (n/i)	0,31 (0,023, 0,60)	0,035
SGRQ tünetek pontszám	0,0042 (-0,000083, 0,0086)	0,054
SGRQ aktivitás pontszám	0,0063 (0,0014, 0,011)	0,012
SGRQ impakt pontszám	0,0055 (-0,00023, 0,011)	0,060
SGRQ összpontszám	0,0060 (0,00033, 0,012)	0,038
A (log) R_{aw} többszörös lineáris regressziójának végső modellje		
log ADMA	0,42 (0,062-0,771)	0,022
log FEF25-75% %pred	-0,336 (-0,517, -0,154)	<0,001
CPR (normál/magas)	0,489 (0,266, 0,713)	<0,001

23. ábra: A $\log R_{aw}$ és $\log ADMA$ közötti kapcsolat többször lineáris regressziós modellje a vizsgált COPD-s betegpopulációban ($n=74$). A kék pontok az eredeti adatpárokat jelölik, a bordó pontok a többszörös lineáris regresszióval kapott (illesztett) adatpárokat. A zöld vonal az eredeti adatpárok, a sárga vonal pedig az illesztett adatpárok (helyileg súlyozott szórásgörbe simítással (LOWESS) illesztett) görbéit mutatja. R_{aw} : légúti áramlási ellenállás, ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség



7.3. Az irisin-BDNF tengely szerepe krónikus megbetegedések komorbid állapotában

7.3.1. A hangulati élet és az irisin/BDNF tengely kapcsolata, kontroll-alapú kezelésben részesülő asthma bronchiales betegekben

A vizsgálati populáció általános jellemzése

Az asthmás betegcsoportunknak, a korábban már bemutatott alapvető klinikai adatain túl (14. táblázat), fontos jellemzője a medián irisin-szint 7,87 ng/ml (IKT: 7,15 - 8,82 ng/ml), és az

átlagos szérumbDNF-szint 314,46 ng/ml ($\pm 118,68$ ng/ml). Sem a szérumbDNF koncentrációja nem különbözött szignifikánsan a két nem között.

Az SGRQ Hatás pontszámának mediánja (22,53 pont) mentén a teljes asthmás betegpopulációt két részre bontottuk: egy 84 főt magába foglaló alacsonyabb pontszámú csoportra, ami a hangulati élet szempontjából kedvezőbb profilú csoportot, és egy 83 páciensből álló magasabb pontszámú, a hangulati élet szempontjából kedvezőtlenebb profilú csoportot eredményezett. A két csoport a legtöbb vizsgálati paraméter szempontjából nem különbözött szignifikánsan egymástól. A nagyobb pontszámú betegek ugyanakkor szignifikánsan idősebbek és alacsonyabbak voltak, többet dohányoztak, gyakoribb volt köztük a diszlipidémia (67/17 vs. 51/32; $p=0,009$) és a hipertónia (62/22 vs. 42/41; $p=0,002$), szignifikánsan magasabb volt a triglicerid-szintjük 1,2 mmol/l (0,9 – 1,8 mmol/l) vs. 1,6 mmol/l (1 – 2 mmol/l; $p=0,04$) és a fibrinogén-szintjük ($3,18 \pm 0,62$ g/l vs. $3,49 \pm 0,62$ g/l; $p=0,001$) is. A nagyobb pontszámú betegek szérumbDNF-szintje viszont alacsonyabb volt (rendre 8,187 ng/ml (KI: 7,402 – 9,312 ng/ml) vs. 7,666 ng/ml (6,838 – 8,54 ng/ml; $p=0,02$)). Ezen túlmenően több tüdőfunkciós paraméterük is szignifikánsan rosszabb volt (17. táblázat).

17. táblázat: A teljes asthmás betegpopuláció két, az SGRQ Hatás pontszám mediánja (22,53 pont) alapján bontott csoportjának fő jellemzői. Az alacsonyabb ($< 22,53$; $n = 84$) és a magasabb ($\geq 22,53$; $n = 83$) pontszámú csoport adatai közötti különbséget $p < 0,05$ esetén tekintettünk szignifikánsnak (félkövér). Az SGRQ pontszámok klinikailag jelentős különbségét dőlt szedés jelzi. RR: vérnyomás, SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszzokkal Kapcsolatos Kérdőíve, FEV1: erőltetett kilégzési másodperctérfogat, FEF25-75%: a vitálkapacitás 25-75% tartományában mért átlagos áramlási sebesség, TLC: totálkapacitás, RV: reziduális térfogat, R_{aw} : légúti áramlási ellenállás, % pred: az adott mennyiség a referenciaérték százalékában kifejezve (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Paraméterek	Alacsonyabb Hatás pontszám	Magasabb Hatás pontszám	p
Életkor (év)	40,5 (28,5 – 59,5)	52 (43 – 57)	0,003
Nem (n/f)	43/41	48/35	0,389
Dohányos (n/i)	76/8	69/14	0,161
Dohányzás (doboz-évek)	0 (0 – 0,5)	0 (0 – 5)	0,03
Dohányzás (év)	0 (0 – 0)	0 (0 – 3)	0,22
Cukorbetegség (n/i)	81/3	78/5	0,458
Diszlipidémia (n/i)	67/17	51/32	0,009
Magasvérnyomás (n/y)	62/22	42/41	0,002
RR szisztolés (mmHg)	130,10 $\pm$ 15,26	133,02 $\pm$ 15,17	0,22
RR diastolés (mmHg)	84,66 $\pm$ 10,38	83,96 $\pm$ 11,02	0,67
Szívinfarktus (n/i)	83/1	80/3	0,306
Stroke (n/i)	83/1	81/2	0,553

zsugajudit_309_25

Betegség időtartam (év)	15 (8 – 20)	15 (10 – 20)	0,63
Derékbőség (cm)	94,76 ±13,75	97,96±12,23	0,12
Testtömeg (kg)	75 (65 – 85,5)	75 (66 – 88)	0,50
Magasság (m)	1,70±0,10	1,66±0,10	0,003
Irisin (ng/ml)	8,187 (7,402 – 9,312)	7,666 (6,838 – 8,54)	0,02
BDNF (ng/ml)	318,24±125,54	310,63±111,96	0,68
Urea (mmol/l)	4,2 (3,8 – 5,8)	4,7 (3,9 – 5,3)	0,92
Kreatinin (μmol/l)	70 (59 – 80)	68 (56 – 79)	0,43
GFR (ml/min/1,73m ²)	91 (88 – 91)	91 (85 – 91)	0,17
GOT (U/l)	20 (17 – 25)	19 (16 – 25)	0,31
GPT (U/l)	19 (14 – 32)	19 (15 – 26)	0,62
γGT (U/l)	19 (15 – 31)	24 (16 – 34)	0,15
CK (U/l)	115 (88 – 179)	105 (73 – 150)	0,06
LDH (U/l)	196 (179 – 226)	197 (181 – 222)	0,87
Glükóz (mmol/l)	5 (4,2 – 5,4)	5 (4,3 – 5,5)	0,44
Inzulin (mU/l)	8,95 (5,75 – 15,85)	9,5 (6,9 – 19,5)	0,16
HgA1c (%)	5,3 (5 – 5,7)	5,5 (5,2 – 5,8)	0,09
HOMA index	1,88 (1,22 – 3,33)	2,005 (1,42 – 4,73)	0,18
Cholesterol (mmol/l)	5,21±1,08	5,40±1,26	0,29
LDL-C (mmol/l)	3,11±0,84	3,22±1,009	0,47
HDL-C (mmol/l)	1,4 (1,2 – 1,7)	1,4 (1,2 – 1,8)	0,78
Triglicerid (mmol/l)	1,2 (0,9 – 1,8)	1,6 (1 – 2)	0,04
CRP (mg/l)	1,2 (0,5 – 3,3)	1,9 (0,8 – 4)	0,06
CRP (alacsony/magas)	71/12	65/18	0,226
Fibrinogén (g/l)	3,18±0,62	3,49±0,62	0,001
Prokalcitonin (μg/l)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,31
sTSH (mU/l)	1,76 (1,07 – 2,33)	1,7 (1,21 – 2,48)	0,71
FVC % pred	95,33±13,59	90,05±13,58	0,02
FEV1 % pred	90,27±13,86	82,33±15,20	<0,001
FEF25-75 % pred	72,56±22,06	61,11±21,05	0,001
RV % pred	129 (112 – 146)	139 (124 – 169)	0,01
RV/TLC % pred	117,60±19,11	129,46±19,32	<0,001
R_{aw}	0,2 (0,17 – 0,25)	0,24 (0,19 – 0,32)	0,003
Szteroid használat (i/n)	76/8	80/3	0,124
Tünetek pontszám	15,43 (8,40 – 26,87)	50,46 (31,44 – 66,22)	<0,001
Aktivitás pontszám	29,38 (11,56 – 42,82)	59,45 (47,68 – 66,95)	<0,001
Összpontszám	17,10 (9,22 – 25,57)	47,11 (37,88 – 56,10)	<0,001

Az SGRQ Hatás pontszám és az irisin szint korreláció-analízise

Az SGRQ Hatás pontszám és a szérum irisin-szint reciproka szignifikáns pozitív korrelációt mutatott (Pearson korrelációs koefficiens: 0,19; p=0,014) a teljes betegpopulációban.

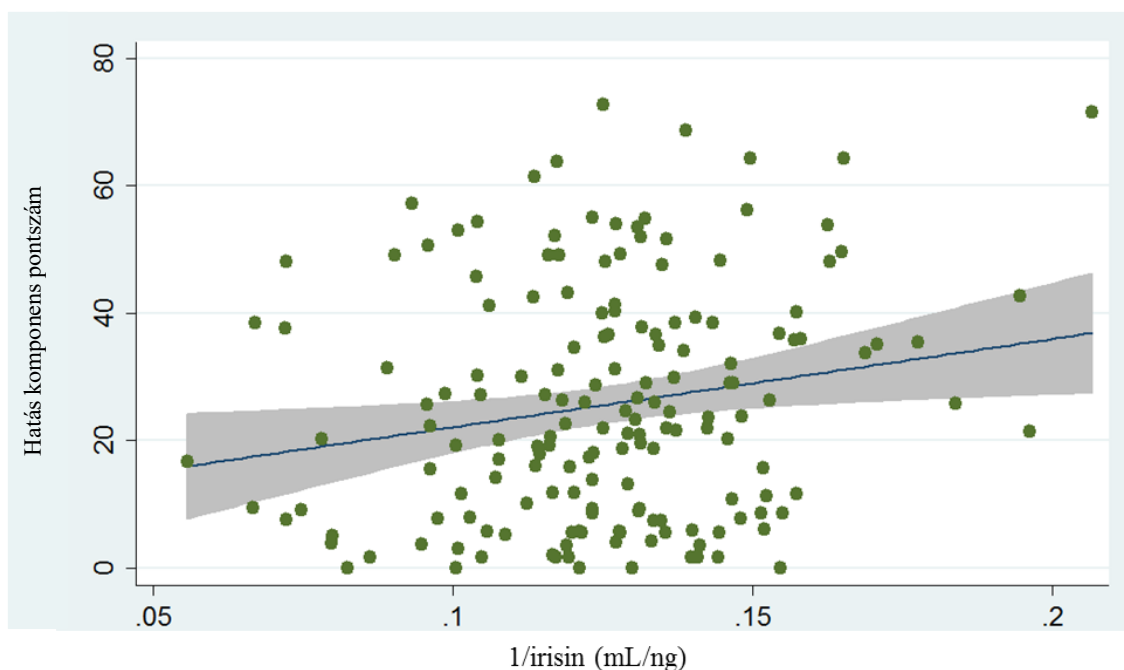
A teljes asthmás betegpopulációt a BDNF koncentráció középértéke alapján rétegezve (BDNF < 311,4 ng/ml, illetve ≥ 311,4 ng/ml), azt tapasztaltuk, hogy a korreláció erősödött és

szignifikáns maradt a magasabb BDNF-szintű csoportban (Pearson-féle korrelációs koefficiens: 0,25; $p=0,025$), ugyanakkor gyengült és elvesztette szignifikáns voltát az alacsonyabb BDNF koncentrációjú csoportban (Pearson-féle korrelációs koefficiens: 0,11; $p=0,30$). Nagyobb szérumszintű irisin esetén tehát az asthmás páciensek hangulati életét jellemző paraméter kedvezőbb képet mutatott, különösen akkor, ha a nagyobb szérumszintű irisin koncentráció nagyobb szérumszintű BDNF-szinttel társult.

Az SGRQ Hatás pontszám és az irisin szint közti kapcsolat elemzése lineáris regresszióval

Egyszerű lineáris regresszióval elemezve, az SGRQ Hatás pontszám és az irisin-szint reciproka között erős, statisztikailag szignifikáns pozitív kapcsolat volt kimutatható (β : 147,74; KI, 42,17 – 253,30; $p=0,006$) (24. ábra), ami még kifejezettebb volt a nagyobb BDNF-szintet mutató csoportban (β : 213,38; KI, 56,38 – 370,38; $p=0,008$). Ezzel összhangban a kisebb BDNF-szintet mutató csoportban csak gyenge és nem-szignifikáns kapcsolat volt a Hatás pontszám és az irisin-szint reciproka között (β : 60,89; KI, -108,55 – 230,33; $p=0,48$) (18. táblázat).

24. ábra: Az SGRQ Hatás pontszám és a szérumszintű irisin koncentráció reciprokának egyszerű lineáris regressziós modellje a teljes asthmás betegpopulációban ($n=167$). A kék vonal a reciprok irisin-szint és a Hatás pontszám adatpárokra illesztett egyenest mutatja, míg a szürke terület a 95%-os konfidencia intervallumot. SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszzal Kapcsolatos Kérdőíve



18. táblázat: Az SGRQ Hatás pontszám egyszerű lineáris regresszióval meghatározott szignifikáns regresszorai a teljes asthmás betegcsoportban (n = 165, két beteg adatai hiányosak voltak). SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve, FEV1: erőltetett kilégzési másodperctérfogat, FEF25-75%: a vitálkapacitás 25-75% tartományában mért átlagos áramlási sebesség, TLC: totálkapacitás, RV: reziduális térfogat, R_{aw} : légúti áramlási ellenállás, % pred: az adott mennyiség a referenciaérték százalékában kifejezve, KI: konfidencia intervallum, FVC: erőltetett kilégzési vitálkapacitás (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Paraméterek	Koefficiens (95% KI)	p
A Hatás pontszám egyszerű lineáris regressziója		
életkor	0,30 (0,122; 0,49)	0,001
irisin reciproka	138,54 (28,47; 248,61)	0,014
magasság	-50,58 (-78,01; -23,15)	<0,01
albumin	-1,43 (-2,40; -0,47)	0,004
log CK	-6,27 (-11,72; -0,83)	0,024
log TG	5,10 (0,08; 10,12)	0,046
fibrinogén	5,41 (1,07; 9,75)	0,015
FVC % pred	-0,31 (-0,52; -0,11)	0,003
FEV1% pred	-0,33 (-0,52; -0,15)	0,001
FEF25-75% % pred	-0,18 (-0,31; -0,05)	0,005
RV % pred	0,09 (0,0002; 0,17)	0,049
RV/TLC % pred	0,28 (0,14; 0,42)	<0,001
log R_{aw}	8,98 (1,91; 16,05)	0,013
tünetek pontszám	0,52 (0,44; 0,61)	<0,001
aktivitás pontszám	0,56 (0,47; 0,65)	<0,001
összpontszám	0,94 (0,90; 0,99)	<0,001
diszlipidémia	9,72 (3,75; 15,70)	0,002
magasvérnyomás	8,36 (2,71; 14,00)	0,004
ateroszklerózis	13,32 (2,20; 24,44)	0,019
obezitás	8,20 (2,47; 13,93)	0,005
szteroid használat	11,23 (0,06; 22,41)	0,049
GFR	6,39 (0,55; 12,24)	0,032

A többszörös lineáris regresszió végső modellje az irisin-szint reciproka és az *a priori* paraméterek mellett csak az anamnézisben szereplő diszlipidémiát tartalmazta. A diszlipidémia tehát érdekes módon szignifikáns pozitív kapcsolatban van az SGRQ Hatás pontszám által kifejezett hangulatzavar súlyosságával az asthmás betegek körében (β : 7,01; KI, 0,85 - 13,35; $p=0,026$). Ez a kapcsolat csak a teljes populációban (tehát nagy esetszám mellett) volt szignifikáns.

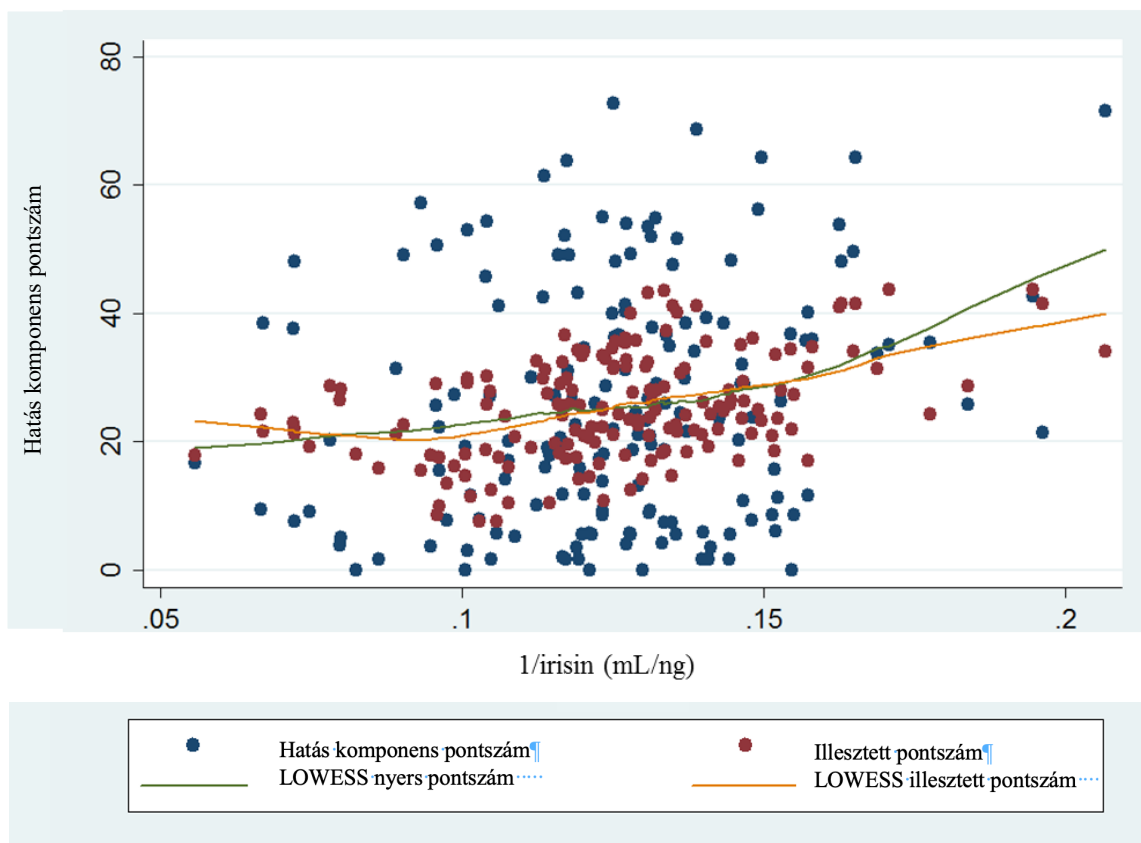
Mindhárom modell (a teljes betegpopuláció, a nagyobb BDNF koncentrációjú csoport és a kisebb BDNF-szintű csoport) szignifikáns volt ($p<0,001$; $p=0,040$; $p=0,003$). A Cook-

zsugajudit_309_25

Weisberg teszt nem mutatott heteroszkedaszticitást egyik modell esetében sem ($p=0,55$; $p=0,22$; $p=0,79$, a fentebbi említés sorrendjében).

A modellek jó illeszkedése volt megfigyelhető, mind a Ramsey teszt, mind a helyileg súlyozott szórásgörbe simítással végzett vizsgálat szerint (LOWESS) (25. ábra), mind a teljes betegpopuláció, mind annak BDNF-szint szerint bontott két alcsoportja esetében ($p=0,51$; $p=0,28$; $p=0,55$).

25. ábra: Az SGRQ Hatás pontszám és a szérumszint reciproka közötti kapcsolat többször lineáris regressziós modellje a vizsgált asthma bronchiales betegpopulációban ($n=165$, két beteg kikerült az elemzésből hiányzó értékek miatt). A kék pontok az eredeti adatpárok, a bordó pontok pedig a többszörös lineáris regresszióval kapott (illesztett) adatpárok. A zöld vonal az eredeti adatpárok, a sárga vonal pedig az illesztett adatpárok (helyileg súlyozott szórásgörbe simítással illesztett) görbéit mutatja. SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve



7.3.2. A hangulati élet és az irisin/BDNF tengely kapcsolata, kontroll-alapú kezelésben részesülő COPD-s betegekben

A vizsgálati populáció általános jellemzése

19. táblázat: A hangulatzavart jellemző Hatás komponens pontszám átlaga (32,65 pont) szerint dichotomizált COPD-s betegpopuláció (n = 74) jellemzése. A szignifikancia szint határát $p < 0,05$ értéknél húztuk meg (félkövér). COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, RR: vérnyomás, BMI: testtömeg-index, BDNF: brain-derived neurotrophic factor, HOMA: homeosztatikus modellértékelés, FEV1: erőltetett kilégzési másodperctérfogat, FVC: erőltetett kilégzési vitálkapacitás, % pred: az adott mennyiség a referenciaérték százalékában kifejezve, SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Paraméterek	Alacsonyabb Hatás pontszám	Magasabb Hatás pontszám	p
Életkor (években)	62,75±9,15	61,44±10,40	0,567
Nem (n/f)	12/28	15/19	0,209
Dohányos (i/n)	13/40 (32,5%)	12/34 (35,3%)	0,800
Dohányzás (dobozév)	19 (2,25-33)	20 (8,8-37,5)	0,227
Dohányzás (év)	5,50 (0,00-30,00)	12,50 (0,00-38,00)	0,460
Cukorbetegség (i/n)	5/40 (12,5%)	8/34 (23,5%)	0,214
Dyslipidaemia (i/n)	9/40 (22,5%)	17/34 (50,0%)	0,017
Hypertonia (i/n)	18/40 (45,0%)	25/34 (73,5%)	0,013
RR szisztolés (Hgmm)	135,45±15,34	137,70±16,60	0,545
RR diasztolés (Hgmm)	83,00±14,62	81,65±13,60	0,683
Szívinfarktus (i/n)	4/40 (10,0%)	5/34 (14,7%)	0,538
Stroke (i/n)	0/40 (0%)	1/34 (2,9%)	0,275
Betegség időtartam (évek)	5,00 (3,00-8,00)	6,00 (3,00-10,00)	0,301
Derékbőség (cm)	101,11±13,04	103,02±15,81	0,570
Testtömeg (kg)	78,77±15,41	80,81±19,13	0,617
Magasság (m)	1,70±0,94	1,65±0,10	0,110
BMI (kg/m ²)	27,29±4,25	29,25±5,82	0,103
Irisin (ng/ml)	7,37 (6,99-8,12)	6,85 (6,49-7,99)	0,030
BDNF (ng/ml)	347,55 (316,10-413,60)	343,15 (292,00-377,90)	0,400
Urea (mmol/l)	5,31±1,30	5,31±1,47	0,995
Kreatinin (μmol/l)	69,50 (57,50-81,50)	72,00 (61,00-80,00)	0,840
GFR (ml/min/1.73m ²)	90,00 (81,50-91,00)	91,00 (80,00-91,00)	0,920
GOT (U/l)	20,00 (16,00-24,00)	19,00 (15,00-22,00)	0,384
GPT (U/l)	20,50 (14,50-29,50)	1,00 (13,00-21,00)	0,102
γGT (U/l)	32,50 (19,50-49,00)	32,50(20,00-47,00)	0,724
CK (U/l)	101,50 (77,50-138,50)	93,50 (73,00-147,00)	0,640
LDH (U/l)	207,55±36,08	209,88±34,12	0,780
Glükóz (mmol/l)	4,08 (4,00-5,50)	5,30 (4,70-6,60)	0,015
Insulin (mU/l)	7,50 (5,30-13,50)	9,45 (5,90-22,40)	0,243
HgA1c (%)	5,70 (5,45-6,00)	5,70 (5,50-6,20)	0,550
HOMA index	1,48 (1,00-3,38)	2,35 (1,46-5,92)	0,092

zsugajudit_309_25

Cholesterol (mmol/l)	5,70 (4,00-6,30)	5,00 (4,00-5,80)	0,112
LDL-C (mmol/l)	3,25 (2,65-4,00)	2,80 (2,40-3,30)	0,030
HDL-C (mmol/l)	1,45 (1,20-1,80)	1,35 (1,00-1,80)	0,570
Triglycerid (mmol/l)	1,35 (0,95-1,95)	1,35 (1,00-2,00)	0,691
CRP (mg/l)	1,90 (0,85-3,65)	2,60 (1,50-7,00)	0,060
Fibrinogén (g/l)	3,63 (3,13-4,00)	3,69 (3,33-4,00)	0,543
Procalcitonin (µg/l)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,360
sTSH (mU/l)	1,36 (0,84-2,00)	1,12 (0,78-1,43)	0,216
FEV1% pred	71,37±19,26	60,85±20,25	0,025
FVC% pred	86,3±16,92	78,12±17,25	0,043

A krónikus nemfertőző betegségek és a mentális zavarok közti kapcsolat vizsgálata érdekében az előbbieken ismertetett COPD-s betegpopuláción megvizsgáltuk a hangulati élet (szorongást és depressziót jellemző) zavarára utaló eltéréseket. A hangulati életet az SGRG Hatás komponens skálájával jellemeztük. A vizsgálati populációt ezen parameter mediánja szerint dichotomizálva a minta a legtöbb vizsgált parameter tekintetében homogénnek bizonyult. Mindazonáltal a magasabb Hatás komponens pontszámú csoportban (azaz azok körében, akiknél kifejezettebb volt a hangulatzavar) gyakoribb volt a hypertonia és a dyslipidaemia az anamnézisben, a szérum LDL cholesterol, a szérum irisin szint, a FEV1% pred és az FVC% pred szignifikánsan alacsonyabb, míg a vércukorszint szignifikánsan magasabb volt, mint az alacsonyabb Hatás komponens pontszámú csoportban (19. táblázat).

Az SGRQ Hatás pontszám és az irisin szint korreláció-analízise

Az SGRQ Hatás komponens pontszám és a szérum irisin szint normális eloszlását biztosító reciprok forma közti korreláció vizsgálata során statisztikailag szignifikáns pozitív korreláció volt megfigyelhető a teljes COPD-s populáció vizsgálatakor (Spearman korrelációs koefficiens: 0,26; $p=0,02$), összhangban azzal, hogy a szérum irisin szint kisebb volt a magasabb Hatás komponens pontszámú csoportban (19. táblázat).

A BDNF szint mediánja szerint rétegzett modell ($\text{BDNF} < 345,6 \text{ ng/ml}$, illetve $\geq 345,6 \text{ ng/ml}$) vizsgálata során ez a korreláció szorosabbá vált (bár szignifikanciáját elveszítette) az alacsonyabb BDNF szintű rétegben, azonban gyengébbé vált (és szintén nem volt szignifikáns) a magasabb BDNF szintű rétegben (Spearman korrelációs koefficiensek rendre: 0,32 és 0,22; $p=0,055$ és $p=0,19$ értéket vettek fel).

Az SGRQ Hatás pontszám és az irisin szint közti kapcsolat elemzése lineáris regresszióval

A Hatás komponens pontszám és a szérum irisin reciproka közti kapcsolat egyszerű lineáris regressziós elemzés során nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,08$). Az irisin szint reciprokának és a Hatás komponens pontszám szignifikáns regresszorait az 20. táblázat tartalmazza.

A többszörös lineáris regressziót követően azonban, a demográfiai adatokra és a potenciális zavaró hatásokra történt korrekciót után, a Hatás komponens pontszám és a szérum irisin szint reciproka között szoros, statisztikailag szignifikáns kapcsolat igazolódott (β : 419,97; KI, 204,31 - 635,63; $p<0,001$) (21. táblázat). Ez a kapcsolat még kifejezettebbé vált az alacsonyabb BDNF szintű rétegben (β : 434,11; KI, 166,17 - 702,05; $p=0,002$), azonban lényegesen gyengült és elvesztette statisztikai szignifikanciáját a magasabb BDNF szintű rétegben (β : 373,49; KI, - 74,91 - 821,88; $p=0,10$).

Mindhárom modell szignifikánsnak bizonyult ($p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,009$). A Cook-Weisberg teszt szerint nem mutatkozott heteroszkedaszticitás sem a teljes modellben, sem az alacsonyabb, sem a magasabb BDNF szintű rétegekben (rendre, $p=0,92$; $p=0,67$ and $p=0,82$). A modellek jól illeszkedtek a helyileg súlyozott szórásgörbe simítással történő illesztése során (LOWESS) (26. ábra) illetve a Ramsey teszt szerint is ($p=0,82$; $p=0,53$ és $p=0,79$; rendre a teljes vizsgálati populáció, az alacsonyabb és magasabb BDNF szintű réteg tekintetében).

A végső többszörös lineáris regressziós model eredményei mintánkban azt tükrözték továbbá, hogy a Hatás komponens pontszámot szignifikánsan befolyásolja a testtömeg index, a triglycerid szint (logaritmus) és a testtömeg. Ezen paramétereken túl a FEV1% által jellemzett légúti akadályoztatottság szignifikáns negatív kapcsolatban állt a Hatás komponens pontszámmal (β : -0,52; KI, -0,71 - -0,32; $p<0,001$) (21. táblázat).

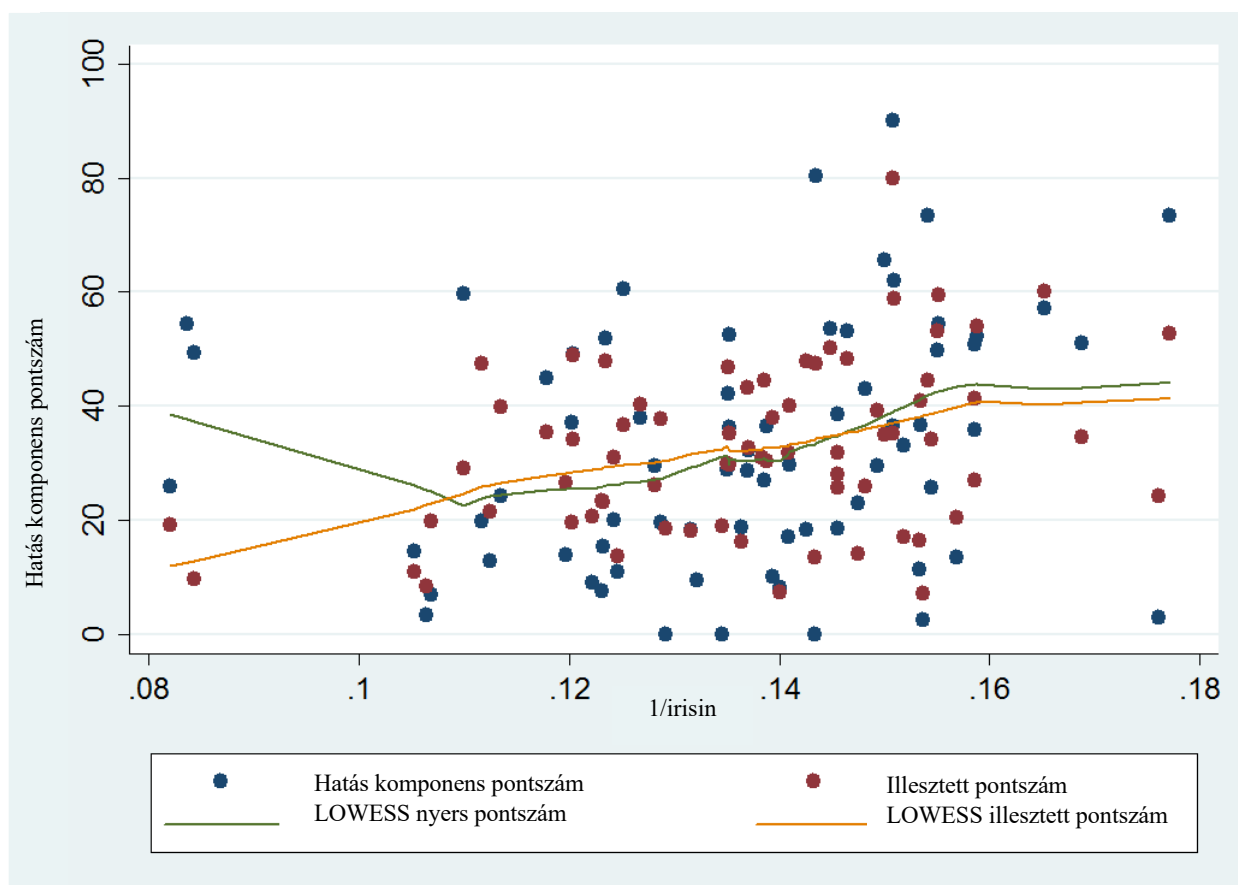
20. táblázat: A Hatás komponens pontszám szignifikáns regresszorai egyszerű lineáris regressziós vizsgálat során a teljes COPD-s vizsgálati populáció adatainak elemzése során (n=74). A regressziós koefficienseket 95%-os konfidencia intervallumukkal együtt mutatjuk be. SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, KI: Konfidencia intervallum, FVC: erőltetett kilégzési vitálkapacitás, FEV1: erőltetett kilégzési másodperctérfogat, FEF25-75%: a vitálkapacitás 25-75% tartományában mért átlagos áramlási sebesség, RV: reziduális térfogat, TLC: totálkapacitás, HOMA: homeosztatisztikus modellértékelés, BMI: testtömeg-index, % pred: az adott mennyiség a referenciaérték százalékában kifejezve (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Paraméter	Koefficiens (95% KI)	p
A Hatás pontszám egyszerű lineáris regressziója		
Magasság	-57,86 (-109,01, -6,65)	0,027
A betegségben eltöltött idő négyzetgyöke	5,52 (0,89, 9,58)	0,019
1/[glükóz] ²	-369,63 (-635,69, -103,58)	0,007
Log HgA1c	44,97 (7,58, 82,37)	0,019
CRP	0,95 (0,19, 1,72)	0,015
Log cholesterol	-21,41 (-39,21, -3,61)	0,019
Log LDL cholesterol	-15,56 (-28,7, -2,42)	0,021
Log HOMA index	5,82 (1,29, 10,56)	0,012
BMI	1,16 (0,23, 2,1)	0,016
Log sTSH	-9,89 (-17,35, -2,43)	0,01
FVC	-10,04 (-15,36, -4,73)	<0,001
FVC% pred	-0,39 (-0,66, -0,12)	0,005
FEV1	-12,24 (-18,5, -5,99)	<0,001
FEV1% pred	-0,38 (-0,61, -0,15)	0,001
FEF25-75%	-7,01 (-12,96, -1,06)	0,022
Log FEF25-75% % pred	-9,45 (-17,91, -1)	0,029
RV/TLC	0,62 (0,15, 1,08)	0,01
RV/TLC% pred	0,34 (0,12, 0,55)	0,03

21. táblázat: Az SGRQ Hatás pontszám determinánsainak többszörös lineáris regressziós modellje a COPD-s betegek körében a teljes vizsgálati populációban, továbbá a BDNF-szint mediánja szerint rétegelt modellekben. A regressziós koefficienseket 95%-os konfidencia intervallumukkal együtt adjuk meg. A kiindulási model az alapvető demográfiai adatokat és az egyszerű lineáris regresszóval feltárt potenciális zavaró változókat tartalmazta (megfelelően transzformált formában). SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, FEV1: erőltetett kilégzési másodperctérfogat, % pred: az adott mennyiség a referenciaérték százalékában kifejezve, BMI: testtömeg-index, KI: konfidencia intervallum (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Paraméter	Koefficiens (95% KI)	P
Teljes vizsgálati populáció		
Irisin reciproka	419,97(204,31, 635,63)	0,000
Életkor	-0,42(-0,85, 0,01)	0,053
Nem	0,45(-9,92, 10,83)	0,931
FEV1% pred	-0,52(-0,71, -0,32)	0,000
BMI	3,68(2,01, 5,34)	0,000
Log triglycerid	-8,70(-16,38, -1,02)	0,027
Testtömeg	-0,78(-1,31, -0,25)	0,004
Alacsonyabb BDNF szint rétege		
Irisin reciproka	434,11(166,17, 702,05)	0,002
Életkor	-0,39(-0,94, 0,16)	0,160
Nem	-3,87(-23,46, 15,72)	0,689
FEV1% pred	-0,50(-0,76, -0,23)	0,001
BMI	3,45(0,49, 6,42)	0,024
Log triglycerid	-11,91(-22,31, -1,50)	0,026
Testtömeg	-0,58(-1,60, 0,43)	0,250
Magasabb BDNF szint rétege		
Irisin reciproka	373,49(-74,91, 821,88)	0,099
Életkor	-0,49(-1,38, 0,40)	0,269
Nem	1,19(-15,55, 17,94)	0,885
FEV1% pred	-0,56(-0,93, -0,19)	0,004
BMI	3,70(1,25, 6,15)	0,005
Log triglycerid	-4,62(-18,32, 9,07)	0,494
Testtömeg	-0,83(-1,59, -0,07)	0,033

26. ábra: A Hatás komponens pontszám és az irisin szint reciproka közti kapcsolatot jellemző többszörös lineáris regressziós modell illeszkedése (helyileg súlyozott simítással történő illeszkedés szerint) a teljes COPD-s populációban (n=74). Az x tengelyen a szérumban az irisin szint reciproka van feltüntetve, az y tengelyen pedig az SGRQ Hatás komponens pontszám. A kék pontok az eredeti adatpontokat mutatják, piros pontok pedig a többszörös lineáris regressziós modell által illesztett adatpontokat. A zöld, illetve a narancs vonalak az eredeti, illetve az illesztett adatpontokra (helyileg súlyozott simítással) illesztett szórásgörbék (lowess). SGRQ: Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség



7.3.3. A parancsoló nappali aluszékonyság és az irisin/BDNF tengely kapcsolata kezeletlen obstruktív alvási apnoes betegekben

A vizsgálati populáció általános jellemzése

Összesen 69 obstruktív alvási apnoeal diagnosztizált beteg adatait elemeztük. A betegek átlagéletkora $53,81 \pm 10,72$ év volt, közülük 18 beteg volt nő (22. táblázat). A 69 alvási apnoes beteg közül 16 beteg nem szedett semmilyen gyógyszert, 16-an sztatin származékot, 41 beteg antihypertenzív (ACE gátlót, angiotensin receptor blokkolót, béta-blokkolót, Ca-csatorna gátlót, diuretikumot vagy más antihipertenzív) készítményt, 11 beteg orális antidiabetikumot,

19 fő aszpirint, 8 beteg benzodiazepint szedett rendszeresen, és tízen proton pumpa gátló kezelésben részesültek.

22. táblázat: A vizsgált alvási apnoes betegpopuláció demográfiai adatai és főbb vizsgálati paraméterei a teljes populációban (n=69). RR: vérnyomás, BMI: testtömeg-index, BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, AHI: apnoe-hypopnoe index, PSQI: Pittsburgh Alvásminőség Index (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Paraméterek	
Életkor (években)	53,81±10,72
Nem (nő/férfi)	18/51
Dohányzás (n/i)	57/12
RR szisztolés (Hgmm)	140 (125-145)
RR diasztolés (Hgmm)	89,18±9,52
Testtömeg (kg)	94 (86,4-110)
Derékbecsület	112 (106-123)
Nyakkkörfog	44,10±5,20
Magasság (m)	171,35±7,63
BMI (kg/m ²)	31,97 (28,77-37,03)
Irisin (ng/ml)	6,93±8,40
BDNF (ng/ml)	368,80±113,70
Glükóz (mmol/l)	5,5 (5,2-6,2)
Cholesterol (mmol/l)	5,18±1,05
Triglycerid (mmol/l)	1,5 (1,1-2,6)
CRP (normális/magas)	54/12
Beck pontszám	6 (3-10)
Epworth pontszám	10,04±4,63
PSQI	5 (3-8)
AHI (1/h)	37,95±23,97
Deszaturációs index (1/h)	25,4 (8,8-63,5)
Arousal index (1/h)	38,4 (20,6-55,4)
Centrális apnoe index (1/h)	1,9 (0,7-4,6)
Obstruktív apnoe index (1/h)	10,7 (3,5-21,4)
Kevert apnoe index (1/h)	1,5 (0,4-5,3)
Hypopnoe index (1/h)	13,4 (8,8-20,3)

Az Epworth pontszám és az irisin szint közti kapcsolat elemzése lineáris regresszióval

A Epworth Aluszékonysági Teszt által jellemzett parancsoló nappali aluszékonyság és a szérumszint közti kapcsolat lineáris regresszióval történő elemzése során a statisztikai szignifikancia határán mozgó összefüggést találtunk ($p=0,051$), azonban az aluszékonyság és a szérumszint között nem volt szignifikáns a kapcsolat ($\beta=0,008$; 95% KI, -0,0023 - 0,017; $p=0,129$). Amennyiben a szérumszint és BDNF közti interakcióra is korrigáltunk a

modellben a kapcsolat ismét közelített a statisztikai szignifikancia határához ($p=0,055$). A parancsoló nappali aluszékonyságot jellemző pontszámot a nem, az egy háztartásban élők száma, egyes polysomnográfias paraméterek, az elhízás, a Beck depressziós skála pontszámának négyzetgyöke, és az alvásminőséget jellemző Pittsburgh Alvásminőség pontszám (logaritmus) határozta meg (23. táblázat).

23. táblázat: Az Epworth Aluszékonysági Teszt szignifikáns egyszerű lineáris regresszióval meghatározott regresszorai a teljes alvási apnoe betegpopulációban ($n=69$). A regressziós koefficienseket 95%-os konfidencia intervallumukkal együtt tüntettük fel. BMI: testtömeg-index, BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, AHI: apnoe-hypopnoe index, PSQI: Pittsburgh Alvásminőség Index, KI: konfidencia intervallum (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

Paraméter	Koefficiens (95% KI)	p
Az Epworth pontszám egyszerű lineáris regressziója		
Kor években	-0,020 (-0,125; 0,086)	0,711
Nem (n/f)	2,91 (0,460; 5,370)	0,021
Egy háztartásban élők	0,981 (0,035; 1,927)	0,042
Irisin (ng/ml)	1,321 (-0,007; 2,649)	0,051
AHI (1/h)	0,083 (0,040; 0,125)	<0,001
Desaturációs index (1/h)	0,980 (0,050; 1,910)	0,039
Obstruktív apnoe index (1/h)	0,140 (0,069; 0,208)	<0,001
(log)PSQI	2,427 (0,812; 4,042)	0,004
(sqrt)Beck	1,323 (0,398; 2,249)	0,006
(log)testtömeg	8,477 (3,309; 13,645)	0,002
1/BMI	-0,0252 (-0,045; 0,005)	0,015
Nyak körfogat (cm)	0,330 (0,128; 0,532)	0,002
(log)derékbőség	13,296 (5,168; 21,425)	0,002

A parancsoló nappali aluszékonyság kialakulásának vizsgálatakor két fő független változó, az irisin és a BDNF-szint hatását szeretnénk feltárni. A végső többszörös lineáris regressziós modellben ezért mind a szérumszint irisin, mind a szérumszint BDNF szerepelt. Megfigyelésünk szerint mindkét tényező jelentős, szignifikáns kapcsolatot mutatott a kimeneteli változóval (β_{irisin} : 1,53; 95% KI, 3,55 - 2,70; $p=0,012$; β_{BDNF} : 0,014; 95% KI, 0,005 - 0,023; $p=0,002$). A modell ezen kívül a demográfiai alapadatokat és az alvásminőséget jellemző PSQI (logaritmusát) tartalmazta. Továbbá a két független változó között interakció is szignifikánsnak mutatkozott a végső lineáris regressziós modellben (24. táblázat).

24. táblázat: A parancsoló nappali aluszékonyságot meghatározó tényezők többszörös lineáris regressziós modellje a szérumszintek és szérumszintek BDNF szintek interakciójának figyelmen kívül hagyásával (A panel) és figyelembevételével (B panel). A regressziós koefficienseket 95%-os konfidencia intervallumukkal együtt tüntettük fel. A kezdeti többszörös regressziós modell az a priori azonosított paramétereket és a szignifikáns regresszorokat tartalmazta. BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, PSQI: Pittsburgh Alvásminőség Index, KI: konfidencia intervallum (a laboratóriumi paraméterek rövidítéseit ld. a rövidítések jegyzékében)

A panel	Koefficiens (95% KI)	p
Kor években	0,02 (-0,091; 0,095)	0,970
Nem (n/f)	3,955 (1,761; 6,149)	0,001
Irisin (ng/ml)	1,530 (0,355; 2,705)	0,012
BDNF (ng/ml)	0,014 (0,005; 0,023)	0,002
(log) PSQI	2,972 (1,506; 4,437)	< 0,001

B panel	Koefficiens (95% KI)	p
Kor években	0,001 (-0,092; 0,095)	0,974
Nem (n/f)	3,992 (1,768; 6,216)	0,001
Irisin (ng/ml)	0,973 (-2,898; 4,844)	0,006
BDNF (ng/ml)	0,003 (-0,069; 0,075)	
Irisin-BDNF interakciós tényező	0,002 (-0,009; 0,012)	
(log) PSQI	2,965 (1,487; 4,442)	< 0,001

Mind az interakciós paraméter nélkülöző, mind az azt tartalmazó modell szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,001$ mindkét modell esetén). A Cook-Weisberg teszt eredménye nem tükrözött heteroszkedaszticitást egyik modell esetén sem (rendre $p = 0,08$ és $p = 0,08$). A Ramsey teszt szerint mindkét modell illeszkedése megfelelő volt (rendre $p = 0,42$; $p = 0,46$).

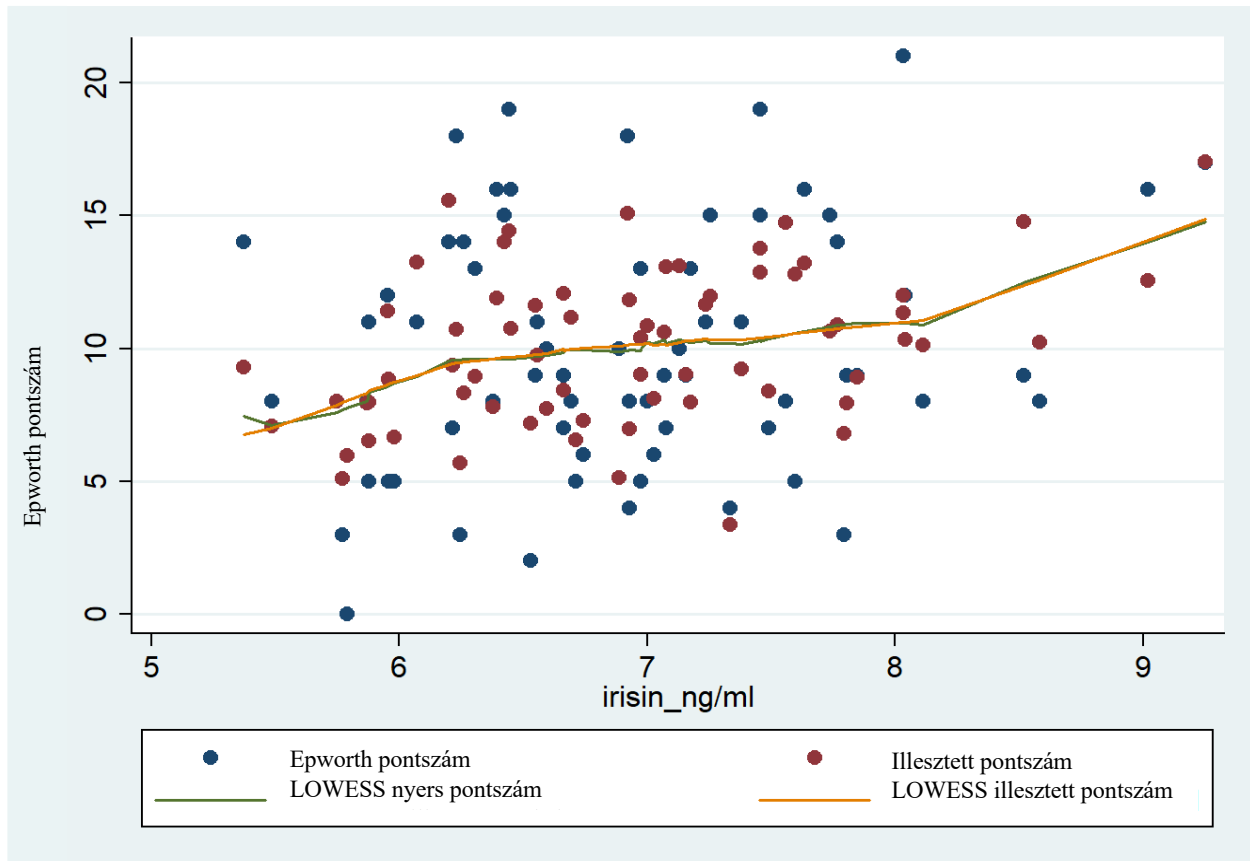
A megfelelő illeszkedést tükrözte továbbá az interakciós tényezőt nem tartalmazó modell helyileg súlyozott simítással illesztett pontdiagrammja (27. ábra).

Hasonlóan ehhez, az interakciós tényezőt tartalmazó háromdimenziós ábrák is megfelelő illeszkedést mutattak (itt az X tengelyen a szérumszintet, az Y tengelyen a szérumszint BDNF szintet és a Z tengelyen az Epworth pontszámot ábrázoltuk), mind az eredeti nyers adatokra (28. ábra, A panel), mind pedig a modell által illesztett adatokra (28. ábra, B panel).

Az irisin és BDNF szintek közti interakciót tartalmazó modell ábrázolása során érdemes megfigyelni, hogy az Epworth Skálán történő szignifikáns változást akkor eredményez egy egységnyi irisin szint változást, ha a szérumszint BDNF szint a ~280 és 470 ng/ml közti tartományban mozog (29. ábra, A panel). Hasonlóképp az Epworth skálán akkor mutatkozik

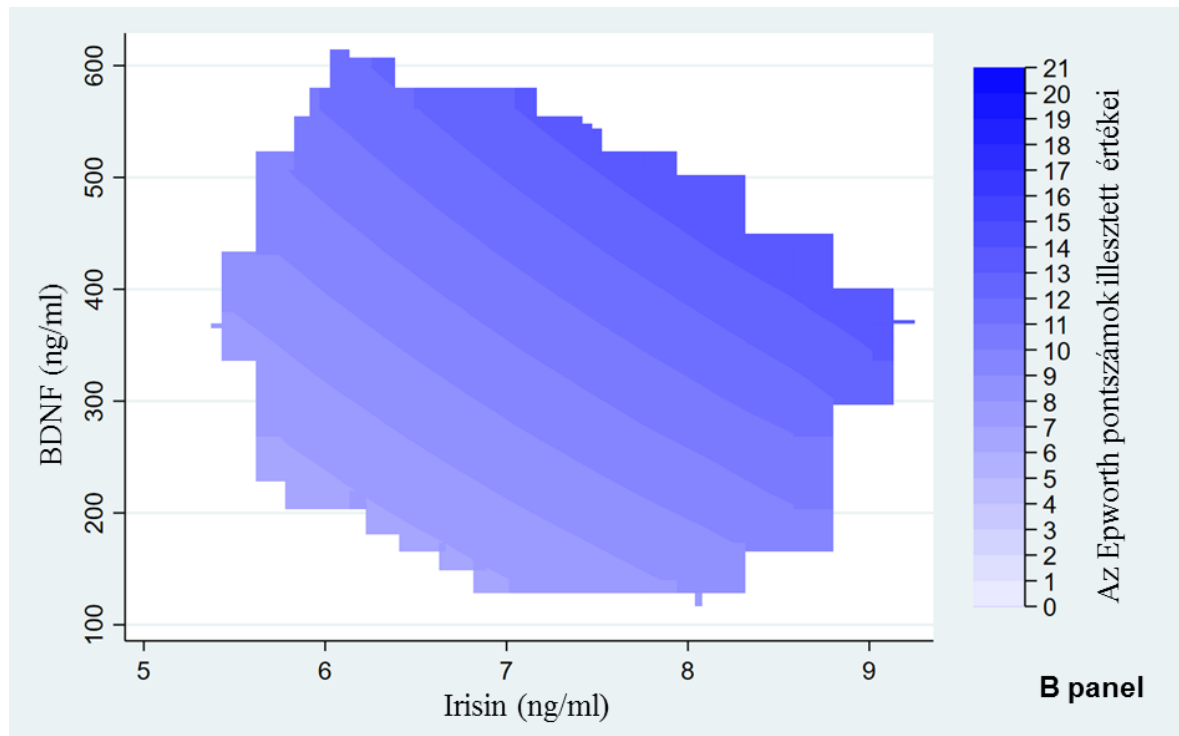
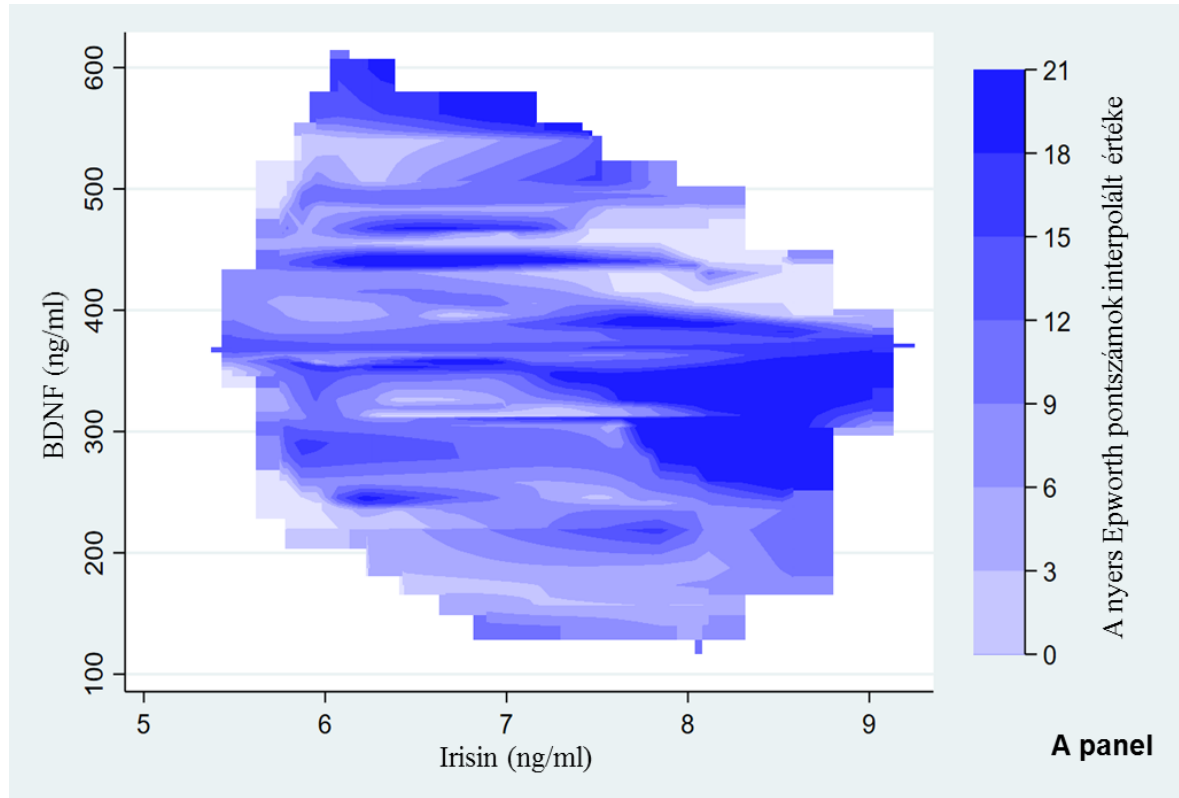
szignifikáns változás az egységnyi BDNF szint változás hatására, ha a szérumban irisin szint a ~6,1 és 8,1 ng/ml közötti tartományban mozog (29. ábra, B panel).

27. ábra: Az Epworth pontszám és az irisin-szint közötti kapcsolat többször lineáris regressziós modellje a vizsgált alvási apnoe-s betegpopulációban (n=69). A kék pontok az eredeti adatpárokat, a bordó pontok pedig a többszörös lineáris regresszióval kapott (illesztett) adatpárokat jelzik. A zöld vonal az eredeti adatpárok, míg a sárga az illesztett adatpárok (helyileg súlyozott szórásgörbe simítással illesztett) görbéit mutatja (lowess).



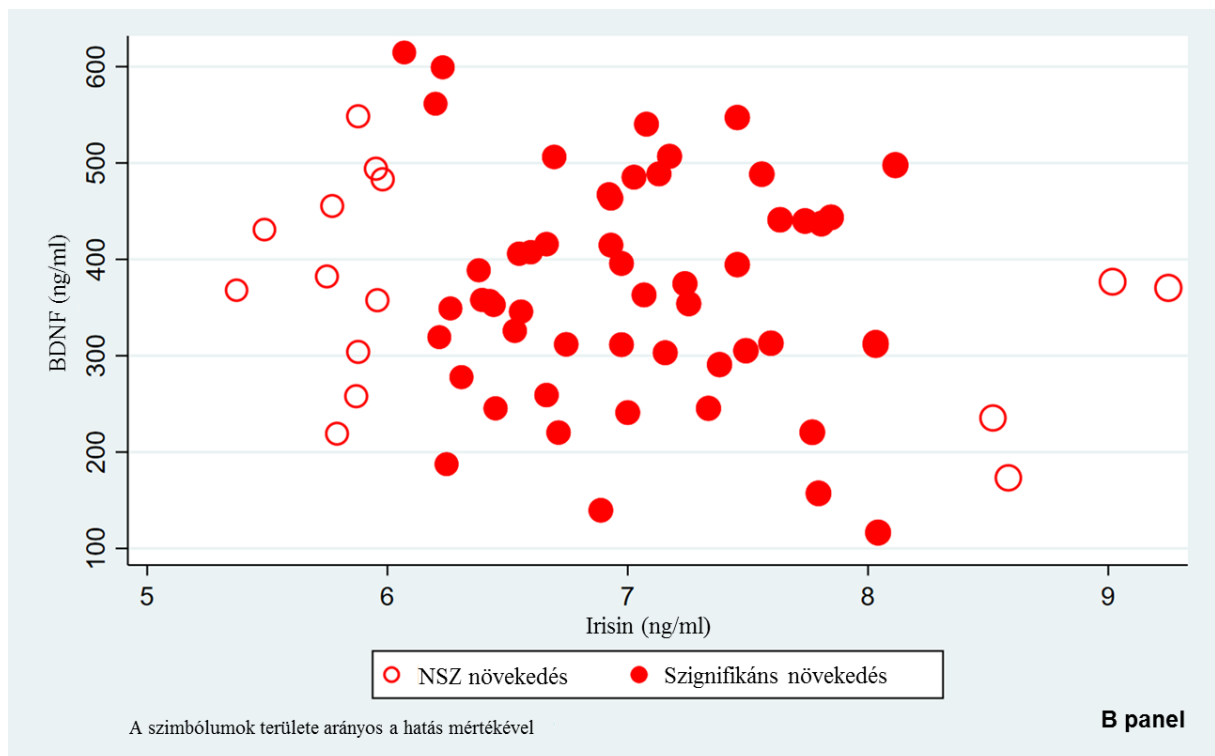
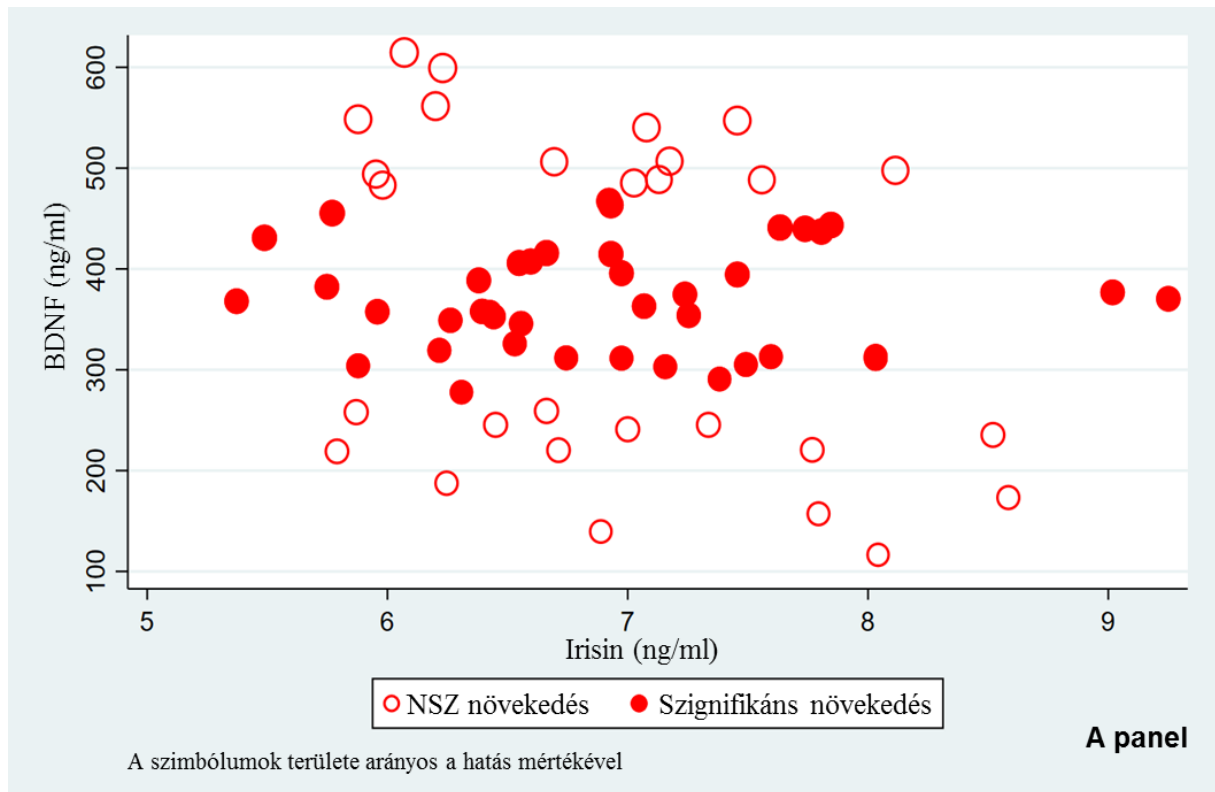
A végső többszörös regressziós modellben a demográfiai paramétereken kívül csak az alvásminőséget jellemző PSQI logaritmus szerepel, jelezve, hogy a parancsoló nappali aluszékonyságot az alvás minősége is meghatározza az általunk vizsgált kezelt alvási apnoe betegekben (β : 2,965; KI, 1,49 – 4,44; $p < 0,001$ és β : 2,972; KI, 1,51 – 4,44; $p < 0,001$ rendre az interakciós, és az interakciótól mentes modellben).

28. ábra: Az Epworth pontszám, a szérum irisin-szint és a szérum BDNF-szint közti kapcsolat. Az A panel a z tengely mentén ábrázolja az Epworth pontszám irisin- és BDNF-szintek függvényében felvett értékeit az adatokkal lefedett területen belüli interpolációval, míg a B panel az Epworth pontszám, az irisin- és BDNF-szintek interakcióját is tartalmazó többszörös regressziós modell által prediktált illesztett értékeinek kontúrtérképe. BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor



zsugajudit_309_25

29. ábra: A szérumbDNF és szérumbirsin szintek szóródásdiagrammja. Az Epworth pontszám modellünk által prediktált szignifikáns növekedést a teli körök jelzik (a modell feltételezi az irisin- és BDNF-szintek interakcióját). Az A panel a szérumbirsin-szint, míg a B panel a szérumbDNF-szint egy egységgel való emelkedésének hatását mutatja az Epworth pontszámra. BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, NSZ: nem szignifikáns



7.4. A nukleotid polimorfizmusok jelentősége a dohányzásról való eredményes leszokás szempontjából krónikus légúti gyulladásos betegek körében

A vizsgálati populáció általános jellemzése

A vizsgálatba bevont 152 beteg közül 74 (48,68%) volt nő és 78 (51,32%) volt férfi. A vizsgálati populáció medián életkora 68 év volt (IQR: 61–75 év). A résztvevők közül 29 beteg asthma bronchiale-ban, míg 123 beteg krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedett. A betegség fennállásának időtartama a betegség típusától függően eltérő volt: asztmás betegeknél a medián 20 év (IQR: 9–40 év), míg COPD-s betegeknél 5 év (IQR: 2–14 év) volt ($p < 0,01$). A felmérés időpontjában 64 beteg (42,10%) dohányzott (ebből 37 nő (24,34%) és 27 férfi (17,76%)), míg 88 beteg (57,90%) korábbi dohányos volt (ebből 37 nő (24,34%) és 51 férfi (33,56%)). A dohányzás időtartamának mediánja 34,5 év volt (IQR: 20–40 év). A jelenleg dohányzó betegek körében a nikotinfüggőséget mérő Fagerström-teszt összpontszámának mediánja 5 pont volt (IQR: 4–6 pont). A dohányzó betegek aránya nem mutatott szignifikáns különbséget az alapbetegség függvényében ($p = 0,61$). Összesen hét dohányos jelezte, hogy korábban farmakológiai terápiát alkalmazott a dohányzásról való leszokás támogatására: 6 beteg nikotinpótló terápiát, 1 beteg vareniklint használt. Ezek a betegek a jelenlegi vizsgálat idején még mindig dohányoztak.

Az rs2235186 MAO-A és az rs4680 COMT polimorfizmusok esetében a minor allél az A volt. Az rs4680 polimorfizmus Hardy-Weinberg egyensúlyban volt az egész mintát tekintve ($p = 0,872$). Az X-kromoszómán található rs2235186 SNP szintén Hardy-Weinberg egyensúlyban volt a női betegek körében ($p = 0,808$).

A dohányzásról való leszokás és az egy nukleotid polimorfizmusok közti kapcsolat elemzése logisztikus regresszióval

Az rs4680 COMT polimorfizmus és a dohányzásról való leszokás sikeressége közötti összefüggés vizsgálata során szignifikáns kapcsolatot találtunk az additív modellben ($p = 0,044$), míg a domináns modellben az összefüggés a szignifikancia határán mozgott ($p = 0,071$), a recesszív modellben pedig nem volt szignifikáns ($p = 0,137$). Az MAO-A rs2235186 polimorfizmus esetében nem mutatkozott szignifikáns kapcsolat a dohányzásról való leszokással (25. táblázat).

25. táblázat: A dohányzásról való sikeres leszokást meghatározó szignifikáns regresszorok, egyszerű logisztikus regresszió (n=152). A $p < 0.05$ szignifikancia szint mellett szignifikáns értékek félkövérrel vannak kiemelve.

<i>Regresszorok</i>	<i>Esélyhányados (95% KI)</i>	<i>p</i>
<i>Egyszerű logisztikus regresszó- dohányzásról való eredményes leszokás</i>		
COMT (rs4680) domináns	0,48 (0,22; 1,06)	0,071
COMT (rs4680) additív	0,61 (0,38; 0,98)	0,044
COMT (rs4680) recesszív	0,57 (0,27; 1,19)	0,137
MAO-A (rs2235186) domináns	1,47 (0,66; 3,24)	0,343
MAO-A (rs2235186) additív	1,05 (0,71; 1,56)	0,804
MAO-A (rs2235186) recesszív	0,87 (0,46; 1,68)	0,696
Életkor (év)	1,08 (1,04; 1,12)	<0,001
Nem (nő/férfi)	1,89 (0,98; 3,63)	0,056
Kórkép (AB/COPD)	0,81 (0,35; 1,85)	0,613
Betegség fennállása (évek)	1,00 (0,98; 1,03)	0,82
Iskolai végzettség (érettségi vagy magasabb/nincs érettségi)	0,37 (0,15; 0,88)	0,024
Egy háztartásban élők száma (fő)	0,76 (0,59; 0,98)	0,039
Foglalkoztatott (igen/nem)	1,71 (0,54; 5,35)	0,358
Családi állapot (kapcsolatban/nincs kapcsolatban)	1,70 (0,87; 3,21)	0,118
Dohányzás időtartama (év)	0,96 (0,94; 0,99)	0,003
Közeli hozzátartozók között a dohányosok száma (több vagy azonos számú a dohányosok száma / több a nem dohányos)	3,89 (1,79; 8,48)	0,001

A többszörös logisztikus regresszió alkalmazásával, amely során minden szignifikáns és a priori meghatározott változót figyelembe vettünk, a COMT rs4680 polimorfizmus hatása még kifejezettebbé vált, és mindhárom modellben szignifikáns eredményeket mutatott. A domináns, additív és recesszív modellekben az esélyhányadosok rendre a következők voltak:

- 0,22 (0,079–0,63; $p=0,005$) a domináns modellben,
- 0,37 (0,20–0,69; $p=0,002$) az additív modellben,
- 0,34 (0,13–0,89; $p=0,028$) a recesszív modellben (26. táblázat).

Ez azt jelenti, hogy a minor A allél jelenléte csökkenti a dohányzásról való sikeres leszokás esélyét.

Az MAO-A rs2235186 polimorfizmus hatása nem érte el a statisztikai szignifikanciát, azonban az esélyhányadosok 1,23 és 1,31 között voltak, ami arra utal, hogy magasabb minor allél terheltség esetén trend szintjén nagyobb lehet a dohányzásról való sikeres leszokás valószínűsége.

A végső többszörös logisztikus regressziós modellek szerint megállapítható továbbá, hogy minden egyes életévvel nőtt a sikeres leszokás esélye, illetve a férfi nem, valamint a nem dohányzó ismerősök nagyobb száma is szignifikánsan növelte a sikeres leszokás esélyét. A dohányzással töltött évek számának növekedése azonban a leszokás esélyének csökkenését vonta maga után. Megfigyeltük továbbá, hogy a recesszív modellben az érettségi megléte is magasabb esélyhányadossal járt (esélyhányados: 3,22 (1,09–10), $p=0,035$) (26. táblázat).

A Hosmer-Lemeshow illeszkedési próba a modell jó illeszkedését jelezte mindhárom modell esetén ($p=0,150$, $p=0,347$ és $p=0,174$ a domináns, additív és recesszív modellek esetében).

7.5. A mentális zavarok kialakulásának háttérében álló közös molekuláris targetek

A gépi tanulás során alkalmazott modell teljesítménye

Jellemeztük a modellbe bevont változók számának hatását a gépi tanulás során felállított modell teljesítményére a predikciós hiba változásával (30. ábra). A változók eltávolítása kezdetben javította a modell teljesítményét (mindaddig, amíg 47 változó maradt), mivel a kevésbé informatív tényezők eltávolítása csökkentette a zajt és a torzításokat. Azonban további változók eltávolítása már a modell gyengébb teljesítményhez vezetett, vélhetőleg azért, mert fontos magarázó változók is eliminációra kerültek, információvesztést eredményezve.

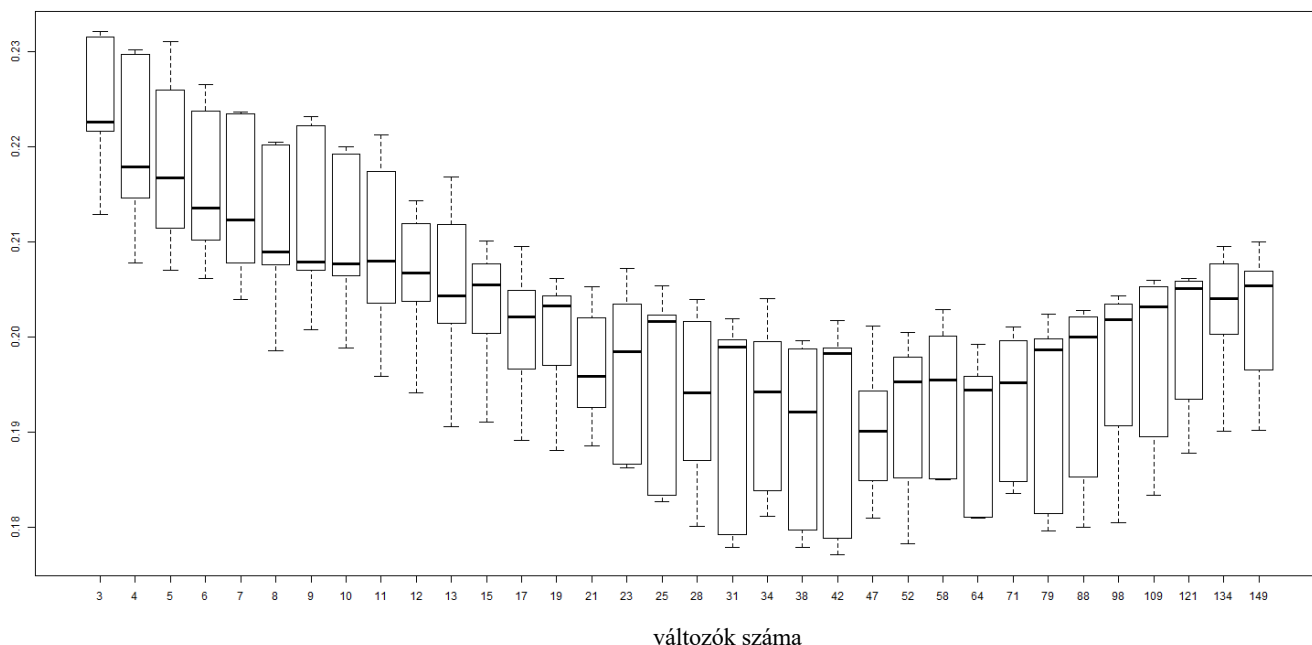
A végső modell teljesítményét a ROC görbe alatti terület (AUC) alapján értékeltük, amely 0,927 volt. Ez azt mutatja, hogy a modell nagy pontosságú és képes a már ismert információk nagy arányú visszanyerésére (31. ábra).

A modell teljesítményének variabilitása ~90% körüli volt a kereszvalidációs eljárás során (a külső ciklus tízszeri ismétlése során) (32. ábra), ami stabil modellműködésre utal.

26. táblázat: A végső többszörös logisztikus regressziós modellek a dohányzásról való leszokás tekintetében (n=152). Az rs4680 COMT polimorfizmus tekintetében mindhárom öröklésmenet szerinti modell bemutatásra került (domináns, additív és recesszív). A $p < 0.05$ szignifikancia szint mellett szignifikáns értékek félkövérrel vannak kiemelve.

<i>Regresszorok</i>	<i>Esélyhányados (95% KI)</i>	<i>p</i>
Domináns model COMT (rs4680)		0.150
COMT (rs4680)	0,22 (0,079; 0,63)	0,005
MAO-A (rs2235186)	1,31 (0,76; 2,24)	0,331
Életkor (év)	1,11 (1,05; 1,18)	<0,001
Nem (nő/férfi)	3,12 (1,31; 7,45)	0,010
Dohányzás időtartama (év)	0,93 (0,89; 0,96)	<0,001
Közeli hozzátartozók között a dohányosok száma (több vagy azonos számú a dohányosok száma / több a nem dohányos)	3,12 (1,24; 7,89)	0,016
Egy háztartásban élők száma (fő)	0,83 (0,59; 1,17)	0,287
Additív model COMT (rs4680)		0,347
COMT (rs4680)	0,37 (0,20; 0,69)	0,002
MAO-A (rs2235186)	1,28 (0,74; 2,23)	0,376
Életkor (év)	1,11 (1,05; 1,18)	<0,001
Nem (nő/férfi)	3,51 (1,43; 8,61)	0,006
Dohányzás időtartama (év)	0,93 (0,89; 0,96)	<0,001
Közeli hozzátartozók között a dohányosok száma (több vagy azonos számú a dohányosok száma / több a nem dohányos)	2,99 (1,18; 7,59)	0,021
Egy háztartásban élők száma (fő)	0,80 (0,57; 1,28)	0,204
Recesszív model COMT (rs4680)		0,174
COMT (rs4680)	0,34 (0,13; 0,89)	0,028
MAO-A (rs2235186)	1,23 (0,71; 2,13)	0,460
Életkor (év)	1,11 (1,05; 1,17)	<0,001
Nem (nő/férfi)	4,07 (1,62; 10,28)	0,003
Dohányzás időtartama (év)	0,93 (0,90; 0,96)	<0,001
Iskolai végzettség (érettségi vagy magasabb/nincs érettségi)	3,22 (1,09; 10,00)	0,035
Közeli hozzátartozók között a dohányosok száma (több vagy azonos számú a dohányosok száma / több a nem dohányos)	2,47 (0,99; 6,17)	0,053
Egy háztartásban élők száma (fő)	0,88 (0,62; 1,23)	0,478

30. ábra: A predikciós hiba által jellemzett prediktív modell teljesítmény, melyet a modellben foglalt változók számának függvényében változó predikciós hibával jellemeztünk. A változókat egymás után távolítottuk el a modellel, minden lépéssel a legalacsonyabban rangsorolt változó került eltávolításra. A predikciós hiba a 47 változót tartalmazó modell esetén volt látható.



A MKL kórképek kezelésére szolgáló terápiás célpontok

A fehérjék gépi tanulás alapú integrált prioritizálása több potenciálisan új terápiás célpontot eredményezett. A legmagasabban rangsorolt 250 célpont között 73 (53%) szerepelt a 137 előre meghatározott pozitív kontroll gén/target közül, ami az alapszinthez képest, megközelítőleg 36,6-szoros ismert target dúsulásnak (target enrichment) felel meg. A legmagasabban rangsorolt 250 célpont átlagos rangpontszáma 188,4 volt (medián: 189,3), a minimális érték 4,2, míg a maximális 339,4 volt. Az teljes adatbázis 18 493 génjének összességét figyelembe a legalacsonyabb pontszám 16 589 volt.

A 25 legmagasabbra rangsorolt kontroll célpont bemutatása

A végső integrált modell által azonosított 25 legfontosabb kontroll célgén az 27. táblázatban látható. A kontroll célgének közül a legmagasabban rangsorolt célpont a D2 dopamin receptor (DRD2) volt. Érdekes megjegyezni, hogy minden dopamin receptor magas, bár eltérő pontszámot kapott, az alábbiak szerint:

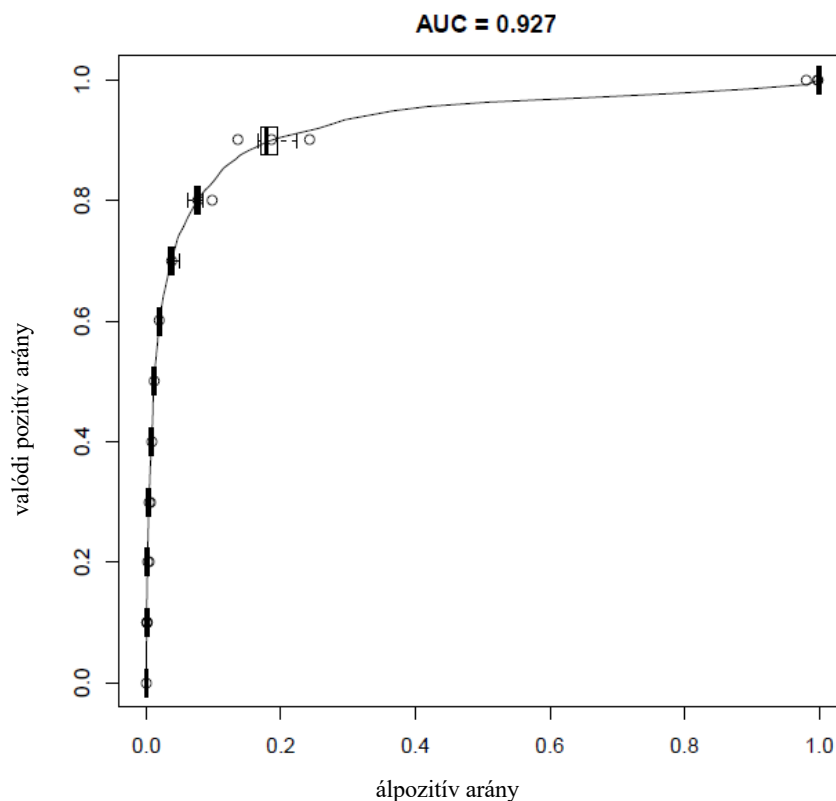
- DRD2 – 1. hely,

- DRD3 – 9. hely,
- DRD4 – 19. hely,
- DRD1 – 45. hely,
- DRD5 – 278. hely.

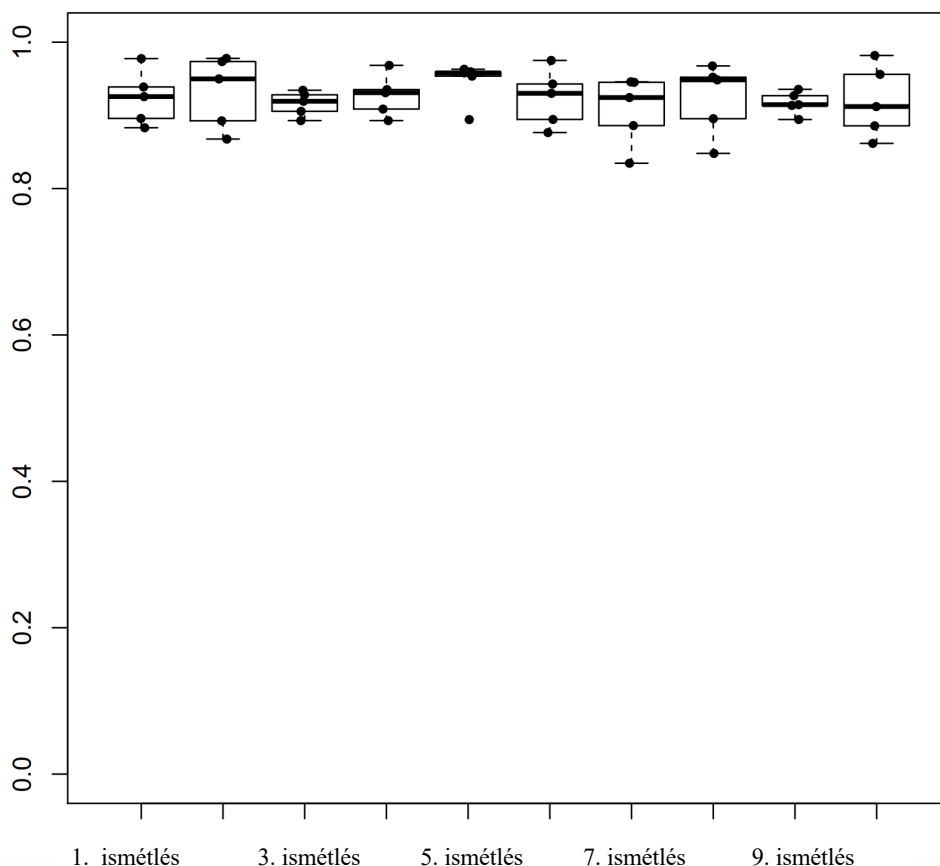
Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a D2-szerű dopamin receptor csoport (D2, D3, D4) nagyobb jelentőséggel bír az MKL kórképek szempontjából, mint a D1-szerű csoport (D1, D5). Egy másik jól ismert, magas pontszámot elért célpont a monoamin-oxidáz B (MAO-B) volt, amely a második legmagasabb pontszámot érte el a modell előrejelzéseiben.

Összességében az elemzés a rangsor élén számos olyan jól ismert célpontot visszanyert, amelyek az MKL kórképek csoportjába sorolt betegségekkel összefüggésben állnak. Ez azt sugallja, hogy az alkalmazott gépi modell sikeresen ragadta meg az aktuálisan ismert tudást, így alkalmas lehet új gyógyszerfejlesztési célpontok azonosítására az MKL kórképek területén.

31. ábra: a tanulóhalmaz ROC görbéje (a tanulóhalmazba azok a célpontok kerültek bevonásra, amelyek legalább 2 különálló MKL kórképpel álltak összefüggésben). A dobozdiagrammok a 10 ismétlés eloszlásait szemléltetik.



32. ábra: A prediktív modell teljesítményének variabilitása a tanulóhalmaz kereszvalidációjának külső ciklusban végzett 10 ismétlés során (a tanulóhalmazba azok a célpontok kerültek bevonásra, amelyek legalább 2 különálló MKL kórképpel álltak összefüggésben). A dobozdiagrammok a 10 ismétlés eloszlásait szemléltetik.



Lehetséges új célpontok az MCL rendellenességek kezelésére

A modell által azonosított 25 legmagasabban rangsorolt új terápiás célpontok értékelése meglepő eredményeket hozott (28. táblázat). A legmagasabb rangsorolást elért új célpontok között szerepelt a dipeptidil-peptidáz 4 (DPP-4), a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma (PPAR-gamma), a nitrogén-monoxid szintáz 1 (NOS-1), a BDNF, az interleukin-1 (IL-1), és az interleukin-6 (IL6). A legmagasabban rangsorolt új terápiás célpont a dipeptidil-peptidáz 4 volt, amely egy széles körben előforduló, membránhoz kötött glikoprotein. Ezt a célpontot jelenleg főként hiperlipidémia, hipertónia és cukorbetegség kezelésére használják, de az MKL zavarokkal való kapcsolata eddig nem volt ismert. Egy másik magas pontszámot elért célpont a PPAR-gamma volt. Hasonlóan a DPP4-hez, ez a receptort főként anyagcsere-betegségek kezelésében alkalmazott készítmények célpontja, de jelentőségét pszichiátriai vonatkozásban eddig kevésbé vizsgálták. Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) és az

zsugajudit_309_25

angiotenzin II receptor 1-es típusa (AGTR1) is előkelő helyet foglalt el a rangsorban. Ezek elsősorban a kardiovaszkuláris rendszer és az anyagcsere működésével állnak összefüggésben, de a jelen eredmények tükrében a MKL kórképekkel való kapcsolódásuk szintén figyelemre méltó. Érdemes kiemelni továbbá, hogy egy kulcsfontosságú neurogenetikus faktor, a BDNF is magasan rangsorolt új targetként jelent meg, felvetve szoros kapcsolódását a MKL kórképekkel.

27. táblázat: A gépi tanulás által azonosított 25 legmagasabban rangsorolt kontroll target. (Az Entrez ID azonosítók a <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene> linken érhetők el, a gének jelölése a HUGO Gene Nomenclature Committee jelöléseivel összhangban történt)

Entrez ID	Gén jelölése	Gén neve	Pontszám
1813	DRD2	dopamine receptor D2	4.2
4129	MAOB	monoamine oxidase B	7.3
6531	SLC6A3	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 3	10.5
4128	MAOA	monoamine oxidase A	16.0
3358	HTR2C	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C, G protein-coupled	18.7
3351	HTR1B	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B, G protein-coupled	19.6
1814	DRD3	dopamine receptor D3	20.4
6530	SLC6A2	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 2	21.5
5970	RELA	v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A	25.0
1137	CHRNA4	cholinergic receptor, nicotinic, alpha 4 (neuronal)	26.1
9177	HTR3B	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3B, ionotropic	32.6
320	APBA1	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family A, member 1	33.1
2904	GRIN2B	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B	39.3
4803	NGF	nerve growth factor (beta polypeptide)	40.5
3352	HTR1D	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1D, G protein-coupled	42.8
1815	DRD4	dopamine receptor D4	44.4
321	APBA2	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family A, member 2	46.1
2915	GRM5	glutamate receptor, metabotropic 5	46.5
3630	INS	insulin	47.7
3350	HTR1A	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A, G protein-coupled	49.1
3354	HTR1E	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1E, G protein-coupled	50.6
3357	HTR2B	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2B, G protein-coupled	60.7
170572	HTR3C	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3C, ionotropic	73.7
2906	GRIN2D	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2D	78.4
2668	GDNF	glial cell derived neurotrophic factor	91.2

zsugajudit_309_25

Meglepő módon az IL-1 β és az IL-6 interleukinek is viszonylag magas pontszámot kaptak az új célpontok között (55. és 69. helyezés több ezer fehérje közül), ami arra utal, hogy a gyulladásos folyamatok fontos szerepet játszhatnak az MKL rendellenességek kialakulásában és kezelésében.

28. táblázat: A gépi tanulás által azonosított 25 legmagasabban rangsorolt új, eddig nem ismert target. (Az Entrez ID azonosítók a <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene> linken érhetők el, a gének jelölése a HUGO Gene Nomenclature Committee jelöléseivel összhangban történt)

Entrez ID	Gén jelölése	Gén neve	Pontszám
1803	DPP4	dipeptidyl-peptidase 4	14.8
3359	HTR3A	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3A, ionotropic	17.8
5468	PPARG	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	29.5
1385	CREB1	cAMP responsive element binding protein 1	45.7
775	CACNA1C	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit	48.1
5443	POMC/ACTH	proopiomelanocortin	51.9
2905	GRIN2C	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2C	58.2
2903	GRIN2A	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A	61.9
6616	SNAP25	synaptosomal-associated protein, 25kDa	65.5
9900	SV2A	synaptic vesicle glycoprotein 2A	69.6
776	CACNA1D	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1D subunit	73.2
781	CACNA2D1	calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 1	73.9
783	CACNB2	calcium channel, voltage-dependent, beta 2 subunit	74.1
4842	NOS1	nitric oxide synthase 1 (neuronal)	81.5
1636	ACE	angiotensin I converting enzyme	82.1
801	CALM1	calmodulin 1 (phosphorylase kinase, delta)	83.0
784	CACNB3	calcium channel, voltage-dependent, beta 3 subunit	95.1
322	APBB1	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family B, member 1 (Fe65)	97.4
59285	CACNG6	calcium channel, voltage-dependent, gamma subunit 6	97.4
9254	CACNA2D2	calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 2	98.3
19	ABCA1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	98.9
6285	S100B	S100 calcium binding protein B	100.7
185	AGTR1	angiotensin II receptor, type 1	101.7
773	CACNA1A	calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit	107.0
6570	SLC18A1	solute carrier family 18 (vesicular monoamine transporter), member 1	107.7

8. Az eredmények megbeszélése

8.1. A vascularis betegségek manifesztációját befolyásoló tényezők vizsgálata

A krónikus nemfertőző betegségek és komorbiditásaik háttérében álló, eddig ismeretlen mechanizmusok feltárását célozta az akut stroke kimenetelét befolyásoló két tényező, az ischaemiás prekondicionálás, illetve a diabetes mellitus, hatásának vizsgálata.

8.1.1. Az ischaemiás prekondicionálás hatása az akut stroke okozta kórházi halálózásra

A Debreceni Akut Stroke Adatbázis adatainak elemzése lehetővé tette, hogy feltárjuk a korábbi cerebrovasculáris események hatását egy újabb stroke kórlefolyására. Eredményeink szerint az akut ischaemiás stroke kimenetele kedvezőbb, ha a stroke-ot TIA előzte meg, míg a kimenetel kedvezőtlenebb, ha a betegnek korábban stroke-ja volt. Ez a jelenség utalhat arra, hogy a TIA ischaemiás prekondicionáló hatást fejt ki, mely hatás a korábbi TIA-s betegek esetén tapasztalt alacsonyabb kórházi halálózásban jelentkezik.

Vizsgálatunk eredménye, mely szerint a korábbi TIA kedvezően befolyásolja egy későbbi stroke kimenetelét, több korábbi vizsgálat eredményével áll összhangban (Castillo et al., 2003; Sitzler et al., 2004; Wegener et al., 2004; Weih et al., 1999). Ezekben a kedvezőtlen kimenetel esélyhányadosai 0,65 (95% KI, 0,49 - 0,91) és 0,28 (95% KI, 0,11 - 0,79) közötti tartományban voltak (Moncayo et al., 2000; Simmons et al., 1996; Watarai et al., 1999). Vizsgálatunkban a kórházi halálózásra kapott korrigált esélyhányados 0,53 (95% KI, 0,29 - 0,98) volt, ami összhangban áll a korábbi tanulmányok eredményeivel.

A Northern California TIA vizsgálat azonban nem támasztotta egyértelműen alá a TIA ischaemiás prekondicionáló hatását (Johnston, 2004). A szerzők azt vizsgálták, hogy a TIA-t követő egy héten belül bekövetkezett stroke kimenetele kedvezőbb-e, mint az egy héten túl kialakult stroke-é, amikor már nem várható az ischaemiás prekondicionálás protektív hatása. A vizsgálatba 1707 TIA-s beteget vontak be, akik közül 180 betegnél alakult ki stroke a TIA-t követő 90 napon belül. A szerzők a TIA kialakulásától az újabb stroke-ig eltelt időszak (aznap, a 2. és 7. nap között, illetve a 8. és 90. nap között kialakuló stroke) szerinti bontásban elemezték

a 180 beteg adatát. A kimeneteli változó a rokkantságot eredményező stroke kialakulása volt. Eszerint a rokkantságot eredményező korrigált esélyhányados 0,28 (95% KI, 0,07 - 1,11) volt, ami összhangban áll az ischaemiás prekondicionálás jelenségét megerősítő vizsgálatoknál észlelt esélyhányadossal, azonban nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ($p=0,08$). A szerzők maguk sem zárták ki, hogy a szignifikancia hiányát az alacsony vizsgálati mintaszám okozhatta.

Eredményeink tárgyalása során érdemes kiemelni a vizsgálat erősségeit. Szemben más vizsgálatokkal, ahol a klinikai végpont szubjektív komponenseket is tartalmazó összetett változó volt (pl. National Institutes of Health (NIH) Stroke Skála, Barthel index), vizsgálatunk végpontja a kórházi halálozás, ami egyértelmű megítélésű kemény végpont. Elemzésünk további erőssége, hogy a stroke súlyosságától függetlenül minden akut stroke miatt felvett beteg bekerült a vizsgálatba. Több olyan vizsgálat is ismert, melyekben a súlyosabb felvételi stádium vagy a beteg halála kizáró tényező volt (Sitzer et al., 2004; Weih et al., 1999).

Számos elemzésben a vizsgált betegpopuláció összetétele - a stroke típusának függvényében - szintén torzító hatást gyakorolhatott az eredményekre, hiszen az emboliform stroke-ok kimenetele gyakran kedvezőtlenebb (Moncayo et al., 2000; Wegener et al., 2004), kialakulásukat pedig ritkábban előzi meg TIA. Sok vizsgálatban pedig felülreprezentált a nagy erek atherosclerosisos talaján kialakuló stroke (Moncayo et al., 2000; Wegener et al., 2004). Többszörös lineáris regressziós modellünkben korrigáltunk mind az a. carotis atherosclerosisára (intima-sclerosis, stenosis vagy occulusio), mind az embolisatio leggyakoribb okára, a pitvarfibrillációra is. Korrigáltunk továbbá a vércukorszintre is, hiszen a hyperglycaemia önmagában is ronthatja a stroke kimenetelét (Toni et al., 2004), továbbá gátolhatja az ischaemiás prekondicionáló hatás kialakulását (Kersten et al., 2001; O'Duffy et al., 2007).

Preklinikai vizsgálatok eredményei alapján egy ischaemiás stimulust követően körülbelül 24 óra múlva válik teljessé az ischaemiás tolerancia, ami körülbelül 7 napig tart, majd teljesen megszűnik a második hét végére. A kinetika azonban humán vizsgálatokban nem bizonyult ilyen egyszerűnek. Egyes vizsgálatok szerint ennek az ischaemiás prekondicionáló jelenségnek nincs klinikai relevanciája (Weih et al., 1999), míg mások az állatkísérletes eredményekhez hasonló, jól azonosítható időablakot írtak le (Moncayo et al., 2000). A korszerű képalkotó vizsgálatok elterjedésével azonban fény derült arra, hogy a TIA nem egyszerűen egy konkrét vasculáris terület egyetemes, átmeneti funkciózavarát, hanem a folyamatosan fennálló, generalizált cerebrovasculáris ischaemia markere. Diffúziós-perfúziós MRI-vel

végzett vizsgálatok szerint az ischaemiás epizódok gyakoribbak, mint a klinikailag manifeszt TIA-k, továbbá kimutatták, hogy gyakori TIA-k esetében gyakoribbak a néma ischaemiás epizódok is (Coutts et al., 2005). Ez alapján valószínű, hogy a korábbi TIA-t követően folyamatosan áll fenn generalizált ischaemia, ami - endogén protektív mechanizmusok triggerelése révén - gyakorlatilag folyamatos ischaemiás prekondicionálást biztosít. Ez állhat az általunk észlelt kedvezőbb stroke kimenetel háttérében TIA-t követően, függetlenül a TIA és a stroke között eltelt időtől.

Összegezve vizsgálataink alapján elmondható, hogy egy korábbi TIA kedvezően befolyásolja az akut ischaemiás stroke kimenetelét, azonban korábbi stroke elszenvedésének ilyen kedvező hatása nincs. A stroke-ot megelőző TIA-n átesett betegek esetén alacsonyabb volt a kórházi halálozás esélye (EH: 0,53) a lehetséges torzító hatásokra való korrigálást követően. Ez alapján úgy gondoljuk, hogy az ischaemiás prekondicionálás háttérében álló celluláris és molekuláris mechanizmusok feltárása hozzájárulhat olyan új terápiás intervenciók kidolgozásához, melyek a stroke kimenetelét kedvezőbbé tehetik.

8.1.2. A diabetes mellitus jelentősége az akut stroke utáni 30 napos halálozásában

A vascularis megbetegedések egyik leggyakoribb komorbiditása a diabetes mellitus. Ismert, hogy a felvételtkor mért emelkedett vércukorszint kedvezőtlen prediktora a stroke kimenetelének (Christensen és Boysen, 2002; Fleck et al., 2003; Matz et al., 2006; Ogata et al., 2009; Wang et al., 2009). A releváns irányelvek ajánlásai értelmében a felvételtkor mért magas vércukorszintet csökkenteni kell, az optimális vércukorszintet illetően azonban eltérnek az álláspontok (Adams et al., 2003; ESO, 2008; Gray et al., 2007). A Debreceni Akut Stroke Adatbázis elemzésekor mi is tapasztaltuk, hogy a felvételtkori emelkedett vércukorszint kedvezőtlen hatást gyakorol a 30 napos halálozásra. Eredményeink azonban rávilágítottak arra is, hogy a vércukorszint hatása az akut ischaemiás stroke kimenetelére eltérő a cukorbeteg és a nem cukorbeteg körében.

Eredményeink összhangban állnak egy korábbi szisztematikus összefoglaló elemzéssel, melyben a felvételtkori vércukorszint és a rövidtávú mortalitás közti összefüggés erősségét nézték meg. Capes és munkatársai 26 olyan vizsgálatot azonosítottak, melyek segítségével a relatív kockázat becsülhető volt (Capes et al., 2001). A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy már mérsékelten emelkedett vércukorszint esetén is háromszorosára emelkedik a rövidtávú mortalitás kockázata a nem diabeteses betegek körében. Ezt követően további

obszervációs vizsgálatok is igazolták a stroke kialakulásakor tapasztalható hyperglycaemia és a kedvezőtlen kimenetel közötti összefüggést (Kostulas et al., 2009; Malmberg et al., 1995; Yong és Kaste, 2008). Beszámoltak olyan intervenciós vizsgálatokról is, melyek a vércukorszint rigorózus kezelésének hatását elemezték akut stroke-ban, ezek azonban nem hoztak klinikailag releváns kedvező eredményeket. Ilyen vizsgálat volt például a GIST-UK randomizált klinikai vizsgálat, ami a szoros vércukorszint kontroll hatását elemezte az akut stroke kimenetelére 933 akut stroke-os beteg bevonásával. A betegek fiziológiás sóoldatot vagy az euglycaemia fenntartásához szükséges glükóz-kálium-inzulin (GKI) infúziót kaptak. A kimeneteli változó a 90 napos halálozás volt. A betegek 17%-a volt cukorbeteg, a felvételt követő mért vércukorszint átlaga 6,8 mmol/l volt. A vércukorszint különbsége a kontrol és GKI infúzióban részesülő betegek között mindössze 0,57 mmol/l volt. Ezek alapján nem meglepő, hogy a GKI infúzió hatástalannak bizonyult a stroke kimenetele szempontjából (McCormick et al., 2010). Ezzel szemben kisebb vizsgálatok eredményei az agresszív vércukorszint kontrol kedvező hatását mutatták mind az általános populáció (Bruno et al., 2008; Johnston et al., 2009), mind a cukorbeteg körében (Bruno et al., 2008; Thomassen et al., 2003).

Összegezve elmondható, hogy korábbi, a mi adatbázisunknál egyébként lényegesen kisebb esetszámot produkáló vizsgálatokkal összhangban eredményeink azt tükrözik, hogy a felvételt követő mért vércukorszint kedvezőtlenül befolyásolja a 30 napos akut stroke miatti halálozást a nem cukorbeteg körében. Cukorbeteg esetében azonban a felvételt követő mért vércukorszint és a kimenetel között nem volt szignifikáns kapcsolat. Ennek magyarázata lehet az, hogy a cukorbetegség önmagában az akut stroke kedvezőtlenebb kimeneteléhez vezet, ami maszkolja a stroke kezdetkor kialakuló vércukorszint akut hatását.

8.2. A dimetarginin származékok szerepe a krónikus nemfertőző betegségekben

8.2.1. Az intima-média vastagság és az aszimmetrikus dimetilarginin szérumszintje közötti kapcsolat korai kezdetű atherosclerosisban

A vascularis betegségek manifesztációját meghatározó tényezők azonosítása érdekében vizsgálatainkat fiatal atherosclerotikus betegekre is kiterjesztettük. Ezeknek a betegeknek még nem volt manifeszt vascularis betegsége, továbbá a korukból kifolyólag náluk kevesebb

komorbiditással kellett számolni. Eredményeink szerint a szérumban ADMA koncentráció fiatal atheroscleroticus betegekben fordítottan arányos az IMT-vel, mely utóbbit a cardiovascularis betegségek prognózisát illetően elemzésében, mint helyettesítő végpontot használnak (Espeland et al., 2005).

Az utóbbi évtizedekben az ADMA-t a veseelégtelenségben szenvedő betegek nem tradicionális cardiovascularis rizikófaktoraként ismerték el. Az ADMA általánosságban is az atherosclerosis által okozott betegségteher egyik diagnosztikus markere lehet, mivel egyre több bizonyíték támasztja alá az eNOS gátlásán keresztül kifejtett atherogen hatását (Fliser, 2005). Ez utóbbi felvetés azonban elsősorban végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek adatainak elemzésére támaszkodik, akiknek a szérumban (vagy plazmában) ADMA-szintje a normál tartományt jelentősen meghaladva 2 és 10 $\mu\text{mol/l}$ közötti értéket vesz fel (Kielstein és Zoccali, 2005). Az ezen belül eső koncentrációk már elegendőek ahhoz, hogy az eNOS-t gátolják, hiszen ahogy azt már korábban tárgyaltuk, az eNOS K_i értéke az ADMA esetében 3,9 $\mu\text{mol/l}$, endothelialis sejtkultúrákban vizsgálva (Cardounel és Zweier, 2002). Ebben a vizsgálatunkban viszont a résztvevők vesefunkciója ép volt, továbbá az általunk vizsgált két csoportjuk (a. carotis atheroscleroticussal rendelkezők ill. nem rendelkezők) szérumban kreatinin-szintjei sem különböztek szignifikánsan.

Míg az eNOS vizsgálata a kutatások középpontjába került, az iNOS vizsgálata a háttérben maradt. Az iNOS különböző gyulladásos állapotokban, pl. az atherosclerosis talaján kialakuló fokozott oxidatív stresszben is upregulálódik, ami összességében káros lehet, mivel az ilyenkor nagy mennyiségben keletkező NO-ból cytotoxicus és atherogen peroxinitrit keletkezik a gyulladt szövetben szintén fokozottan keletkező szuperoxid anionnal reagálva (Buttery et al., 1996).

A NOS két izoformájának gátolhatósága is eltérő: 3,9 $\mu\text{mol/l}$ ADMA az eNOS-t félmaximálisan gátolja (Cardounel és Zweier, 2002), míg 1 $\mu\text{mol/l}$ ADMA az iNOS-on már majdnem teljes gátlást okoz (Ueda et al., 2003). Ebből kiindulva felvethető, hogy az ADMA a normál koncentráció-tartományban (0,35-1,0 $\mu\text{mol/l}$), illetve minimálisan efölött (1-2 $\mu\text{mol/l}$) védő hatású azokban a léziókban, amelyekben az iNOS (és a szuperoxid aniont termelő macrophag és neutrophil granulocyták populáció) aktív. Ezt látszanak alátámasztani azok a preklinikai eredmények, melyek a NOS gátlók gyulladáscsökkentő hatásáról számoltak be egér gyulladásos oedema modellben (Ianaro et al., 1994).

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a szérumban ADMA-szint negatívan korrelál az IMT-vel. Ez a fordított kapcsolat még kifejezettebbé vált, amikor az elemzést csak az atheroscleroticus rétegre

korlátoztuk. A korábbi eredmények tükrében ismert, hogy a korai kezdetű a. carotis atherosclerosis szisztémás gyulladással jár együtt, melyet számos, a gyulladásra jellemző szérum marker szintjének emelkedése jelzett (CRP, fehérvérsejt szám, fibrinogén és Lp(a)) (Magyar et al., 2003). Az általunk vizsgált fiatal atheroscleroticus populációban a homocisztein és számos gyulladáshoz kapcsolódó marker (pl. fehérvérsejt szám, fibrinogén) szignifikánsan emelkedett volt (a CRP növekedése a statisztikai szignifikancia szintjét csak megközelítette) a nem atheroscleroticus kontrollokhoz képest. Ezek alapján feltételezzük, hogy a fiatal atheroscleroticus alanyok között a vasculatura (egy része legalábbis) krónikusan gyulladt állapotban volt, méghozzá olyan mértékben, illetve kiterjedésben, ami már a szisztémás gyulladáshoz kapcsolódó markerek szintjét is megemelte.

Abból kiindulva, hogy a gyulladás és a hyperhomocysteinaemia önmagában is elegendő az iNOS indukálásához (Tyagi et al., 2005), továbbá abból, hogy korábban leírták már az iNOS indukcióját az a. carotis interna atherosclerosisában (Buttery et al., 1996; Cromheeke et al., 1999; Wilcox et al., 1997), feltételezhető, hogy az iNOS a mi vizsgálatunk atheroscleroticus betegeiben is indukálódott és kifejtette atherogén aktivitását. Ez magyarázhatja az ADMA jótékony hatását, feltételezve, hogy azt az iNOS aktivitás mérséklésével hozza létre.

Tudomásunk van egy, a mi eredményünknek ellentmondó vizsgálatról is, melyben az IMT és az ADMA között pozitív korrelációt írtak le egészséges, nem atheroscleroticus egyéneknél (Miyazaki et al., 1999), továbbá két másik vizsgálatról, melyekben semmilyen kapcsolatot nem igazoltak e két paraméter között (Lundman et al., 2001; Tagawa et al., 2004). Az ellentmondást az eltérő vizsgálati populációknak tulajdonítjuk. Mi viszonylag fiatal és atheroscleroticus betegeket vizsgáltunk (kor és nem szerint illesztett kontrollokkal összehasonlítva), a másik három vizsgálatban azonban a betegek kora (amellyel ismert az IMT pozitív korrelációja) magasabb felső értékig terjedt ki (Miyazaki et al., 1999; Tagawa et al., 2004). Az is különbség volt, hogy mások vizsgálataiban a szisztémás gyulladáshoz kapcsolódó markerek szintje nem volt emelkedett, továbbá nem volt jelen manifeszt atherosclerosis sem (Lundman et al., 2001; Miyazaki et al., 1999; Tagawa et al., 2004). Számos olyan vizsgálat is van, ahol veseelégtelenségben szenvedő betegeknél igazolták az ADMA és az IMT közötti pozitív kapcsolatot. Veseelégtelenségben azonban az ADMA koncentrációja meghaladhatja az eNOS 3,92 és 4,22 $\mu\text{mol/l}$ közötti IC_{50} értékét, ami atheroscleroticus folyamatok aktiválásán keresztül járul hozzá az IMT növekedéséhez (Nanayakkara et al., 2005; Zoccali, 2002; Zoccali et al., 2002).

További eredményünk, hogy a HDL-C a többi tényezőtől függetlenül negatívan korrelál az IMT-vel, azaz kedvező hatással bír a korai atherosclerotikus állapotban. A HDL-C-szint és az IMT között megfigyelt negatív korreláció összhangban van korábbi vizsgálatok eredményeivel. Junyent és munkatársai (Junyent et al., 2006) hasonló eredményeket kaptak familiáris hypercholesterinaemiás betegek esetében. Mivel a HDL-C számos antiatherogen tulajdonsággal rendelkezik (pl. biztosítja a koleszterin transzportját a perifériáról a májba), eredményünk aláhúzza a HDL-C-szint növelését célzó terápiák és intervenciók relevanciáját.

Azon eredményünk, mely szerint a szérum ADMA koncentráció nem tért el szignifikánsan az atheroscleroticus és a nem atheroscleroticus csoportban, több olyan vizsgálat eredményével összevág, melyek coronaria betegek bevonásával készültek (Tagawa et al., 2004; Wang et al., 2006).

Összegezve felvetjük, hogy az ADMA protektív hatást fejt ki az iNOS indukciójával járó állapotokban, amennyiben az ADMA koncentrációja abban a tartományban mozog, ahol az eNOS gátlása még nem számottevő. Megjegyzendő továbbá, hogy ezen eredmények figyelembevételével érdemes ADMA-szint csökkentését célzó terápiás beavatkozások kialakítása során az ADMA célértéket meghatározni. Ez az eredményünk vélhetőleg akkor kaphat nagyobb hangsúlyt, amikor új, specifikusan az ADMA szintjét csökkentő terápiás stratégiák látnak napvilágot.

8.2.2. Az inzulinérzékenység és az aszimmetrikus dimetilarginin szérum szintje közötti kapcsolat korai kezdetű atherosclerosisban

A krónikus vascularis betegségek és a diabetes mellitus háttérében álló közös patomechanisztikus folyamatok jobb megértéséhez járultak hozzá a korai kezdetű atherosclerosisban szenvedő betegek körében szerzett eredményeink, melyek szerint a dimetilált arginin-származékok szintje összefüggésben állhat az inzulinérzékenységgel. Eredményeink az ADMA/SDMA arány szignifikáns pozitív korrelációját (egyenes arányosság) mutatták a HOMA indexszel, azzal a mutatóval, ami az inzulinérzékenységet és béta-sejt funkciót összevontan kvantifikálja. Negatív korrelációt (fordított arányosság) találtunk ugyanakkor e két paraméter között az atherosclerostól mentes egyéneknél (a fentebb említett betegcsoport kontrolljainál). Az adatbázisunkban szereplő inzulinrezisztens egyéneknél megfigyelt ADMA/SDMA arány növekedés a SDMA-szint alacsonyabb szintjéből fakadt, az ADMA-szint gyakorlatilag megegyezett a kontroll személyekével. Az, hogy pozitív korrelációt

csak az atheroscleroticus rétegben tudtuk kimutatni, alátámasztja azon kutatási hipotézisünket, mely szerint a dimetilált arginin-származékok az inzulinrezisztencia és az atherosclerosis kialakulásáért felelős folyamatok csomópontjában találhatók.

További megfigyelésünk, hogy az inzulinrezisztens egyéneknél nőtt a triglycerid- és éhgyomri vércukor-szint és csökkent az LDL-cholesterin-szint, a National Cholesterol Education Adult Treatment Panel III. kritériumainak megfelelően (Haffner, 2006). Az inzulinrezisztens betegek körében összhangban mások eredményeivel alacsonyabb volt az Apo-A1-szint is (az inzulinrezisztens állapotban jellemző lipid anyagcsere változásokat Ginsberg és mtsai foglalták össze (Ginsberg et al., 2005)).

Számos mechanizmus járulhat hozzá a SDMA-szint csökkenéséhez inzulinrezisztenciában, így például a SDMA csökkent cellularis felvétele vagy fokozott eliminációja. Korábban beszámoltak arról, hogy hyperinsulinaemiában indukálódik az y^+ transzporterek expressziója, és mivel ez a mechanizmus az elsődleges az arginin, az ADMA és a SDMA cellularis felvételében, ez hozzájárulhat a SDMA koncentráció csökkenéséhez (Nijveldt et al., 2003; Simmons et al., 1996). Mivel e három szubsztát mindegyike kompetitíve gátolja a másik két molekula bejutását a sejtbe, korábban felmerült, hogy a NOS-gátló hatástól mentes SDMA is limitálhatja az NO szintézist azáltal, hogy gátolja az arginin felvételét (Closs et al., 1997). A SDMA ugyanakkor gátolja a direkt NOS inhibitor ADMA celluláris felvételét is, erről az oldalról tehát segíti a NOS működését. Egyéb adat híján (legjobb tudomásunk szerint nem ismert pl. az y^+ transzporterek ADMA-val és SDMA-val szembeni affinitása) nehéz megmondani, hogy az alacsonyabb SDMA koncentráció és a mérsékelt inzulinérzékenység közül melyik az ok és melyik az okozat, esetleg minnek az okozatai mindkettő. Kísérleti eredményeink minden esetre azt a koncepciót támasztják alá, mely szerint a SDMA inkább protektív hatású az inzulinrezisztenciával szemben, hiszen a szérumban az inzulin-szint negatívan korrelált a SDMA-szinttel, ugyanakkor nincs szignifikáns kapcsolat sem az ADMA, sem az arginin esetében (ezeket az adatokat nem közöltük).

Még egy további mechanizmus járulhatna hozzá a SDMA-szint csökkenéséhez inzulinrezisztenciában: a fokozott vesén keresztüli elimináció, amely a prediabeticus és diabeticus állapotban kialakuló hyperfiltratio eredménye lehet (Chen et al., 2006; Pistrosch et al., 2005). Ennek a feltevésnek azonban ellentmond, hogy vizsgálatainkban a szérumban a kreatinin-szinttel jellemzett vesefunkció nem tér el az atheroscleroticus és a kontroll csoportok között. Másfelől, Siroen és munkatársai (2005) kimutatták, hogy a máj képes mind az ADMA, mind a SDMA szisztémás keringésből való eliminációjára, tehát az a nézet, mely szerint a SDMA

kizárólag renalisán eliminálódik, megdőlni látszik. Ezeket az eredményeket azok a megfigyelések is alátámasztják, melyek szerint létezik egy alternatív mechanizmus a dimetilargininek metabolizálására, mely eredményeként α_2 -ketosav-származékok jönnek létre (Ogawa et al., 1987). Kiindulva abból, hogy a máj központi szerepet játszik a glükóz homeostasisban, felvethető, hogy a SDMA májban történő metabolizmusa upregulálódik inzulinrezisztenciában, ami fokozza a SDMA eliminációját.

Az ADMA-szint és az inzulinrezisztencia közötti kapcsolat hiánya ellentmond annak a megfigyelésnek, mely szerint erőteljes pozitív korreláció áll fenn a plazma ADMA-szint és az egyensúlyi állapotban mért plazma glükóz koncentrációval jellemzett inzulinrezisztencia között, mely kapcsolat függetlennek bizonyult más rizikófaktoroktól (McLaughlin et al., 2006; Stuhlinger et al., 2002). Mi is felvetettük, hogy az ADMA inzulinrezisztenciát okozhat az nNOS gátlásán keresztül, mialatt az ezzel egyidejűleg kialakuló atherosclerosis az eNOS gátlásának tulajdonítható. Ez a hipotézis nem-szelektív és szelektív nNOS gátlók által létrehozott állatkísérletes inzulinrezisztencia modellek eredményein alapult, melyekben az étkezés által indukált inzulin szenzitizáció szenvedett zavart, ami a plexus hepaticus anterior sensoros rostjaihoz kapcsolt potens inzulinérzékenyítő mechanizmus (Lautt, 2004). Ezen felül preklinikai és klinikai vizsgálatok is kimutatták az ADMA atherogenesisben betöltött szerepét (Boger és Zoccali, 2003; Boger, 2003; Miyazaki et al., 1999; Wang et al., 2006). Mindezek ellenére más munkacsoport is beszámolt arról, hogy (eredményeinkhez hasonlóan) nem talált szignifikáns eltérést az ADMA-szintek között, amikor ép és károsodott endothelialis funkciójú coronariákkal rendelkező betegeket hasonlítottak össze (miközben a HOMA index szignifikánsan nagyobb volt az endothel dysfuncióval rendelkező betegek esetében) (Elesber et al., 2006).

Felvethető ugyan, hogy a HOMA index nem tisztán az inzulinrezisztencia mutatója, mivel értékét a β -sejt funkció is befolyásolja, azonban epidemiológiai vizsgálatokban az inzulinrezisztencia jellemzésére szolgáló, validált markerként tartják számon (Bonora et al., 2000; Rabasa-Lhoret és Laville, 2001; Wallace et al., 2004). Ez azzal függhet össze, hogy az inzulinnal szembeni válaszkészség 2-es típusú diabetes mellitus esetén (illetve az ahhoz vezető metabolikus változások során) bír a legnagyobb jelentőséggel, ugyanakkor az inzulintermelés képessége és vércukor általi szabályozása csak a jóval ritkább 1-es típusú diabetes mellitusban és a 2-es típusú diabetes mellitus végstádiumában szenved komolyabb zavart.

Kiindulva a fenti eredményeinkből, továbbá abból, hogy a sztereoizomer ADMA és SDMA egymással is verseng a sejtbe való bejutásért az y^+ transzporterén keresztül, azt a felvetést

tesszük, hogy bizonyos esetekben az ADMA/SDMA arány jobban jellemzi a sejtbe bejutó ADMA mennyiségét, mint az ADMA-szint önmagában. Ebből következik, hogy az ADMA/SDMA arány növekedését az ADMA koncentráció relatív növekedéseként értelmezhetjük. A SDMA-szint csökkenése változatlan ADMA-szint mellett tehát úgy járul hozzá mind az inzulinrezisztencia, mind az atherosclerosis kialakulásához, hogy gyengül a SDMA gátló hatása az ADMA y^+ carrier általi transzportjára. Ennek eredményeként az ADMA sejtbe történő fokozott felvételén keresztül, az eNOS illetve nNOS fokozott gátlásához és ezáltal az atherosclerosis és az inzulinrezisztencia progressziójához vezet, fontos kapocsként hozzájárulva a két kórkép együttes kialakulásához.

Összefoglalva tehát az ADMA/SDMA arány szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a HOMA indexszel a korai kezdetű atheroscleroticus betegeknel. Eredményeink alapján felvetjük, hogy az ADMA/SDMA arány az y^+ transzporterek szintjén történő kompetíció figyelembevételével az ADMA intracellularis szintjének adekvát indikátora, ezen keresztül pedig hasznos jellemzője az inzulinérzékenységnek.

8.2.3. A dimetilargininek szerepe az asthma bronchiale manifesztációjában

Az ambuláns módon követett asthma bronchiale-ban szenvedő betegek körében a szérum ADMA koncentráció és a légúti áramlási ellenállás (R_{aw}) között szignifikáns pozitív kapcsolatot találtunk. A többségében inhalációs kortikoszteroiddal kezelt páciensek azon laboratóriumi értékei, amelyek a szisztémás gyulladásos állapotot jellemzik (CRP, prokalcitonin, fibrinogén), a referenciatartományon belül voltak és nem mutattak összefüggést a R_{aw} értékkel. A szisztémás gyulladás hiánya feltehetőleg a vizsgálat idején is alkalmazott inhalációs kortikoszteroidok gyulladáscsökkentő hatására vezethető vissza.

Korábbi eredmények szerint a kortikoszteroidok még alacsony dózisban való alkalmazás esetén is gátolják az NF- κ B aktivációját, ezáltal az iNOS expressziót (Haddad et al., 1995). Ehhez hozzájárul továbbá az iNOS expressziót indukáló szisztémás gyulladás mérséklése is (Ricciardolo et al., 2006). Figyelembe véve mindezt, továbbá azt is, hogy az ADMA a konstitutív NOS izoformákat erősebben gátolja, mint az iNOS-t (Wells és Holian, 2007), feltételezzük, hogy a vizsgált asthmás betegpopulációban az ADMA nem gátolta az eleve alulindukált iNOS-t olyan mértékben, hogy az a páciensek állapotát számottevően befolyásolhatta volna. Ennek megfelelően az ADMA azon kedvező hatása, amit az iNOS gátlásával fejt ki, ebben a betegpopulációban nem volt jelentős, tehát inkább az a kedvezőtlen

hatása érvényesülhetett, amelyet a konstitutív NOS izoformák gátlása révén hoz létre. Így az emelkedett ADMA-szint eredő hatását tekintve káros volt, mivel csökkentette a konstitutív NOS izoformák által termelődő NO-t, valamint a NOS működésének szétkapcsolása (uncoupling) révén fokozta a szabadgyökök termelését (Wells és Holian, 2007). Emellett az, hogy az ADMA serkenti az argináz aktivitását is, ami megnövekedett kollagén termeléshez vezet (Kinker et al., 2014), tovább ronthatta a magasabb szérumszintű ADMA koncentrációjú asztmás betegek állapotát, mivel légúti fibrózis szintén hozzájárulhatott az R_{aw} emelkedéséhez (12. ábra).

Korábbi vizsgálataink során az ADMA (normál koncentráció-tartományban: 0,35 - 1,00 $\mu\text{mol/l}$) protektívnek mutatkozott az atherosclerosissal szemben, amelyben fontos szerepe lehet az iNOS gátlásának. Az iNOS ADMA általi gátlásának EC_{50} értéke összevethető a normál szérumszintű ADMA-szinttel (Tsikas et al., 2000; Ueda et al., 2003). A jelen asztmás populáció esetében a szintén normál tartományban levő ADMA előnyös hatása feltehetően azért nem érvényesült, mert a kortikoszteroid terápia miatt az iNOS expressziója minimális lehetett.

Az irodalomban fellelhető néhány adat az asztmások szérumszintű ADMA-szintjéről, amik az általunk kapott eredményekhez hasonlóak. Egy vizsgálat 0,37 $\mu\text{mol/l}$ (IKT: 0,29 - 0,59 $\mu\text{mol/l}$), illetve 0,48 $\mu\text{mol/l}$ (IKT: 0,35 - 0,70 $\mu\text{mol/l}$) szisztémás ADMA szintet írt le korai, illetve előrehaladott stádiumú asztmásokban (Holguin et al., 2013). Egy gyermekkori asztmás betegeket vizsgáló publikáció 0,53 $\mu\text{mol/l}$ (IKT: 0,47 - 0,60 $\mu\text{mol/l}$) szérumszintű ADMA koncentrációról számolt be (Carraro et al., 2013), míg mások $0,58 \pm 0,05 \mu\text{mol/l}$ - szintet közöltek (Riccioni et al., 2012). Egy esetben találtak magasabb szérumszintű ADMA-szintet gyermekkori asztmában ($0,92 \pm 0,20 \mu\text{mol/l}$), de ez sem tért el szignifikánsan a vizsgálatba bevont egészséges kontrollokétól ($0,91 \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$, $p=0,88$) (Lau et al., 2013).

Az asztma bronchiale klinikai manifesztációja szempontjából releváns légúti ellenállás (R_{aw}) és az ADMA kapcsolatának többszörös lineáris regresszióanalízise kiemelte a FEF25-75% % pred jelentőségét (15. táblázat). Ez összhangban van a kisebb (belső átmérőnél kisebb, mint 2 mm) kislégutak asztmabeli érintettségével, ami a betegség tüneteinek legfőbb forrása (Baraldo et al., 2003; Usmani, 2015), mivel a légúti ellenálláshoz a kislégutak járulnak hozzá a legnagyobb mértékben (Yanai et al., 1992). Ezzel összhangban vizsgálatunkban a FEF25-75% % pred erős negatív asszociációt jelzett a R_{aw} értékével. Nem meglepő, hogy a kislégutak inhalációs gyógyszeradagoló eszközökkel való elérése máig komoly kihívás (Usmani, 2015). A klinikai gyakorlatban fontos tehát hangsúlyozni az inhalációs készítmények optimális alkalmazását, és az ezt megalapozó betegdukáció fontosságát.

A R_{aw} és az ADMA közötti kapcsolatot leíró többszörös lineáris regressziós modellnek szignifikáns paraméterei voltak az asthmás páciensek SGRQ-val kapott betegségsspecifikus életminőségi mutatói. Mások tapasztalataival összhangban (Barley és Jones, 1999) az általunk vizsgált populációban szignifikáns negatív kapcsolatot kaptunk az SGRQ összpontszám és a FEV1 % pred, továbbá szignifikáns pozitív összefüggést az SGRQ aktivitási pontszám és a R_{aw} között. Eszerint a fokozott légúti ellenállás szubjektív életminőségre gyakorolt hatásában hangsúlyos a fizikai aktivitás korlátozottsága. Az alacsonyabb és magasabb R_{aw} értékű csoportok összehasonlításakor (14. táblázat) az SGRQ mindhárom komponense és az összpontszáma eléri a klinikailag releváns (4 pontot meghaladó) szintet, ami felhívja a figyelmet arra, hogy a légúti ellenállás növekedése kedvezőtlenül hat a szubjektív életminőségre.

8.2.4. A dimetilargininek szerepe a COPD manifesztációjában

A COPD-s betegek vizsgálata során az asthma bronchiale-s páciensekéhez hasonló eredményt kaptunk: a szérum ADMA koncentráció és a R_{aw} között szignifikáns pozitív összefüggés volt. A klinikailag diverz populációban a szérum ADMA-szinten túl két paraméter gyakorolt jelentős hatást a légúti áramlási ellenállásra: a FEF25-75% % pred (Contoli et al., 2010) és a CRP.

A kislégutak érintettsége a COPD-ben is központi elem, melynek figyelembevétele fontos a betegség progressziója szempontjából. A légutak immunsejtes infiltrációja gyulladásos exudátum termelődéséhez és a légutak falának átépüléséhez (remodelling) vezet (Hogg et al., 2004). Eredményeink ennek megfelelően a kislégutak jelentőségét tükrözik a légúti áramlási korlátozottság kialakulásában, alátámasztva az irodalomban ezzel kapcsolatosan közölt adatokat (Sturton et al., 2008). A CRP, ami a gyulladás hamar megemelkedő, stabil szisztémás biomarkere (Windgassen et al., 2011), vizsgálatainkban a R_{aw} szignifikáns prediktorának bizonyult. A Lung Health Study – melybe 4 803 enyhe és középsúlyos COPD-s pácienszt vontak be – kimutatta, hogy a szérum CRP szint szignifikáns prediktora a jövőbeni a kardiovaszkuláris eseményeknek és a halálozásnak. A hagyományos vizsgálati paraméterek, mint a FEV1 és dohányzási szokások felmérése, mellett a CRP-szint fontos többletinformációt jelent a COPD progressziójának megítélése szempontjából (Man et al., 2006).

A többszörös lineáris regresszióval elemzett COPD-s betegpopulációnkban a CRP a R_{aw} szignifikáns determinánsának bizonyult, mind a teljes populációra, mind pedig a jól és a rosszul kontrollált csoportokra nézve. Megjegyzendő, hogy a regressziós modellünk szerint, a betegek

által alkalmazott kortikoszteroid nem befolyásolta a CRP-szint hatását (tehát a kortikoszteroid-szedés kiesett a végső modellből).

A R_{aw} és az ADMA koncentráció közötti szignifikáns összefüggés, továbbá az ADMA-szintnek a betegség súlyosságával való kapcsolata alapján feltételezzük, hogy az ADMA az asthma bronchiale-hoz hasonlóan COPD-ben is hozzájárul a betegség progressziójához. Ennek hátterében itt is az L-arginin argináz-irányú shunt-jének fokozódása, az eNOS kompetitív gátlása és az aktívan maradt enzimek szétkapcsolása állhat. Ezen folyamatok eredményeként növekedhet a poliamin termelés, ami fokozva a sejtproliferációt fibrózishoz vezethet. A spermin, az argináz útvonal mellékterméke, tovább súlyosbíthatja a konstitutív NOS izoformák gátlását. A szétkapcsolt NOS aktivitásának következtében nő a reaktív oxigén- és nitrogéngyökök termelődése, fokozódik a protein arginin metiltranszferázok expressziója (melyek a fehérjék arginin oldalláncait metiláló enzim) és csökken a dimetilarginin dimetilaminohidroláz (ami az ADMA lebontásáért felelős) expressziója. Ezen folyamatok következtében tovább nő az ADMA-szint. A konstitutív NOS izoformák kompetitív gátlása miatti csökkent NO szintézis hozzájárul a mukociliáris clearance romlásához, a simaizom proliferációhoz, továbbá a bronchiális tónus és fokozott reaktivitás növekedéséhez is (Aydin et al., 2017; Maziak et al., 1998; Scott et al., 2014).

Az L-arginin-ADMA tengely szerepét eddig viszonylag kevesen vizsgálták COPD-ben. Az általunk mért szérumszintek ($0,58 \mu\text{mol/l}$, IKT: $0,44 - 0,66 \mu\text{mol/l}$) nagyságrendileg összemérhetők mások eredményeivel. Egy idős COPD-s páciensek ADMA koncentrációját közlő tanulmányban nem mutattak ki szignifikáns ADMA-szint növekedést a korb és nem szerint illesztett kontrollcsoporthoz képest ($0,319 \pm 2,87 \mu\text{mol/l}$ és $0,318 \pm 0,389 \mu\text{mol/l}$ rendre a COPD-s és kontroll csoportban) (Costanzo et al., 2017b). Más közleményekben ennél magasabb szérumszintek találhatók: $0,70 \pm 0,35 \mu\text{mol/l}$ (Nural et al., 2013), $0,766 \pm 0,01 \mu\text{mol/l}$ (vs. $0,479 \pm 0,006 \mu\text{mol/l}$ az illesztett kontroll csoportban) (Aydin et al., 2017), valamint $0,63 \mu\text{mol/l}$ (IKT: $0,57 - 0,72 \mu\text{mol/l}$) (vs. $0,41 \mu\text{mol/l}$ (IKT: $0,38 - 0,46 \mu\text{mol/l}$) az illesztett kontrollcsoportban (Ruzsics et al., 2016). Mindazonáltal ezek a szérumszintek mind a normál tartományba esnek: $0,4 - 1,0 \mu\text{mol/l}$ (Aydin et al., 2017; Costanzo et al., 2017b; Ruzsics et al., 2016; Scott et al., 2014). Lényeges, hogy az ADMA a hatását elsősorban a sejteken belül fejt ki, az intracelluláris ADMA-szint pedig lényegesen magasabb lehet a szérumban mérhetőnél. Ezt a felvetést támogatja az is, hogy a tüdőszövetben mutatható ki a szervezetben az egyik legmagasabb ADMA koncentráció, így a szisztémás keringésben kimutatható kisfokú ADMA-szint emelkedés akár jelentős tüdőbeli változásokra is utalhat

(Zakrzewicz és Eickelberg, 2009). A fentiek alapján felvethető, hogy az ADMA fontos szerepet tölt be a COPD patogenezisében és szintje összefüggésben áll ezen krónikus légúti betegség talaján kialakuló légúti ellenállás korlátozottságával.

Az asztmás és COPD-s betegek eredményeinek összehasonlításából számos következtetés vonható le (előre kell azonban bocsátani, hogy mivel az asthma bronchiale-s betegekkel foglalkozó tanulmányunk esetszáma nagyobb volt a COPD-seknél, a COPD-s betegpopulációra tett megállapításaink kevésbé megbízhatóak). Az asztmás páciensek esetében a légúti ellenállás és az ADMA-szint közötti kapcsolatot jellemző együttható jól láthatóan alacsonyabb volt (β : 0,22; KI, 0,054 - 0,383; $p=0,01$), mint a COPD-s betegek esetében (β : 0,42; KI, 0,06 - 0,77; $p=0,022$). Ezen kívül az asztmás páciensek esetén a végső modell nem foglalta magába a CRP-t, mint általános gyulladásos markert. Ezek a jellegzetességek alátámasztják azt a korábbi megfigyelést, hogy a két krónikus légúti gyulladással járó betegségben a gyulladás természete eltérő. Ennek egyik bizonyítéka az eltérő citokin profil (Chung, 2001). További különbség, hogy az asthma bronchiale-ra jellemző gyulladás szteroid-érzékeny (asztmában fokozott a kortikoszteroid terápiával erősen szuppresszáható transzkripciós faktor, az NF- κ B aktivitása; (Chung, 2001; Ricciardolo et al., 2006), míg a COPD-s gyulladás nagymértékben szteroid-rezisztens (Hart et al., 1998). A mi vizsgálataink is azt mutatták, hogy a kortikoszteroid terápiában részesülő asztmás betegeknél nincsenek jelen a szisztémás gyulladásra utaló laboratóriumi eltérések: a fibrinogén, a CRP és procalcitonin szintek a referencia-tartományba estek. Ez alapján feltételezhető, hogy az NF- κ B expresszió kortikoszteroiddal történő gátlása kivédi az iNOS indukcióját és ezáltal a peroxinitrit (és más reaktív gyök) termelését. Asztmás betegek esetében tehát feltételezhető, hogy az ADMA - R_{aw} kapcsolatban döntően a konstitutív NOS izoformákra gyakorolt hatás érvényesül. A COPD-ben szenvedő páciensekben viszont - a kezelés ellenére is - kimutatható egy kismértékű szisztémás gyulladás, ami feltehetően egy NF- κ B-független útvonalon iNOS termelődést indukál. Ezt támasztja alá, hogy COPD-ben az INF- γ szint növekedését tapasztalták, ami iNOS termelődést vált ki egy az NF- κ B-étől eltérő enhancer régió aktiválásával (Ricciardolo et al., 2006). A fokozott iNOS expresszió oxidatív stresszhez vezetve, ami aktiválja az arginázt (Chandra et al., 2012; Sankaralingam et al., 2010), felborítva ezzel az argináz-NOS útvonalak egyensúlyát (Ruzsics et al., 2016; Wells et al., 2009). Ezek a szinergista proinflammatorikus folyamatok légúti remodellinghez és következményes légúti obstrukcióhoz vezetnek, magyarázva a COPD-ben tapasztalt szoros ADMA - R_{aw} kapcsolatot (11. ábra).

8.3. Az irisin-BDNF tengely szerepe a krónikus nemfertőző betegségek manifesztációjában

A nagysúlyú népbetegségek és komorbiditásaik hátterében álló, eddig ismeretlen mechanizmusok feltárását célozta a krónikus légúti gyulladásos betegségekkel együttjáró hangulatzavarok vizsgálata.

8.3.1. Az irisin mint kapocs az asthma bronchiale és a hangulati élet zavarai között

Ezen vizsgálatunk legfontosabb eredménye, hogy a hangulati élet zavara erős és negatív összefüggést mutatott *lege artis* (többségében inhalatív kortikoszteroiddal is) kezelt asthma bronchiale-s betegek szérum irisin-szintjével (ténylegesen *pozitív* összefüggést találtunk az irisin-szint reciprokával). A „hangulati élet zavara” az angol nyelvű irodalomban „distress disorder”-ként fordul elő, a szorongásos és depresszív hangulatzavarok összefoglaló elnevezéseként. Vizsgálataink során ezt a hangulatzavart az SGRQ hatás komponensének pontszámával kvantifikáltuk (Jones et al., 1992). A hangulatzavar súlyossága a magasabb szérum BDNF-szintű betegcsoportban szorosabb összefüggést mutatott a szérum irisin-szinttel, mint az alacsonyabb BDNF-szintű csoportban. Az először korrelációanalízissel feltárt kapcsolat szignifikáns maradt a többszörös lineáris regressziót követően is, vagyis az *a priori* változók és a lehetséges zavaró tényezők hatására való korrekció után. Érdekes módon a többszörös lineáris regresszió végső modellje az anamnézisben szereplő diszlipidémiát is a hangulatzavar szignifikáns tényezőjének azonosította.

Eredményeink szerint, a szérum irisin-szint fordított arányosságot mutatott az asthma bronchiále-s betegek hangulatzavarának mértékével, mely összefüggést a szérum BDNF-szint befolyásolja. Ennek az állhat a hátterében állhat az, hogy az irisin fokozza a BDNF expresszióját az agyban (Wrann et al., 2013), melyen keresztül módosíthatja a hangulatzavarok hátterében álló, a megerősítéses tanulás szempontjából fontos kontextuális tanulást. A szorongásos és a depresszív rendellenességek nagyfokú komorbiditását már a BNO-10 (Betegségek Nemzetközi Osztályozása kódrendszer 10. kiadás) összeállítói is elismerték egy „kevert szorongásos és depressziós zavar” nevű új betegségkategória létrehozásával, ami „A neurotikus, stresszhez társuló és szomatoform zavarok”, ezen belül az „Egyéb szorongásos zavarok” között kapott helyet. A DSM-V pedig a depressziós epizódok jellemzésére határoz

meg egy, a szorongás feltüntetésére szolgáló jelölőt (Wegner et al., 2014). Az eddig különálló kórképként definiált entitások közös diagnosztikai kategóriába sorolása felveti közös neurobiológiai etiológia jelenlétét a háttérben (Renna et al., 2017). Eredményeink interpretálása során a megerősítéses tanulás proaktív modelljének elméleti keretében értelmeztük a szorongásos/depresszív hangulatzavarok jelenségét, felvetve, hogy e két rendellenesség háttérében ugyanazon rendszer patológiás működése áll.

Korábban beszámoltak arról, hogy a vér-agy gáton átjutó irisin a hippocampusban BDNF expressziót indukál (Wrann et al., 2013). Ez alapján felmerült, hogy az FNDC5 – irisin – BDNF tengely résztvesz az agyat érintő különböző kóros állapotok kialakulásában (Camandola és Mattson, 2017; Chen et al., 2016; Ryan és Nolan, 2016; Satoh et al., 2017). Mindazonáltal az eredmények nem egybehangzóak az irisin és a BDNF közötti összefüggéssel kapcsolatban. Egy kis esetszámú vizsgálatban nagy állóképességű sportolókat és keveset mozgó személyeket hasonlítottak össze. A vizsgálatban magasabb irisin és BDNF koncentrációt találtak melyet ezzel párhuzamosan jobb kognitív teljesítmény kísért a sportolók csoportjában (Belviranlı et al., 2016). Egy másik vizsgálat szerint 12 hetes CrossFit edzés fokozta a résztvevők aerob kapacitását és BDNF-szintjét, az irisin-szintjüket azonban nem (Murawska-Cialowicz et al., 2015). Az irisin és a BDNF közti kapcsolat összetettsége tehát további vizsgálatokat igényel.

Koncepciónk, a megerősítéses tanulás proaktív modellje szerint a modell-alapú és a modell-független megerősítéses tanulás szoros interakcióban irányítja az egyén viselkedését az azonnali és a diszkontált jövőbeni jutalmak hosszú távú maximalizálása érdekében. Az egyén a modell-független megerősítéses tanulás révén folyamatosan mintát vesz a környezetéből, majd a VTA dopaminerg neuronjai fázisos kisülés által jutalom-becslési hibajelet képez (Schultz et al., 1997b; Schultz, 2007). Feltételezzük, hogy ez a dopaminerg jutalom-becslési hibajel a kontextuskeretek jutalmazási attribútumának, ezen keresztül a világmodell frissítéséhez szükséges. Továbbá a modell-alapú megerősítéses tanulás az agyi alaphálózat, kiemelten a hippocampus, az amygdala és a mOFC működéseként generálja a modell-alapú tanulás világmodelljét. A modell-alapú rendszer a mOFC-ből származó glutaminerg efferenciáció révén képes modulálni a modell-független rendszer struktúráit (köztük a VTA-t). A perifériás irisin a vér-agy gáton átjutva, illetve a centrálisan felszabaduló irisin lokálisan, a BDNF expressziójának fokozásával potenciálisan befolyásolja a megerősítéses tanulás folyamatát, többek között a hippocampus, az amygdala és a VTA működésének módosítása révén (Camandola és Mattson, 2017; Wrann et al., 2013). Az irisin BDNF expressziójának fokozása háttérében álló mechanizmusa tekintve még nem pontosan ismert (Camandola és

Mattson, 2017; Xu, 2013). Leírták azonban, hogy a felszabaduló BDNF módosítja a dopamin D₃ (D₃) receptorának szignál transzdukciós útvonalait a VTA-ban (Collo et al., 2014; Guillin et al., 2003), ami a dopamin jel befolyásolása révén feltehetően szerepet játszik a modell-független megerősítéses tanulási rendszer szabályozásában (Schultz, 2007). A BDNF továbbá szerepet játszhat a modell-alapú rendszer plasztikus folyamataiban, így a neurogenesisben és a neuronális differenciálódásban (amygdala, hippocampus, prefrontális kortex) (Camandola és Mattson, 2017; Chen et al., 2016). Megállapíthatjuk tehát, hogy az irisin/BDNF tengely számos olyan agyterület működésére hatással van, amelyek a megerősítéses tanulási rendszer részei.

A BDNF a szorongásos zavarok ismert biomarkere (Ihara et al., 2016; Polyakova et al., 2015), alacsonyabb szintje a neurogenesis csökkenésével, a hippocampus strukturális és funkcionális károsodásával, ezeken keresztül pedig a depresszív tünetek fokozódásával jár (Jeon és Kim, 2016). A hatékony antidepresszív terápia ugyanakkor növeli a BDNF-szintet, elősegíti a hippocampalis neurogenesist és plaszticitást (Groves, 2007; Jeon és Kim, 2016).

A BDNF depresszióban játszott oki szerepét a depresszió neurotróp elmélete is felvetette (Bus et al., 2015; Duman és Monteggia, 2006). Húsz vizsgálat metaanalízise kimutatta, hogy a BDNF szintje fordítottan arányos a depresszió súlyosságával, ugyanakkor az antidepresszív terápia a klinikai javulással párhuzamosan növeli a BDNF-szintet és fokozza új neuronok képződését (Brunoni et al., 2008). Egy kétéves utánkövetéses vizsgálat során a bazális BDNF-szint jelentős csökkenését írták le remittáló depressziós betegeknél a tünetek súlyosbodásával párhuzamosan (Bus et al., 2015). A depresszív zavarral való ezen szoros kapcsolat különösen aláhúzza a BDNF jelentőségét.

A BDNF hatásának komplexitását mutatja, hogy a neuronális plaszticitás változásai sokszor ellentétes következményekkel járnak, melyek mögött eltérő útvonalak aktiválódása és különböző agyterületek (hippocampus vagy VTA/ventrális striatum) bevonódása állhat (Groves, 2007). Egyes preklinikai modellek szerint ugyanis a BDNF-szint emelkedése a VTA-ban és a ventrális striátumban depresszió kialakulásához vezethet (Jeon és Kim, 2016). Ez az oka annak, hogy korábban azt feltételezték, hogy a BDNF gátolja az egyes neurális hálózatok aktivitásfüggő plaszticitását (Allen és Dawbarn, 2006; Farshbaf et al., 2016).

Asthma bronchiale-ban szenvedő egyének szérumban BDNF koncentrációjáról viszonylag keveset tudunk. Saját vizsgálatainkban a BDNF-szintek ugyan meghaladják mások asthmás betegekben mért értékeit (Lommatzsch et al., 2005a; Lommatzsch et al., 2005b), de beleillenek abba az öt nagyságrendet (!) felölelő intervallumba (0,005 - 280 ng/ml), amelyet egészségeseken és különböző betegségekben szenvedőkön határoztak meg különböző ELISA kittekkel. Legjobb

tudomásunk szerint asthmás betegek szérum irisin koncentrációját a mi munkacsoportunk határozta meg elsőként. Mások hasonló irisin koncentrációkat mértek dohányzó COPD-s betegekben és nem COPD-s betegekben, továbbá nem dohányzó egyénekben (rendre): 26,3 ng/ml (IKT: 22,6 - 32,4 ng/ml), 53,7 ng/ml (IKT: 46,7 - 62,8 ng/ml) és 58,5 ng/ml (IKT: 42,8 - 78,9 ng/ml) (Kureya et al., 2016).

Vizsgálatunkban a diszlipidémia az SGRQ hatás pontszám szignifikáns regresszorának bizonyult. Ez egyfelől utalhat arra, hogy asthmában a lipid metabolizmus zavara oki tényezőként befolyásolja a hangulati állapotot, de az is elképzelhető, hogy csak epifenomén, ami egy általunk nem vizsgált (vagy nem azonosított) oki tényezővel függ össze. A diszlipidémia szerepe az asthma patogenezisében már korábbi vizsgálatokban is felmerült. Ismert, hogy a diszlipidémia magasabb asthma prevalenciával társul, sőt preklinikai (Gowdy és Fessler, 2013) és klinikai (Fenger et al., 2013) eredmények alapján a diszlipidémia az asthma rizikófaktorának tekinthető. Ezt támogatja az a vizsgálat is, mely szerint a diszlipidémia a tüdőfunkció csökkenésének prediktora (Rastogi et al., 2015). Ezek alapján elképzelhető, hogy a lipid anyagcsere zavara az asthma bronchiale súlyosbításán keresztül hat a hangulati életre.

Ezen eredmények alapján felvethető, hogy az FNDC5 – irisin – BDNF tengely működésének rendellenessége a jutalomhoz kapcsolódó motiváció mérséklődését eredményezheti, ami hátráltatja az asthma bronchiale megfelelő kezelésének alapjául szolgáló terápiás adherenciát a páciens részéről.

8.3.2. Az irisin mint kapocs a COPD és a hangulatzavarok között

A krónikus légúti gyulladásos betegségek talaján kialakuló komorbid állapotok vizsgálata során a COPD-s betegek körében kialakuló hangulatzavart befolyásoló tényezőket is elemeztük. Vizsgálataink legjelentősebb eredmény az, hogy a hangulati élet zavara (szorongás és/vagy depresszív hangulat, azaz distressz zavar), amit az SGRQ hatás pontszámával kvantifikáltunk, erős és pozitív lineáris kapcsolatot mutat a szérum irisin-szint reciprokával COPD-s betegek körében. A kapcsolat az SGRQ hatás pontszáma és a szérum irisin szint reciproka között szignifikáns maradt a demográfiai változókra és a potenciális zavaró tényezőkre való korrekció után is (vagyis többszörös lineáris regresszióval meghatározva). A végleges többszörös lineáris regressziós modell feltárta a diszlipidémia szignifikáns regresszor szerepét is az asthmás betegek körében, valamint a testtömegindex, a testtömeg, a triglycerid-szint és a légúti korlátozottság (FEV1% pred) meghatározó szerepét a COPD-s betegek körében.

A többszörös modellt a szérumbDNF-szint alapján rétegezve azt tapasztaltuk, hogy az alacsonyabb BDNF-szintű rétegben erősebb (és szignifikáns) a kapcsolat a szérumbDNF szint reciprokával, míg gyengébb (és nem szignifikáns) a magasabb BDNF-szintű rétegben. Az alacsonyabb BDNF-szintű COPD-s betegek között az BDNF reciprokával mellett a FEV1% pred, a BMI és a triglycerid (logaritmusának) regressziós együtthatója is szignifikáns maradt. Ezzel szemben a magasabb BDNF szintű rétegben csak a FEV1% pred, a BMI és a testtömeg együtthatója maradt szignifikáns (21. táblázat). Ezek alapján felvetettük, hogy a szérumbDNF és szérumbDNF interakcióban áll egymással az SGRQ hatás pontszám tekintetében. Ez alátámasztja azon hipotézisünket, mely szerint az BDNF a periférián metabolikus hatást fejt ki, azonban ehhez társul a centrális hatása a hangulati élet terén, melyet potenciálisan a BDNF-szint befolyásolásával fejt ki.

Több korábbi tanulmányban is felmerült a COPD súlyosságát jelző markerek és a BMI közti kapcsolat jelentősége. A multicentrikus, prospektív COPDGene vizsgálatban 3631, spirometriás vizsgálattal igazolt COPD-s beteg adatainak elemzése során szignifikáns összefüggés volt az emelkedett BMI-vel együttjáró obesitas és a rosszabb állapot között (amit alacsonyabb életminőség, dyspnoe, a 6 perces séta teszten nyújtott alacsonyabb teljesítmény és az akut exacerbációk kialakulásának nagyobb esélye jellemzett a komorbiditások jelenlététől függetlenül) (Lambert et al., 2017). Egy másik vizsgálatban a metabolikus szindróma (és a szindrómát alkotó komponensek) öt éves mortalitásra gyakorolt hatását vizsgálták COPD-ben. A szerzők eredményei szerint a triglycerid-szint 1 g/l-rel való emelkedése esetén az 5 éves halálozás valószínűsége 39%-kal lesz magasabb (Tanni et al., 2015). Ez az eredmény összhangban áll az általunk tapasztalt eredménnyel, miszerint a triglycerid-szint (logaritmus) és az SGRQ hatás pontszám között szignifikáns kapcsolat van (21. táblázat).

Egy intervenciós vizsgálat alapján felvetették a COPD és a depresszió közös patomechanizmusát is. A betegek komplex, fizioterapeuták és pulmonológusok által felügyelt tornaprogramban vettek részt (napi kétórás foglalkozások, heti 5 napon át, hat héten keresztül). Az utánkövetés során a depresszív tünetekkel együtt csökkenő BMI-ről számoltak be a kiinduláskor depresszív hangulatzavart mutató betegek körében (Catalfo et al., 2016). Ez az eredmény az általunk felvetett mechanizmus segítségével is jól interpretálható, mely szerint a fizikai aktivitás az BDNF-szintet fokozva, egyfelől a szírszövet barnulásán keresztül a testtömeg csökkenését, másfelől egyes agyterületek (pl. hippocampus, VTA) BDNF termelését fokozva a hangulati élet javulásához vezet.

A FEV1% pred prognosztikai jelentőségét a nemzetközi irányelvek, többek között a GOLD is elismeri (Vogelmeier, 2017). A FEV1% pred prediktív jelentőségű az egészségi állapotot és az exacerbációk gyakoriságát illetően, továbbá szoros összefüggést mutat a hangulatzavarok és a pszichoszociális funkció rendellenességével is (Celli et al., 2004). A Hatás komponens pontszám és a FEV1% pred közti inverz kapcsolat összhangban van mások korábbi eredményeivel. A FEV1% pred és az SGRQ mindegyik pontszáma között szignifikáns negatív korrelációt írtak le spanyol dohányzók egy kohorszában (Diaz et al., 2016). Hasonló eredményeket kaptak COPD-s betegek körében, amikor a FEV1% és az SGRQ összpontszáma között szignifikáns negatív korrelációt írtak le ($r=-0,4$; $p<0,001$) (Welling et al., 2015). Egy kettős-vak, placebo kontrolllos, longitudinális vizsgálatban a fluticasone proprionát és a salmeterol fix kombinációs készítmény alkalmazásának hatását hasonlították össze a placeboéval 4951 COPD-s beteg esetén. A vizsgálatban az SGRQ összpontszám és a FEV1 változás között szignifikáns negatív korrelációt találtak a megfigyelés 3 éve során minden kezelési ágban (Jones et al., 2011). Az SGRQ összpontszám és a FEV1% pred között a mi vizsgálatunkban is negatív korreláció állt fenn a COPD-s populációban.

Ismereteink szerint elsőként vizsgáltuk meg az irisin-BDNF tengely szerepét a COPD-ben kialakuló hangulatzavar kontextusában. A fizikai aktivitás hatására aktiválódó FNDC5/irisin útvonal által indukált hippocampalis BDNF termelés jelenségét leírták már korábban egereken (Wrann et al., 2013). Eredményeink ezzel a preklinikai megfigyeléssel összhangban állnak.

Viszonylag kevés közlemény foglalkozik az irisin- és BDNF-szintek változásával COPD-s betegek körében. Egy tanulmány COPD-s betegekben csökkent irisin-szintről számolt be a kontroll csoporttal való összehasonlításban (COPD-s betegek: 31,6 ng/ml (IKT: 22,7 - 40,4 ng/ml); kontroll csoport: 50,7 ng/ml (IKT: 39,3 - 65,8 ng/ml; $p<0,001$) (Ijiri et al., 2015). Ez akkor is tetten érhető volt, amikor a betegeket a fizikai aktivitás alapján alcsoportokba rendezték: a kisebb fizikai aktivitású betegek körében az irisin-szint 23,1 ng/ml (IKT: 17,3 - 27,0 ng/ml) volt a COPD-s betegek csoportjában, míg 39,6 ng/ml (IKT: 36,0 - 43,7 ng/ml) a kontrolloknál (Ijiri et al., 2015). Mások is hasonló nagyságrendű irisin-szintekről számoltak be COPD-s dohányosok (26,3 ng/ml (IKT: 22,6 - 32,4 ng/ml)) és nem COPD-s dohányosok (53,7 ng/ml (IKT: 46,7 - 62,8 ng/ml)) körében, valamint nem dohányzók (58,5 ng/ml (42,8 - 78,9 ng/ml)) esetében (Kureya et al., 2016).

Az általunk mért BDNF-szintek magasabbak, mint a Stoll és munkatársai (2012) által (COPD-s betegeket is tartalmazó populációban) mért értékek, azonban nagyságrendileg összevethetők mások eredményeivel. Az irodalomban előforduló humán szérumban BDNF koncentrációk öt

nagyságrendet fognak át 5 pg/ml és 280 ng/ml között (Failla et al., 2016; Ihara et al., 2016; Jacoby et al., 2016; Kheirouri et al., 2016), ami legalábbis elgondolkodtató. Ennek hátterében talán az is állhat, hogy a meghatározások eltérő ELISA kitek használatával készültek.

Noha az asthma bronchiale-s és a COPD-s páciensek esetében is szignifikáns negatív kapcsolatot találtunk az SGRQ hatás pontszám és a szérum irisin-szint (reciproka) között, a szérum BDNF-szint befolyása éppen ellentétes volt (astmás páciensekben nagyobb BDNF-szint esetén volt erősebb a kapcsolat, míg COPD-s betegeknél kisebb BDNF-szint mellett). A BDNF-szint eltérő befolyását több okkal is lehet magyarázni. A BDNF légúti hiperreaktivitást és obstrukciót kiváltó hatása ismert, mind preklinikai asthmás modellekben, mind asthmás betegeknél (Braun et al., 2004; Lommatzsch et al., 2003; Lommatzsch et al., 2005a, 2005b; Lommatzsch et al., 2009; Prakash és Martin, 2014). Ezzel szemben, COPD-ben a BDNF légúti remodellinget előidéző hatása is ismert (Pera et al., 2014). Az, hogy mindkét betegpopuláció *lege artis* fenntartó kezelést kapott, továbbá, hogy nem akut exacerbáció, hanem ambuláns kontroll során talákoztunk velük, szintén eltérő következményekkel járhatott vizsgálatunk szempontjából. Az asthma terápiájában az erős gyulladáscsökkentő hatású inhalatív kortikoszteroidok az elsőként választandó szerek, amik β_2 -agonista rohamoldókkal kiegészülhetnek (Global Initiative for Asthma, 2017). COPD esetén viszont az első terápiás lépcsőben a β_2 -agonisták illetve muszkarin antagonisták alkalmazása jön szóba (GOLD 1, 2 kezelési lépcső), a kortikoszteroidokkal való kombináció nem elsődleges, csak a COPD későbbi stádiumaiban kerül rá sor (GOLD 3, 4 lépcső) (Vogelmeier, 2017). Különbség van az asthmások és a COPD-sek szteroidra adott válaszában is: míg az asthmások légúti gyulladását a kortikoszteroidok erősen csökkentik, addig a COPD-re jellemző bronchitis és bronchiolitis viszonylag szteroid-rezisztens. Ennek megfelelően az asthmás betegpopuláció szisztémás gyulladásos markerei döntően a normális tartományban voltak, míg a COPD miatt gondozott betegeknél szisztémás gyulladásra jellemző eltéréseket észleltünk (igaz, alacsony intenzitással). Ezek a sajátosságok magyarázhatják a BDNF-irisin közti interakciók eltérő jellegét.

Összegezve elmondhatjuk, hogy az általunk vizsgált asthmás betegpopulációban kapott eredményekhez hasonlóan a COPD-s betegek körében megfigyelhető volt a hangulati élet zavarát jellemző SGRQ Hatás komponens pontszám és az szérum irisin szint közti összefüggés, mely összefüggés jellege a BDNF szint függvényében módosult. Tekintettel a vizsgálat exploratív keresztmetszeti jellegére, az általunk vizsgált biomarkerek oki, illetve prognosztikai szerepére vonatkozóan további vizsgálatok szükségesek.

8.3.3. Az irisin és a cirkadián ritmus szabályozása

Alvási apnoe-val diagnosztizált betegek körében végzett vizsgálaink legfontosabb eredménye, hogy a parancsoló nappali aluszékonyság jelenlétét jellemző Epworth pontszám pozitív összefüggést mutatott a szérum irisin- és BDNF-szintekkel többszörös lineáris regressziós modellünk szerint. A modell a demográfiai változókon túl csak a PSQI pontszám (logaritmusát) tartalmazta. Interakciót mutattunk ki továbbá a szérum irisin- és BDNF-szint között az Epworth pontszám tekintetében, felvetve az irisin és a BDNF dózisfüggő hatását. Eszerint a szérum irisin-szint 1 ng/ml-es emelkedése akkor eredményez szignifikánsan magasabb Epworth pontszámot, ha a szérum BDNF-szint a 280 ng/ml és 470 ng/ml közötti tartományban mozog. Ehhez hasonlóan a szérum BDNF-szint 1 ng/ml-rel való emelkedése csak a szérum irisin-szint középtartományába (6,1 ng/ml és 8,1 ng/ml közé) eső értékei mellett jár az Epworth pontszám szignifikáns emelkedésével.

Ez utóbbi eredmény összhangban van azzal az előfeltevésünkkel, hogy az irisin csak egy a BDNF szintjét meghatározó tényezők közül (ez a feltételezés teszi lehetővé, hogy mindkét változó bekerüljön a többszörös lineáris regressziós modellbe). Ezt támasztja alá az is, hogy alacsony glükóztartalmú tápoldatban béta-hidroxibutirát hatására a BDNF az irisintől függetlenül expresszáldott kérgi neuron sejttenyészetben, továbbá, hogy a béta-hidroxibutirát gátolta a BDNF expressziót gátló hiszton deacetilázt (Mattson et al., 2018). A szisztémás BDNF-szint további forrását képezik a trombocyták (Eyileten et al., 2017), a légúti simaizom sejtek, a bronchiális epithelium és a tüdő perifériás idegvégződése is (Prakash és Martin, 2014). Ez alapján a szisztémás BDNF-szint egymástól független folyamatok eredőjeként alakul ki, melyből az irisin indulálta agyi BDNF termelés csak egy (noha fontos) tényező.

Érdemes figyelmet szentelni annak az eredményünknek, hogy a PSQI logaritmus szignifikáns összefüggést mutatott a nappali parancsoló aluszékonyságot jellemző Epworth pontszámmal. Ennek különösen az alvás kettős szabályozásáról szóló elmélet tükrében van jelentősége (Borbely et al., 2016). A PSQI-t hét, empirikusan meghatározott, klinikailag releváns komponens alkotja, melyek eredője egy az alvás minőségére jellemző, szenzitív és specifikus globális pontszám (Buysse et al., 1989). Az egyes komponensek az alvás homeosztatisz aspektusait jellemzik, pl. az alvás időtartama, az alvás hatékonysága és az altatók használata (Li et al., 2018). Eredményeink szerint az alacsonyabb PSQI által jelzett rosszabb alvásminőség kifejezettebb parancsoló nappali aluszékonysággal jár együtt. Engedve a továbbgondolás kísértésének, modellünk alapján felvetjük, hogy az alvási apnoe kontextusában a parancsoló

nappali aluszékonyság hátterében egyfelől az intermittáló légúti obstrukció talaján kialakuló hypoxia és ébredés (arousal) okozta kóros alvás-homeosztázis, másfelől a cirkadián ritmus eltérése állhat. Ez utóbbi hátterében akár az irisin/BDNF tengely rendellenes működése is állhat. Ez a feltételezés magyarázatul szolgálhat az excesszív nappali aluszékonyság jelenségének, melyet CPAP terápiával kezelt alvási apnoes betegek körében tapasztaltak, amikor is a polysomnográfias vizsgálatok eredményei normalizálódtak, de a parancsoló nappali aluszékonyság továbbra is fennált, továbbá bizonyos morbiditási és mortalitási kockázatok továbbra is emelkedettek maradtak (Empana et al., 2009; Gooneratne et al., 2011). A cirkadian és homeosztatikus folyamat lehetséges összefüggéseit korábbi vizsgálatok is felvetették (Borbely et al., 2016; Deboer, 2018).

A cirkadián ritmus szabályozás egyik legfontosabb útvonala a tractus retinohypothalamicus és a NSC ventrolaterális magja közti szinaptikus transzmisszió, mely modulálása a BDNF-TrkB szignalizációs útvonalon keresztül, kettős mechanizmussal valósul meg. A BDNF hatására egyfelől fokozódik a glutamát preszinaptikus felszabadulása, másfelől kifejezettebbé válik az NMDA receptorok BDNF-re adott válasza. Korábban felvetették, hogy a glutamát csak BDNF jelenlétében képes a fény által indukált szignál transzdukciós útvonal aktiválására, ezáltal a BDNF alapjaiban járul hozzá a szervezet a geofizikai 24 órás naphoz való alkalmazkodásához (Allen és Earnest, 2005; Michel et al., 2006). A BDNF ezen, a hypothalamusban kifejlődő hatása kapcsán is felvethető az irisin moduláló hatása.

Korábban csak néhány klinikai vizsgálat foglalkozott a neurotrophin-szint változásával obstruktív alvási apnoes betegek körében. Egy korai vizsgálat a BDNF expressziót vizsgálta mandulaműtéten átesett gyerekek adenotonsillaris szöveteiben. A gyerekek vagy obstruktív alvási apnoe-ban, vagy krónikus tonsillitisben szenvedtek. A vizsgálatok során nem mutatkozott szignifikáns eltérés a két betegcsoport BDNF mRNS szintjeit illetően (Goldbart et al., 2007). Középkorú, obstruktív alvási apnoe-ban szenvedő betegek (15 nő és 24 férfi) és kontrolljaik (24 férfi) vizsgálatakor sem találtak szignifikáns eltérést a csoportok BDNF szintje között (a beteg és a kontrollcsoport eredményei az említés sorrendjében: $11,22 \pm 0,46$ ng/ml vs. $11,17 \pm 0,41$ ng/ml volt) (Panaree et al., 2011). Az általunk mért BDNF-szint ennél lényegesen magasabb volt, noha többen mértek hasonló értékeket (Failla et al., 2016; Ihara et al., 2016; Jacoby et al., 2016; Kheirouri et al., 2016).

Ismereteink szerint az irisin-szintet még nem határozták meg obstruktív alvási apnoe-s betegek körében. Egy tanulmány beszámolt a CPAP kezelés irisin-szintre gyakorolt hatásáról, azonban csak a kiindulási szinttől való eltérést, a csoportátlagok különbségét és a korrelációs

koefficienseket közölték (Ng et al., 2017). Korábban megvizsgáltuk a szérumszintet COPD-s és asztmás betegek körében, ami 7,22 ng/ml (IKT: 6,63 - 8,10 ng/ml) és 7,87 ng/ml (IKT: 7,15 - 8,82 ng/ml) volt (az említés sorrendjében).

Korábbi vizsgálatok beszámoltak az Epworth pontszám és a PSQI közötti gyenge összefüggésről, valamint ezen paraméterek laza kapcsolatáról a polysomnographiás paraméterekkel (Buysse et al., 2008). Ez alapján feltételezhető, hogy e mutatók az alvás részfolyamataiként manifesztálódó különböző attribútumait jellemzik. Mivel a többszörös lineáris regresszió során korrigáltunk a parancsoló nappali aluszékonyság háttérében álló azon tényezőkre, melyek nem a cirkadián szabályozás rendellenességéből fakadnak, úgy véljük, hogy az Epworth skála ezen tényezőkre korrigált változása jelzheti a cirkadián szabályozás eltérését, hiszen a cirkadián szabályozás rendellenességére korábbi vizsgálatok is utaltak (Lemmer et al., 2016). Ezen megfontolások alapján felvetjük annak a lehetőségét, hogy a parancsoló nappali aluszékonyság, legalábbis részben, az irisin-BDNF tengely rendellenes működésének következtében alakul ki. Ez a mechanizmus megmagyarázhatja az obstruktív alvási apnoe-ben szenvedő, CPAP kezelt betegeknél észlelhető reziduális parancsoló nappali aluszékonyságot és a fiziológiás polysomnographiás eredmények ellenére is fennálló fokozott cardiovascularis mortalitást és össz mortalitást.

Vizsgálatunk erőssége viszont, hogy az obstruktív alvási apnoe diagnózisa akkreditált alvászabályozási laboratóriumban végzett éjszakai polysomnographiás vizsgálat eredménye alapján került felállításra. Ismereteink szerint ez az egyike az első olyan vizsgálatoknak, melyek a szérumszint és BDNF-szint lehetséges hatásait vizsgálta obstruktív alvási apnoe-s betegekben.

Ez a vizsgálatunk tehát felveti, hogy az alvásminőség és a parancsoló nappali aluszékonyság háttérében eltérő patológiai folyamatok állnak, míg az előbbit a mechanikus obstrukció, az utóbbit viszont a cirkadián ritmus rendellenessége idézi elő. Eredményeink arra utalnak, hogy a parancsoló nappali aluszékonyság szoros kapcsolatban áll az irisin-BDNF tengely megváltozott működésével. Ennek alapján felvetettük, hogy ezek a tényezők oki szerepet játszanak a cirkadián szabályozás felborulásában, tekintettel a BDNF-nek a SCN-ban lejátszódó fókusz szabályozásban betöltött szerepére. Eredményeink indirekt módon alátámasztják, hogy az irisin potenciálisan befolyásolja a BDNF-szintet a cirkadián szabályozás szempontjából releváns területeken.

8.3.4. Monoaminok metabolizmusában szerepet játszó enzimek génpolimorfizmusainak jelentősége a dohányzásról való leszokásban

A rs4680 COMT polimorfizmus kisebb gyakoriságú A alléljének jelenléte jelentősen csökkentette a dohányzásról való leszokás sikerének esélyét krónikus gyulladásos légúti betegség miatt fenntartó terápiában részesülő betegek körében. Ez a populáció azért különösen érdekes mert valószínűséggel van kitéve a leszokást támogató kezdeményezéseknek. Ennek megfelelően az A/A genotípusú betegek esetén kisebb volt az esélyel sikeres a leszokásra (0,37; 95% KI 0,2-0,69), összehasonlítva a G/G vagy G/A genotípusú betegekkel (additív modell). Hasonló eredményeket figyeltünk meg domináns és recesszív öröklődési modellek feltételezése esetén is, ahol a sikeres leszokás esélyhányadosai rendre 0,22 (KI 0,08-0,63) és 0,34 (KI 0,13-0,89) voltak. Ezzel szemben az rs2235186 MAO-A polimorfizmus kisebb gyakoriságú A alléljének homozigóta jelenléte növekvő, bár statisztikailag nem szignifikáns tendenciát mutatott a dohányzásról való sikeres leszokás irányába. Ez a hatás mindhárom többszörös logisztikus regressziós modellben (az additív, domináns és recesszív modellben) jelen volt a rs4680 COMT polimorfizmus esetében. Megfigyelhető volt továbbá, hogy az életkor előrehaladtával nagyobb valószínűséggel sikerült a leszokás, míg hosszabb dohányzási múlt esetén csökkent az esély a sikerre. Érdekes megfigyelés, hogy a dohányzásról való leszokás esélye magasabb volt a férfiaknál, és nőtt, ha a beteg legközelebbi ismerősei közül a többen nem dohányoztak, mint ahányan dohányozta. Ez a megfigyelés utalhat arra, hogy a társas környezet és a negatív társadalmi hatások iránti érzékenység fontos szerepet játszhat a dohányzási szokásokban (Tiwari et al., 2013; França et al., 2009; Perkins et al., 2019).

Tudomásunk szerint ez az első olyan tanulmány, amely a COMT és MAO-A polimorfizmusok és a dohányzásról való leszokás kapcsolatát vizsgálja krónikus gyulladásos légúti betegségben szenvedő betegek körében. Eredményeink összhangban állnak más, nagyobb genetikai vizsgálatokkal, amelyek hasonló eredményeket mutattak eltérő populációkban. Egy idősebb (>55 éves) egyéneken végzett populációalapú kohorszvizsgálat retrospektív és prospektív elemzése azt mutatta, hogy a G/G homozigóta genotípus nagyobb valószínűséggel társult a dohányzásról való leszokással (Omidvar et al., 2009). A 12 évig tartó prospektív vizsgálat eredményei rendkívül meggyőzőek voltak, mivel 1 195 beteget követtek nyomon. A szerzők jelentősen alacsonyabb sikeres leszokási esélyhányadost (EH 0,7; 95% KI: 0,55-0,88; $p=0,003$) találtak, amikor a G/G genotípust az A/A és G/A genotípusokkal hasonlították össze, a dohányzás incidens és prevalens eseteit összehasonlítva a nemdohányzókéval. Hasonló

eredményt mutatott egy európai származású nőket vizsgáló esettanulmány (n=541), amely szerint a kisebb gyakoriságú minor allél jelenléte növelte az esélyét a leszokásnak (a G/G genotípushoz viszonyítva az EH 1,45; KI 0,92-2,30 és 1,82; KI 1,05-3,17 volt, rendre a G/A és A/A genotípusok esetében, $p=0,03$) (Colilla et al., 2005).

Eredményeinkhez hasonló eredmények születtek a d,l-fenfluramin hatását vizsgáló klinikai vizsgálatban részt vevő dohányosok körében is. Eszerint az A allél alacsonyabb valószínűséget mutatott mind rövid, mind hosszú távú absztinenciára (relatív kockázatsökkenés (RRR) 0,9; 95% CI 0,6-1,5 és RRR 0,7; 95% CI 0,4-1,3 az A/A genotípusú nőknél a G/G genotípushoz képest az rs4680 COMT gén esetében) a d,l-fenfluramin helyettesítő terápiás vizsgálat placebo csoportjában (Ton et al., 2007). Hasonlóképpen, a G/G genotípus magasabb gyakoriságát figyelték meg az absztinens csoportban a nem absztinensekhez képest ($\chi^2 = 8,12$; $p = 0,02$ a G/G genotípus esetében) egy bupropion terápiás vizsgálat placebo csoportjában (Han et al., 2008). Továbbá, egy több tanulmány eredményeit összesítő áttekintés jelentősen alacsonyabb esélyhányadost mutatott a kisebb gyakoriságú A allél és a dohányzásról való leszokás közötti kapcsolat esetében (összesített EH: 0,73; 95% CI 0,57-0,93, n=3 tanulmány) (Jones, 2000). Mindazonáltal ismertek olyan vizsgálatok is, amelyek nem mutattak ki szignifikáns összefüggést az rs4680 COMT polimorfizmus és a dohányzásról való leszokás között (David et al., 2002).

A MAO-A funkcionális polimorfizmusával kapcsolatos korábbi, a teljes genomra kiterjedő asszociációs vizsgálat szerint a MAO-A funkcionális polimorfizmusa befolyásolhatja a dohányzáshoz kapcsolódó egyes viselkedésformákat. Az MAO-A gén rs2235186 SNP-jét például két, a dohányzási szokásokat leíró folyamatos változóval, a napi elszívott cigaretták számával és a dobozévvvel összefüggésben azonosították (Caporaso et al., 2009). Bár a dohányzással kapcsolatos hatását illetően nem ismert további megfigyelés az rs2235186 MAO-A polimorfizmus szerepével kapcsolatosan, egyéb magatartási formákkal összefüggésbe hozható az. Az alacsony enzimaktivitású variáns jelenlétét negatív társas ingerekre adott fokozott érzelmi reaktivitással (Leuchter et al., 2009), illetve túlérzékenységgel járhat együtt (Eisenberger et al., 1969).

A krónikus légúti gyulladásos betegségek kontextusában a dohányzás károsnak számít, mivel gyorsítja a betegség progresszióját és rontja a beteg életminőségét (Tonnesen, 2013). Az egészségügyi ellátórendszerből érkező rendszeres tanácsadás, a családtagok és közeli hozzátartozók elvárásai mind a leszokás szükségessége felé mutatnak. Ez az attitűd azonban társadalmi kirekesztésként vagy elutasításként is megjelenhet, ha a beteg folytatja a dohányzást.

Az rs2235186 MAO-A polimorfizmus minor allélja mellett megfigyelt (bár statisztikailag nem szignifikáns) magasabb sikerességi arány a dohányzás abbahagyását illetően, ebben a társadalmi kontextusban értelmezhető. Az alacsonyabb MAO-A enzimaktivitás, amely fokozza az érzékenységet a társadalmi elutasítással szemben, motiválhatja az egyént a dohányzás abbahagyására. A társas hatások iránti érzékenység fontosságát alátámasztja az a megfigyelés is, hogy a leszokni nem tudó betegek környezetében nagyobb arányban voltak jelen dohányosok, ami alacsonyabb dohányzásról való leszokási esélyeket jelez. Ez a megfigyelés összhangban van a 2 431 dohányos egyén bevonásával végzett vizsgálat eredményeivel, melyben a dohányzással kapcsolatos társas trigger hatását az alábbi kérdésre adott válasszal jellemezték: „Önön kívül, dohányzik valaki rendszeresen az Ön környezetében például otthon, munkában, autóban, vagy bárhol máshol?”. A szerzők eredményei a társas trigger meghatározó szerepére világítottak rá a visszaesést tekintetében (Zhou et al., 2008).

A jelen tanulmány limitációit illetően megemlítenéd, hogy a COMT és a MAO-A több monoamin, köztük a dopamin, a noradrenalin és a szerotonin anyagcseréjében is vesz részt. Bár vizsgálatunk középpontjában a megváltozott dopaminerg tónus szerepe állt, elképzelhető, hogy mindhárom neurotranszmitter összetett kölcsönhatása felel a nucleus accumbens és a prefrontális kéreg szintjén zajló folyamatokért, és így itt bemutatott eredmények egy részéért. A dopamin, a noradrenalin és a szerotonin szintjének közvetlen mérésére a jelen tanulmány nem terjedt ki. Másik lehetséges limitáció, hogy az elemzés során nem került figyelembe vételre a dohányzásról való leszokást támogató farmakológiai kezelések lehetséges hatása. Ez a hatás azonban vélhetőleg elenyésző, mivel a páciensek többsége (95,4%) nem használt ilyen gyógyszeres támogatást. Ugyanakkor az a 7 beteg, aki mégis alkalmazott farmakológiai kezelést, nem szokott le a dohányzásról, a jelen tanulmány idején ugyanis mindannyian dohányoztak. Nem tartalmazott adatokat továbbá a jelen tanulmány a betegség súlyosságáról vagy vizsgálati alanyok általános egészségi állapotáról, pedig ezek a tényezők szintén befolyásolhatják a dohányzásról való leszokás sikerességét.

Összegezve elmondható, hogy vizsgálatunk betekintést nyújt egyes monoaminok metabolizmusában szerepet játszó enzimek funkcionális genetikai polimorfizmusának a dohányzásról való leszokásra gyakorolt hatásába, a krónikus légúti gyulladásos betegség kontextusában. Ez a betegcsoport különösen érintett a dohányzás szempontjából, mivel az közvetlen szerepet játszik a betegség előrehaladásában. Az rs4680 COMT minor variáns alléljának jelenléte csökkentette a sikeres leszokás esélyét, amely eredmény az eltérő tónusos és fázisos dopaminfelszabadulás egyensúlyának fényében értelmezhető. A nucleus accumbensben

megnövekedett tónusos és csökkent fázisos dopaminfelszabadulás nikotinfogyasztással helyreállhat, ez pedig akadályozhatja a leszokási próbálkozásokat. Fontos megjegyezni, hogy a krónikus gyulladásos tüdőbetegség miatt kapott folyamatos orvosi kezelés ellenére a dohányzásról való leszokás sikeressége összefüggésben állt a COMT genetikai polimorfizmusával. Ez arra utal, hogy szükség lehet célzott farmakogenomikai megközelítések azonosítására ebben a betegcsoportban.

8.3.5. Krónikus nemfertőző betegségek és mentális zavarok – ugyanazon érme két oldala?

Vizsgálatunk során megerősítést nyert az a kiiundulási hipotézis, mely szerint a mezokortiko-limbikus rendszer zavarával járó rendellenességek patogenezisének hátterében közös molekuláris útvonalak állnak. Eredményeink alapján felmerül továbbá, hogy ezen közös útvonalakon azonosíthatók olyan új targetek, melyek jellegzetesek a MKL kórképekre, és azok kezelése szempontjából releváns célpontokként kezelhetők. Ennek megfelelően a vizsgálatba bevont kórképek körének meghatározásában a korábbi ismeretek alapvető szerepet játszottak. Az ismert biomarkerek körét egy második lépésben többféle megközelítés – így a tudás- és hálózatalapú, valamint betegség-hasonlósági módszereket – alkalmazásával bővítettük, támaszkodva a Thomson Reuter's bioinformatikai portfóliójára. Az egyes módszerek egyedi szempont szerint értékelték a fehérjéket aszerint, hogy azok mekkora valószínűséggel hozhatók a MKL kórképek patogenezisével összefüggésbe. Végezetül, gépi tanulás segítségével az egyes módszerek által adott értékek alapján minden fehérje egy integrált pontszámot kapott, a fehérje targeteket rangsorolva. Megállapítható, hogy a gépi tanulás nagy pontossággal (a ROC-görbe AUC értéke ~93%) azonosította a már ismert célpontokra jellemző mintázatokat. Mivel az elemzés az MKL kórképek szempontjából releváns targetek egyesített halmazán alapult, a magas pontosságú és koherens predikciók – amely szerint a legtöbb ismert célpont a rangsor élén szerepelt – tovább erősítette azt a feltételezést, hogy ezek a betegségek közös etiológiát mutathatnak.

A már ismert, legmagasabbra rangsorolt célpontok között szerepeltek a dopaminreceptorok, monoamino-oxidáz enzimek és a szerotoninreceptorok (27. táblázat), míg az új (a tanulóhalmazban nem szereplő) célpontok közül kiemelendő a DPP-4, PPAR-gamma, NOS-1, ACE, ARB, CREB-1, a proopiomelanokortin/ACTH, valamint különböző feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák (28. táblázat). Ezek a célpontok további vizsgálatra érdemesek lehetnek az érintett kórképek kezelését illetően.

A mezokortikolimbikus rendszer egyik alapvető jellemzője a dopaminrendszer szerepe (áttekintésért lásd: Zsuga et al., 2016a és 2016b). A dopaminreceptorok elsősorban a nucleus caudatusban, a putamenben, a nucleus accumbensben és az olfaktorikus tuberkulumban találhatók, és szerepet játszanak a mozgás, a jutalmazás, a megerősítés, a memória és a tanulás szabályozásában (Kawahata et al. 2024). A jelen vizsgálatban minden dopaminreceptor magas helyezést ért el a rangsorban, bár a D2-szerű csoport (D2, D3, D4) valamivel lényegesebbnek tűnik az MKL zavarok szempontjából, mint a D1-szerű csoport (D1, D5). Egy másik jól ismert és magasra rangsorolt célpont az MAO-B volt (a második lett). A MAO-B a két MAO izoforma egyike, amely főként a dopamin lebontásáért felelős. Az MAO-B rendellenes expressziója összefüggésbe hozható a depresszióval, szerhasználati zavarokkal és figyelemhiányos rendellenességgel (Finberg és Rabey, 2016). Összességében elmondható, hogy a MKL kórképeket csoportként vizsgálva a modell eredményesen azonosította az irodalomban már ismertetett molekuláris célpontokat. Ez megerősíti azt a hipotézist, hogy ezek a kórképek közös molekuláris mechanizmusokon osztoznak.

Az, hogy a gépi tanulás magas pontossággal képes volt előre jelezni ismert gyógyszercélpontokat egy látszólag sokféle mentális zavart magában foglaló csoport esetében, arra utal, hogy a gépi tanulás modellje jól tükrözi a meglévő tudományos ismereteket. Ha ezt a koncepciót tovább visszük, felvethető annak lehetősége, hogy ezzel a megközelítéssel új, eddig ismeretlen, betegségspecifikus gyógyszercélpontok is előre jelezhetők, amelyek a jövőbeni kutatások tárgyát képezhetik. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy azok a betegségek, amelyek nagy számban osztoznak differenciáltan expresszált géneken, hasonló az etiopatogenezise, és a kóros jelátviteli útvonalak köre is átfedést mutat (Emig et al. 2013). A célpontalapú klaszterezés eredményeit felhasználva Emig és munkatársai képesek voltak különböző betegségeket azonosítani, amelyek közös biológiai folyamatokat osztoznak meg, és ezen eredmények alapján új betegségspecifikus gyógyszercélpont-jelöltek azonosítása is lehetségessé vált (Emig et al. 2013).

Érdekes megfigyelés, hogy az általunk felállított modell előrejelzései között több, anyagcsere-betegségekkel – például cukorbetegséggel és inzulinrezisztenciával – összefüggő ismert célpont is megjelent, mint a MKL kórképek potenciális, új biomarkere. A legmagasabb rangsorolású új célpont, a DDP-4, egy ubikviter, integráns membránglikoprotein és szerin-exopeptidáz, amely a membránfehérjék poszttranszlációs módosításában játszik szerepet, X-prolin-dipeptideket hasítva le a polipeptidek N-terminálisáról. A DDP-4 az epiteliális és endoteliális sejtek luminalis oldalán, valamint monocitákon, limfocitákon és természetes ölüsejteken is

megtalálható. Fő enzimatis funkciója az inkretinek lebontása, amelyek olyan polipeptidek, amelyek serkentik a hasnyálmirigy α - és β -sejtjeit, és szabályozzák a glükóz által kiváltott inzulinszekréciót (Saini et al. 2023). A membránhoz kötött DDP-4 leválhat, és enzimatisan aktív oldott formája a keringésbe kerül, és az inzulinrezisztencia kialakulásában oki szerepet játszhat (Ozcan et al. 2021). A harmadik legmagasabb rangsorolt célpont a PPAR- γ volt, amely az inzulinérzékenység és a glükóz-anyagsere javításával segíti a lipiddropletekbe történő zsírsavak felvételét, valamint a trigliceridképződést és -raktározást (Montaigne et al. 2021). További magas rangsorolású célpontok között szerepeltek olyan fehérjék, amelyek az inzulinérzékenységgel állnak kapcsolatban, például az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) és az angiotenzin II receptor 1-es típusa (AGTR-1) (Yao et al. 2021). A neuronális nitrogén-monoxid-szintáz (NOS-1) nemcsak az inzulinérzékenységben, hanem a glükóz-homeosztázis központi szabályozásában is fontos szerepet játszik. Valójában olyan hormonok központi hatásai, mint az apelin, a ghrelin és a leptin, nitrogén-monoxid-függő folyamatok (Bahadoran et al. 2019).

Eredményeinket tekintve, figyelemre méltó, hogy azok a gyógyszerfejlesztés szempontjából releváns célpontok, melyek klasszikusan a glükóz- és lipid-homeosztázisban játszanak szerepet, megjelennek a MKL kórképek kontextusában is. Az éhség, mint alapvető biológiai ösztönző, jól ismert (Smith és Grueter 2021). Az is közismert, hogy az édes íz örömeztetést vált ki és elsődleges megerősítőként funkcionál (Nguyen et al. 2021). Ebből kiindulva, mivel a motiváció és a jutalomfeldolgozás a MKL rendszer alapvető mechanizmusai közé tartoznak, a metabolikus folyamatokkal kapcsolatos új célpontok megjelenése a szomatikus és mentális funkciók közötti alapvető kétirányú interakcióra utal.

Eredményeinkkel más vizsgálatok is összhangban állnak. Egy kis léptékű közösségi mintán végzett vizsgálatban 109 egészséges felnőtt bevonásával vizsgálták a frontostriális agyi véráramlás változását kognitív terhelés hatására, majd két éves utánpótlás során elemezték a kardiometabolikus kockázatot. A tanulmány eredményei azt mutatták, hogy a frontostriális régiók fokozott aktivációja fokozott kardiometabolikus kockázattal jár együtt a két éves utánpótlás során (Allen et al. 2020), felvetve a MKL rendszer és a szív-érrendszer közötti kölcsönhatás lehetőségét.

A szív és az agy közötti kapcsolatot a mentális zavarok – például demencia és depresszió –, valamint a szív-érrendszeri betegségek (például iszkémiás szívbetegség, szívelégtelenség, stroke és Takotsubo-szindróma) összefüggésében korábban már áttekintették. A kutatók hangsúlyozták a limbikus rendszer központi szerepét e két szervrendszer összekapcsolásában

(Rossi et al. 2022), és kiemelték annak szükségességét, hogy további vizsgálatok tárják fel az agy és a szív közötti molekuláris mechanizmusokat, abban a reményben, hogy új, egyénre szabott kezelések azonosíthatók, amelyek megszakíthatják ezt a kóros kölcsönhatást. A jelen tanulmány eredményei alátámasztják, hogy a MKL rendszer rendellenes működése közös kóroki tényező lehet a kardiometabolikus betegségek és a mentális zavarok hátterében. Ezt a felvetést epidemiológiai megfigyelések is megerősítik. Egy nagy mintán végzett keresztmetszeti vizsgálat (UK Biobank, N = 391 083) kimutatta, hogy a kardiometabolikus betegségek és a depresszió között egyéb változóktól függetlenül, dózisfüggő és kumulatív kapcsolat áll fenn, a zavaró hatásokra történt korrekció után is (Gong et al. 2022). Ugyanakkor egy longitudinális kohorszvizsgálat azt találta, hogy a pszichiátriai zavarokkal küzdők szív-érrendszeri betegségek kialakulása iránt nagyobb kockázatnak vannak kitéve, mint azok, akik nem szenvednek pszichiátriai betegségben (Shen et al. 2023). A vizsgálatban 900 240 frissen diagnosztizált pszichiátriai beteg, egészséges testvéreik (N=1 002 88 fő), valamint egy 1:10 arányú, nem és életkor alapján illesztett kontrollcsoport vett részt. A vizsgálat kezdetén a résztvevőknek nem volt kardiovaszkuláris betegségük. A követési időszak 30 év volt. Az szerzők az eredmények alapján arra a következtetésre jutottak, hogy direkt kapcsolat áll fenn a pszichiátriai betegségek és a hipertónia, az iszkémiás szívbetegség, az angina pectoris, a vénás tromboembólia, valamint a stroke között, mely kapcsolat független volt az örökletes tényezőktől. A kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy a pszichiátriai betegséggel élők fokozottan ki vannak téve a szív-érrendszeri betegségek kockázatának, ezért a pszichiátriai klinikai ellátás szerves részét kell képezze a kardiovaszkuláris kórképek monitorozása és kezelése (Shen et al. 2023). Ezeken túl, további kisebb tanulmányok is beszámoltak a kardiometabolikus betegségek és mentális zavarok együttes előfordulásáról (Deste és Lombardi 2023). Összefüggést írtak le például az inzulinrezisztencia és az ADHD között (Girolamo et al. 2022), a szívelégtelenség és a kognitív hanyatlás között (Niu et al. 2022), valamint a szívinfarktus és a szorongás között (Raei et al. 2022).

A jelen tanulmány limitációi között meg kell említeni, azt, hogy bár az adatvezérelt megközelítés alkalmas lehet új terápiás célpontok azonosítására, de ezek nem feltétlenül válnak a klinikai gyakorlat szempontjából releváns gyógyszeres kezelési lehetőségekké. Ennek oka lehet például az adagolási nehézségek (például az új indikációhoz szükséges magasabb dózis biztonsági aggályokat vethet fel), a jelentős nem kívánt hatások, illetve a szellemi tulajdonjogokból miatti akadályok (Dixit et al. 2024). Fontos továbbá hangsúlyozni a klinikai validáció szükségességét. Biztató, hogy több, jelenleg olyan gyógyszer is van már forgalomban

mely a jelen tanulmányban újként azonosított terápiás célpontokat befolyásolja, és ezek a jól ismert biztonsági profilú készítmények alkalmasak lehetnek a korai fázisú klinikai vizsgálatok elvégzésére. A PPAR-gamma agonisták (pl. pioglitazon), a DDP-4 antagonisták (pl. szitagliptin, linagliptin), az ACE-gátlók (pl. enalapril, kaptopril) vagy az ATR-1 blokkolók (pl. telmizartán, losartán) már jelenleg is elérhetőek különféle kardiometabolikus indikációkban, így ezek megfelelő vizsgálati készítmények lehetnek a MKL kórképek kezelésének további kutatása során.

Összegezve elmondható, hogy bár a tanulmánynak vannak korlátai – például az új gyógyszercélpontok klinikai validációjának szükségessége és a terápiás alkalmazhatóság kérdései –, az eredmények arra utalnak, hogy a jelenleg forgalomban lévő gyógyszerek egy része (pl. PPARG-agonisták, DDP4-antagonisták, ACE-gátlók, AGTR-1-blokkolók) potenciálisan új indikációban alkalmazva, hozzájárulhat a MKL kórképek kezeléséhez, megfelelő klinikai validálást követően.

9. A fontosabb eredmények és felismerések összefoglalása

Vizsgálataink során célom az volt, hogy hozzájáruljak a nagysúlyú népbetegségek megjelenését és jellemző komorbiditásait befolyásoló tényezők feltárásához, ezáltal pedig a betegségteherből társadalmi hatásai által manifesztálódó kihívások mérsékléséhez. A Debreceni Akut Stroke Adatbázis munkacsoportom általi elemzésének eredményei rávilágítottak arra, hogy az akut stroke kórházi halálozásának esélye szignifikánsabban alacsonyabb (a zavaró hatásokra korrigált esélyhányados 0,53 volt) azon betegek körében, akik a stroke-ot megelőzően TIA-t szenvedtek el, szemben azokkal, akiknél már korábban is stroke alakult ki. Ez megerősíti az agyi ischaemiás prekondicionálás jelenlétét klinikai körülmények között. Az ischaemiás prekondicionálás hátterében álló molekuláris mechanizmusok feltárása a stroke prevencióját és kimenetelét kedvezően befolyásoló, kiegészítő terápiás megoldásokhoz vezethet (pl. farmakológiai prekondicionálás).

A krónikus nemfertőző betegségek és jellemző komorbid állapotaik vizsgálata során kiemelt szerepet szántunk az atherosclerosis és a szénhidrát anyagcsere rendellenességeinek. A prospektív Debreceni Akut Stroke Adatbázis további elemzése során azt tapasztaltuk, hogy akut stroke-ban a felvételtkor tapasztalt hyperglycaemia rosszabb 30 napos túléléssel jár együtt, sőt a felső-normál tartományba tartozó (5,2-6,1 mmol/l-es) vércukorszint is közel kétszeresére növelte a 30 napos halálozás veszélyét a nem diabeteses betegpopulációban. Megállapítottuk továbbá, hogy a felvételtkori vércukorszintnek lényegesen kisebb szerepe van a 30 napos halálozás szempontjából a cukorbetegség körében, hiszen náluk nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a halálozás veszélye és a felvételtkor mért vércukorszint között.

A metilált arginin-származékok hatásainak fényében újraértékeljük az atherosclerosis és a szénhidrát anyagcserezavar közötti összefüggéseket. Az atherosclerosis kialakulása és az eNOS által termelt NO csökkenése közötti kapcsolat jól ismert, hiszen az endothel dysfunctiót (vagyis az endothel dependens NO felszabadulás károsodását) már régóta az atherosclerosis előhírnökének tekintik. Emellett ismert egy, az nNOS által termelt NO-hoz köthető inzulinérzékenyítő mechanizmus, ami a vázizomzaton fokozza az inzulin hatását. Ezek alapján felvetettük, hogy az ADMA – feltehetően az eNOS és az nNOS egyidejű gátlásával – hozzájárul az atherosclerosis és az inzulinrezisztencia szimultán kialakulásához, és így a vascularis betegségek és a diabetes mellitus comorbid állapotainak manifesztációjához.

A vasculáris betegségek patogenezisének vizsgálata során kimutattuk továbbá, hogy a normál tartományban levő szérumszint negatívan korrelál az IMT-vel, a cardiovascularis betegségek súlyosságának helyettesítő markerével, és ez a negatív korreláció a többszörös lineáris regressziót követően is szignifikáns maradt. Ez arra utal, hogy már a normális koncentrációtartomány felső részéhez közel eső szérumszint is kedvező hatást vált ki atheroscleroticus betegekben a NOS indukálható izoformájának gátlása révén. Ez alapján felmerül az optimális ADMA szint meghatározásának szükségessége és a terápiás intervenciók (pl. hemodialysis) ezzel összhangban levő optimalizálása.

Eredményeink szerint az ADMA vasculáris kórképekben játszott szerepén túl a légúti betegségek manifesztációját is befolyásolja. A krónikus légúti gyulladásal járó kórképek közül népegészségügyi szempontból a legfontosabb az asthma bronchiale és a COPD. E két kórkép közös jellemzői a légutakban jelentkező (igaz, patomechanizmusában eltérő) gyulladás, a fokozott légúti ellenállás, továbbá a légutak szöveti átépülése (remodeling). A NOS enzimek expresszióváltozása mindkét kórképben megjelenik, azonban az NO-nak a légutakban káros (fokozott oxidatív stressz) és kedvező (légúti szűkületet csökkentő) hatása is lehet (az azt termelő NOS isoformájától nem függetlenül, melynek oka nem egyértelműen tisztázott). COPD-ben fokozódik továbbá az argináz útvonal aktivitása, ami a légúti remodelinget eredményezhet. Az ADMA csökkenti az NO termelést, ami fokozhatja az oxidatív stresszt és a légutak funkcionális szűkületét, továbbá az L-arginint – a NOS és argináz enzimek közös szubsztrátját – az argináz útvonal irányába terelheti. Vizsgálatunk ezért az ADMA-szint és a légúti áramlási ellenállás (R_{aw}) kapcsolatának elemzésére irányult asthmás és COPD-s betegek körében. Összességében elmondható, hogy eredményeink szerint az emelkedett ADMA-szint mind asthma bronchiale-ban, mind COPD-ben káros hatású, hozzájárul a kedvezőtlen kimenetelhez.

A krónikus nemfertőző betegségek és a mentális zavarok együttes megjelenéséhez vezető mechanizmusok vizsgálatában meghatározó szerepet kapott egy 2011-ben azonosított kis molekulású polipeptid, az irisin. Korábban állatkísérletes modellen igazolták, hogy az irisin - egyfelől a szisztémás keringésből a vér-agy gáton átjutva, másfelől a központi idegrendszer bizonyos területein termelődve - BDNF expresszót indukál. A BDNF depresszióban betöltött etiopatogenetikai szerepét preklinikai és klinikai eredmények is alátámasztják. Ismeretes továbbá, hogy a szorongás és a depresszív hangulatzavar (distressz zavar) klinikai tünetei, mint például az örömtelenség, a reményvesztettség és az anhedonia értelmezhetőek a megerősítéses tanulás paradigmáján keresztül. Vizsgálataink feltételezése az volt, hogy a BDNF-termelés

szabályozásának zavara károsítja a megerősítéssel tanuló és ezen keresztül a hangulati életet is.

Tekintettel arra, hogy a krónikus légúti gyulladásos megbetegedések gyakori komorbiditása a distressz zavar, vizsgálatunkat asthma bronchiale-s és COPD-s betegek körében végeztük. Egyfelől megállapítottuk, hogy az irisin – BDNF tengely működésének zavara összefügg a hangulati élet zavarának megjelenésével asthmás betegek körében. Eredményeink szerint a szérumban irisin-szint reciproka és a hangulati élet jellemzésére szolgáló SGRQ hatás pontszáma között pozitív összefüggés mutatható ki. Hasonló változást figyeltünk meg COPD-s betegeinknél is. A magasabb irisin-szint tehát mérsékeltebb distressz zavarral, vagyis jobb hangulati étellel jár együtt a krónikus légúti megbetegedésben szenvedő betegek körében. Ennek a jelenségnek a hátterében felmerül, hogy az irisin jótékony hatással van a hangulatra azáltal, hogy BDNF expressziót indukál a megerősítéssel tanulás szempontjából releváns agyi struktúrákban, azonban az oksági viszonyok bizonyítása további vizsgálatokat igényel. Ennek fontos következménye lehet, hogy ezekben a krónikus betegségekben a distressz zavarhoz társuló megerősítéssel tanulás zavara korlátozhatja a légúti betegség kezeléséhez szükséges adherenciáját, ezáltal csökkentve a kezelés hatékonyságát és rontva az alapbetegség prognózisát.

Az irisin centrális BDNF-termelésre gyakorolt hatásának másik, nagysúlyú népbetegségekhez társuló komorbid állapotok szempontjából fontos lehetséges következménye, a cirkadián ritmus szabályozásának befolyásolása, a BDNF ugyanis permisszív hatású a centrális cirkadián szabályozásban. A cirkadián ritmus felborulása számos krónikus betegség kialakulásában játszik oki szerepet, ilyen pl. a depresszió és a demencia. Vizsgálataink során a stroke egyik rizikóbetegségében, az obstruktív alvási apnoe-ban elemeztük a cirkadián ritmus rendellenességére jellegzetes parancsoló nappali aluszékonyság és az irisin- illetve BDNF-szintek közötti kapcsolatot. Eredményeink szerint a parancsoló nappali aluszékonyság súlyossága szoros összefüggésben áll az irisin és BDNF koncentrációk változásával. További eredményünk, hogy a rossz alvásminőség és a parancsoló nappali aluszékonyság, noha szorosan összetartozónak látszanak, eltérő patológiai folyamatok eredményeként alakulhatnak ki. Míg a rossz alvásminőséget elsősorban a légúti obstrukció miatti hypoxia hozza létre, addig a parancsoló nappali aluszékonyság hátterében részben cirkadián ritmus zavara állhat. Ezek alapján felvetettük, hogy a cirkadián ritmus zavarának hátterében az irisinnak a centrális BDNF-termelésre gyakorolt hatása állhat, ami a BDNF NSC-ban leírt permisszív hatása révén mediálódik.

Vizsgálataink során rámutattunk a monoaminok lebontásáért felelős enzimek – COMT illetve MAO-A – génjeiben bekövetkező funkcionális genetikai polimorfizmusok dohányzásról való leszokásra gyakorolt hatására, krónikus légúti gyulladásos betegségben szenvedő betegek körében. Ez a betegcsoport különösen érintett a dohányzás tekintetében, mivel a dohányzás a kórkép progressziójában közvetlen oki szerepet játszik. A rs4680 COMT polimorfizmus minor alléljának jelenléte csökkentette a sikeres leszokás esélyét. Fontos megjegyezni, hogy a a dohányzásról való leszokás eredménytelensége a folyamatos orvosi gondozás ellenére volt megfigyelhető, és a vizsgált COMT egy nukleotid génpolimorfizmussal állt összefüggésben. Eredményeink felvetik, hogy ebben a betegcsoportban célzott farmakogenomikai megközelítések alkalmazás hozzásegíthet a dohányzásról való leszokás sikeréhez.

Eredményeink alátámasztják továbbá azt a hipotézist is, hogy egyes pszichiátriai zavarok háttérében közös, transzdiagnosztikai marker lehet a MKL rendszer zavara, s ezek a közös molekuláris útvonalakon osztozhatnak, melyek oksági kapcsolatban állhatnak a nemfertőző krónikus betegségek háttérében álló molekuláris útvonalakkal.

Összegezve elmondható, hogy a krónikus nemfertőző betegségek manifesztációjának háttérében több olyan biomarker is azonosítható, melyek eltérő etiopatogenetikai útvonalak csomópontjában állva magyarázatul szolgálhatnak a különböző krónikus megbetegedések talaján kifejlődő komorbid állapotok, különösen a mentális zavarok párhuzamos kialakulására.

10. Rövidítések jegyzéke

a.: arteria

ACE gátló: Angiotensin receptor blokkoló

Ach: Acetilkinolin

ACOS: Asthma-COPD overlap szindróma

ADMA: Aszimmetrikus dimetilarginin

AHI: Apnoe-hypopnoe index

Akt: Protein kinase B

AMI: Acut myocardialis infarctus

ApoA1: Apolipoprotein A1

ApoB: Apolipoprotein B

Arg: Arginin

Arg-(CH₃)₂: Dimetilált arginin

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities

ATS/ERS: American Thoracic Society/ European Respiratory Society

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor (Agyi neurotrófikus faktor)

BHB: β-hidroxibutirát

BMAL1: Brain and muscle ARNT-like protein 1-az ábrán BMAL van

BMI: Testtömeg-index

BNO 10.: Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. kiadása

BTPS: Testhőmérsékletre és normál légköri nyomásra való korrekció (100%-os relatív páratartalom mellett)

Ca²⁺: Kalcium ion

cADMA:

cAMP: Ciklikus adenzin-monofoszfát

CARDIAC: Coronary artery risk determination investigating the influence of ADMA concentration

cArg: Arginin koncentráció

CK: Kéatin-kináz

CLOCK: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput

CNS: Central nervous system

COPD: Krónikus obstruktív tüdőbetegség

CRE: cAMP response element

CREB: cAMP response element-binding protein

CRP: C-reaktív protein

CT: Komputer tomográfia
D3: D3 dopamin receptor
DEOEC: Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum
DDAH: Dimetilarginin-dimetilaminohidroláz
DNS: Deoxiribonukleinsav
DOTE: Debreceni Orvostudományi Egyetem
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECCS: European Coal and Steel Community
ESS: Epworth Sleepiness Scale
EH: Esélyhányados
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS: Endotheliális nitrogén monoxid szintetáz
ERK: Extracellular signal-related kinase
ESO: European Stroke Organisation
FEF25-75%: A vitálkapacitás 25-75% tartományában mért átlagos áramlási sebesség
FEV1: Erőltetett kilégzési másodperctérfogat
FEV1/FVC: FEV1 és FVC aránya: Tiffeneau index
FNDC5: Fibronectin type III domain-containing protein 5
FRC: Funkcionális reziduális kapacitás
FVC: Erőltetett kilégzési vitálkapacitás
Fvs: Fehérvérsejt szám
G_{aw}: Légúti konduktancia
GFR: Glomeruláris filtrációs ráta
GINA: Global Initiative for Asthma
GIST-UK: Gasztrointesztinális sztróma tumor
GKI: Glükóz-kálium-inzulin
Glu: Glutamát
GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GOT: Glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPT: Glutamát-piruvát-transzamináz
HARG: Homoarginin
HCL: Hidrogén-klorid
(HCOOH): Hangyasav
HDL: Magas denzitású lipoprotein
HDL-C: HDL-koleszterin
HgA1C: Hemoglobin A1c (glikált hemoglobin)
HISS: Hepaticus inzulin szenzitizáló substantia

hnRNP: Heterogén nukleáris ribonukleáris protein
HOMA: Homeosztatikus modellértékelés
HRP: Torma peroxidáz
IC: Belégzési kapacitás
ICA: Arteria carotis interna
IC50: Maximális gátló hatás 50%-ának kiváltásához szükséges koncentráció
ICD: International Statistical Classification of Diseases
IKEB: Intézményi Etikai Bizottság
IKT: Interkvartilis tartomány
IL-6: Interleukin 6
IMT: Intima-média vastagság
INF- γ : Interferon gamma
iNOS: Indukálható nitrogén-monoxid szintetáz
IVC: Belégzési vitálkapacitás
KI: Konfidencia intervallum
Ki: Félmáximális gátlóhatáshoz tartozó koncentráció
KIR: Központi idegrendszer
 λ_{ex} : Gerjesztési hullámhossz
 λ_{em} : Emissziós hullámhossz
LDH: Laktát dehidrogenáz
LDL: Alacsony denzitású lipoprotein
LDL-C: LDL koleszterin
L-NMMA: L-N-monometilarginin
LOWESS: Helyileg súlyozott szórásgörbe illesztése simítással
Lp(a): Lipoprotein (a)
mACh: Muszkarin típusú acetilkolin receptor
MEF50% pred: Az FVC 50 %-ához tartozó áramlási sebesség a referenciaérték százalékában kifejezve
MEK: Mitogen-activated protein kinase
met: Metionin
MHz: Megahertz
mOFC: Mediális orbitofrontális kortex
mTOR: Mammalian target of rapamycin
MRI: Magnetic Resonance Imaging, (Mágnesesrezonancia képalkotás)
mRNS: Messenger (hírvivő) ribonukleinsav
MS: tömegspektrometria
N: Nitrogén

% pred: A referenciaérték százalékában kifejezve

NAD⁺: Nikotinamid-adenin-dinukleotid

NADH: Nikotinamid-adenin-dinukleotid redukált alakja

NAMPT: Nicotinamide phosphoribosyltransferase-az ábrán NAMT van

NF-κB: Nukleáris faktor kappa B

(NH₄)₂CO₃: Ammónium karbonát

NIH Stroke Skála: National Institute of Health Stroke Skála

NO: Nitrogén-monoxid

NOHA: N-hidrixi-L-arginin

NOS: Nitrogén-monoxid szintetáz

NMDA: N-metil-D-aszpartát

nNOS: Neuronális nitrogén-monoxid szintetáz

NS: Nem szignifikáns

O²⁻: Szuperoxid anion

OFC: Orbitofrontális cortex

ONOO⁻: Peroxinitrit

OPA/MPA: Ortoftálaldehid/merkaptopropionsav

p38 MAPK: p38 mitogén aktivált protein kináz

PAC1: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type 1 receptor

PACAP: Adenilát-cikláz aktiváló polipeptid

PDT-111/p: Piston teljestest plethysmograph

PEF: Csúcsáramlási sebesség

Per1: Period circadian protein homolog 1 protein

Per-Cry: Period and cryptochrome

PGC-1α: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase

PLS: partial least square -

PKA: Protein-kináz A

PPTgN: Nucleus pedunculopontin tegmentalis

PRMT: Protein arginin metiltranszferáz

PSQI: Pittsburgh Alvásminőség Index

Q: Kvartilis

r: Korrelációs koefficiens

Ras: Kis molekulatömegű, jelátvitelben résztvevő, GTP-áz aktivitású protein-család tagja

R_{aw}: Légúti áramlási ellenállás

RKEB: Regionális Kutatásetikai Bizottság

RNS: Ribonukleinsav

ROC: receiver operator curve – vevő működési karakterisztika
RPM: round per minute – fordulatszám
RR: Vérnyomás
RV: Reziduális térfogat
SAH: S-adenozil-homocisztein
SAM: S-adenozil-metionin
SCN: Suprachiasmaticus nucleus
SD: Standard deviáció
SDMA: Szimmetrikus dimetilarginin
SGRQ: St' George's Respiratory Questionnaire (Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve)
SIRT1: Sirtuin 1
SPE: Szilárd fázisú extrakció
STN: Nucleus subthalamicus
STROBE: Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology
sTSH: Thyreoidea stimuláló hormon (szenzitív módon meghatározva)
TG: Triglicerid
TGV: Torakális gáztérfogot
THF: Tetrahidrofurán
TIA: Transiens ischaemiás attack
TLC: Totálkapacitás
TMP- α : α -tocopherol-mediated peroxidation
TNF- α : Tumor necrosis factor α
TrKB: Tropomyosin-related kinase B receptor (tropomyosin receptor kinase B)
TTFL: Transcriptional-Translational Feedback Loop (transzkripció-transzláció visszacsatolós hurok)
UCP-1: Uncoupling protein-1
 y^+ transzporter: Kationos aminosav transzporter
 γ GT: Gamma-glutamil-transzferáz
val: Valin
VH: Veszélyhányados
VS: Ventrális striatum
VTA: Ventral tegmental area (Ventrális tegmentális terület)
WHO: Egészségügyi Világszervezet

11. Az értekezést megalapozó saját közlemények listája

1. Papp, C., Mikaczo, A., Szabo, J., More, C. E., Viczjan, G., Gesztelyi, R., & Zsuga, J. (2024). Mesocorticolimbic and Cardiometabolic Diseases—Two Faces of the Same Coin? *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9682.
2. Mikaczo, A., Papp, C., Erdei, T., Posa, A., Zahuczky, G., Varga, C., Szabo, J., Gesztelyi, R., Szilasi, M., & Zsuga, J. (2024). Association of monoaminergic gene polymorphisms in chronic inflammatory pulmonary disease patients with successful smoking cessation. *BMC Pulmonary Medicine*, 24(1), 411.
3. More, C. E., Papp, C., Harsanyi, S., Gesztelyi, R., Mikaczo, A., Tajti, G., Kardos, L., Seres, I., Lorincz, H., Csapó, K., Zsuga, J. (2019). Altered irisin/BDNF axis parallels excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients. *Respiratory Research*, 20, 1-15.
4. Zsuga J, More CE, Erdei T, Papp C, Harsanyi S, Gesztelyi R. Blind Spot for Sedentarism: Redefining the Disease of Physical Inactivity in View of Circadian System and the Irisin/BDNF Axis. *Front Neurol*. 2018; 9: 818.
5. Tajti G, Papp C, Kardos L, Keki S, Pak K, Szilasi ME, Gesztelyi R, Mikaczo A, Fodor A, Szilasi M, Zsuga J. Positive correlation of airway resistance and serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) in bronchial asthma patients lacking evidence for systemic inflammation. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14: 2.
6. Szilasi ME, Pak K, Kardos L, Varga VE, Seres I, Mikaczo A, Fodor A, Szilasi M, Tajti G, Papp C, Gesztelyi R, Zsuga J. The Alteration of Irisin-Brain-Derived Neurotrophic Factor Axis Parallels Severity of Distress Disorder in Bronchial Asthma Patients. *Front Neurosci*. 2017; 11: 653.
7. Papp C, Pak K, Erdei T, Juhasz B, Seres I, Szentpéteri A, Kardos L, Szilasi M, Gesztelyi R, Zsuga J. Alteration of the irisin-brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2023-33.
8. Tajti G, Gesztelyi R, Pak K, Papp C, Keki S, Szilasi ME, Mikaczo A, Fodor A, Szilasi M, Zsuga J. Positive correlation of airway resistance and serum asymmetric dimethylarginine level in COPD patients with systemic markers of low-grade inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 873-884.
9. Zsuga J, Biro K, Papp C, Tajti G, Gesztelyi R. The "proactive" model of learning: Integrative framework for model-free and model-based reinforcement learning utilizing the associative learning-based proactive brain concept. *Behav Neurosci*. 2016a; 130(1): 6-18.

10. Zsuga J, Biro K, Tajti G, Szilasi ME, Papp C, Juhasz B, Gesztelyi R. 'Proactive' use of cue-context congruence for building reinforcement learning's reward function. *BMC Neurosci.* 2016b; 17(1): 70.
11. Zsuga J, Tajti G, Papp C, Juhasz B, Gesztelyi R. FNDC5/irisin, a molecular target for boosting reward-related learning and motivation. *Med Hypotheses.* 2016c; 90: 23-8.
12. Zsuga J, Gesztelyi R, Kemeny-Beke A, Fekete K, Mihalka L, Adrienn SM, Kardos L, Csiba L, Bereczki D. Different effect of hyperglycemia on stroke outcome in non-diabetic and diabetic patients - a cohort study. *Neurol Res.* 2012; 34(1): 72-9.
13. Zsuga J, Gesztelyi R, Juhasz B, Kemeny-Beke A, Fekete I, Csiba L, Bereczki D. Prior transient ischemic attack is independently associated with lesser in-hospital case fatality in acute stroke. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008; 62(6): 705-12.
14. Zsuga J, Torok J, Magyar MT, Valikovics A, Gesztelyi R, Kéki S, Csiba L, Zsuga M, Bereczki D. Serum asymmetric dimethylarginine negatively correlates with intima-media thickness in early-onset atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23(5-6): 388-94.
15. Zsuga J, Török J, Magyar MT, Valikovics A, Gesztelyi R, Lenkei A, Csiba L, Kéki S, Zsuga M, Bereczki D. Dimethylarginines at the crossroad of insulin resistance and atherosclerosis. *Metabolism.* 2007; 56(3): 394-9.
16. Zsuga J, Gesztelyi R, Török J, Kéki S, Bereczki D. Asymmetric dimethylarginine: a molecule responsible for the coexistence of insulin resistance and atherosclerosis via dual nitric oxide synthase inhibition. *Med Hypotheses.* 2005; 65(6): 1091-8.

12. Hivatkozások jegyzéke

1. Abraham, U., Prior, J. L., Granados-Fuentes, D., Piwnica-Worms, D. R., & Herzog, E. D. (2005). Independent circadian oscillations of Period1 in specific brain areas in vivo and in vitro. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(38), 8620-8626. doi: 25/38/8620
2. Adams, H. P., Jr, Adams, R. J., Brott, T., del Zoppo, G. J., Furlan, A., Goldstein, L. B., . . . Stroke Council of the American Stroke Association. (2003). Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the stroke council of the american stroke association. *Stroke*, 34(4), 1056-1083. doi: 10.1161/01.STR.0000064841.47697.22
3. Ádány, R. (Ed.). (2012). *Megelőző orvostan és népegészségtan*. Budapest: Medicina.
4. Agewall, S., Fagerberg, B., Attvall, S., Wendelhag, I., Urbanavicius, V., & Wikstrand, J. (1995). Carotid artery wall intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in men at high and low coronary risk. *Stroke*, 26(6), 956-960.
5. Ahmad, T., Mabalirajan, U., Ghosh, B., & Agrawal, A. (2010). Altered asymmetric dimethyl arginine metabolism in allergically inflamed mouse lungs. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 42(1), 3-8. doi: 10.1165/rcmb.2009-0137RC
6. Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J., & IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet (London, England)*, 366(9491), 1059-1062. doi: S0140-6736(05)67402-8
7. Allen, B., Jennings, J. R., Muldoon, M. F., & Gianaros, P. J. (2020). Frontostriatal brain activation is associated with the longitudinal progression of cardiometabolic risk. *Psychosomatic medicine*, 82(5), 454-460.
8. Allen, G. C., & Earnest, D. J. (2005). Overlap in the distribution of TrkB immunoreactivity and retinohypothalamic tract innervation of the rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience Letters*, 376(3), 200-204. doi: S0304-3940(04)01471-5
9. Allen, S. J., & Dawbarn, D. (2006). Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 110(2), 175-191. doi: CS20050161
10. Angerer, P., Schmook, R., Elfantel, I., & Li, J. (2017). Night work and the risk of depression. *Deutsches Arzteblatt International*, 114(24), 404-411. doi: 10.3238/arztebl.2017.0404

11. Arcaro, G., Cretti, A., Balzano, S., Lechi, A., Muggeo, M., Bonora, E., & Bonadonna, R. C. (2002). Insulin causes endothelial dysfunction in humans: Sites and mechanisms. *Circulation*, 105(5), 576-582.
12. Aydin, M., Altintas, N., Cem Mutlu, L., Bilir, B., Oran, M., Tulubas, F., . . . Gurel, A. (2017). Asymmetric dimethylarginine contributes to airway nitric oxide deficiency in patients with COPD. *The Clinical Respiratory Journal*, 11(3), 318-327. doi: 10.1111/crj.12337
13. Babb S, Malarcher A, Schauer G, Asman K, Jamal A. Quitting smoking among adults - United States, 2000-2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2017;65(52):1457-1464. doi: 10.15585/mmwr.mm6552a1
14. Bahi, A., & Dreyer, J. L. (2013). Striatal modulation of BDNF expression using microRNA124a-expressing lentiviral vectors impairs ethanol-induced conditioned-place preference and voluntary alcohol consumption. *The European Journal of Neuroscience*, 38(2), 2328-2337. doi: 10.1111/ejn.12228
15. Bar, M. (2004). Visual objects in context. *Nature Reviews.Neuroscience*, 5(8), 617-629. doi: 10.1038/nrn1476
16. Bar, M. (2007). The proactive brain: Using analogies and associations to generate predictions. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7), 280-289. doi: S1364-6613(07)00129-5
17. Bar, M. (2009). A cognitive neuroscience hypothesis of mood and depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(11), 456-463. doi: 10.1016/j.tics.2009.08.009
18. Baraldo, S., Saetta, M., & Cosio, M. G. (2003). Pathophysiology of the small airways. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 24(5), 465-472. doi: 10.1055/s-2004-815598
19. Barley, E. A., & Jones, P. W. (1999). A comparison of global questions versus health status questionnaires as measures of the severity and impact of asthma. *The European Respiratory Journal*, 14(3), 591-596.
20. Barnes, P. J. (2014). Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*, 35(1), 71-86. doi: 10.1016/j.ccm.2013.10.004
21. Bass, J. (2012). Circadian topology of metabolism. *Nature*, 491(7424), 348-356. doi: 10.1038/nature11704
22. Bechtold, D. A., & Loudon, A. S. (2013). Hypothalamic clocks and rhythms in feeding behaviour. *Trends in Neurosciences*, 36(2), 74-82. doi: 10.1016/j.tins.2012.12.007

23. Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the beck depression inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8(1), 77-100.
24. Beck, A., Ward, H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
25. Belviranlı, M., Okudan, N., Kabak, B., Erdogan, M., & Karanfilci, M. (2016). The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skills of endurance athletes. *The Physician and Sportsmedicine*, 44(3), 290-296. doi: 10.1080/00913847.2016.1196125
26. Benarroch, E. E. (2008). Suprachiasmatic nucleus and melatonin: Reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology*, 71(8), 594-598. doi: 10.1212/01.wnl.0000324283.57261.37
27. Berry, A.S.; White, R.L.; Furman, D.J., Naskolnakorn, J.R.; Shah, V.D., D'Esposito, M., Jagust, W.J. Dopaminergic Mechanisms Underlying Normal Variation in Trait Anxiety. *J Neurosci* 2019, 39, 2735-2744. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2382-18.2019
28. Berthoud, H. R. (2012). The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 71(4), 478-487. doi: 10.1017/S0029665112000602
29. Bessarabova, M., Ishkin, A., JeBailey, L., Nikolskaya, T., & Nikolsky, Y. (2012). Knowledge-based analysis of proteomics data. *BMC bioinformatics*, 13(Suppl 16), S13.
30. Bessenyei, M., Fekete, I., Csiba, L., & Bereczki, D. (2001). Characteristics of 4 stroke scales for the detection of changes in clinical signs in the acute phase of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases : The Official Journal of National Stroke Association*, 10(2), 70-78. doi: S1052-3057(01)51287-2
31. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Graces AA. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: Relations to the Tonic-Phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* (New York, N.Y.). 2004;29(11):1943-1961. doi: 10.1038/sj.npp.1300542
32. Boger, R. H. (2003). The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research*, 59(4), 824-833. doi: S0008636303005005
33. Boger, R. H., & Zoccali, C. (2003). ADMA: A novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis.Supplements*, 4(4), 23-28. doi: S1567-5688(03)90098-5
34. Boger, R. H., Bode-Boger, S. M., Kienke, S., Stan, A. C., Nafe, R., & Frolich, J. C. (1998). Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular monocyte

accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*, 136(1), 67-77. doi: S0021-9150(97)00183-4

35. Boger, R. H., Lentz, S. R., Bode-Boger, S. M., Knapp, H. R., & Haynes, W. G. (2001). Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 100(2), 161-167.

36. Bokemark, L., Wikstrand, J., Attvall, S., Hulthe, J., Wedel, H., & Fagerberg, B. (2001). Insulin resistance and intima-media thickness in the carotid and femoral arteries of clinically healthy 58-year-old men. the atherosclerosis and insulin resistance study (AIR). *Journal of Internal Medicine*, 249(1), 59-67. doi: jim735

37. Bolanos, C. A., & Nestler, E. J. (2004). Neurotrophic mechanisms in drug addiction. *Neuromolecular Medicine*, 5(1), 69-83. doi: NMM:5:1:069

38. Bonora, E., Formentini, G., Calcaterra, F., Lombardi, S., Marini, F., Zenari, L., . . . Muggeo, M. (2002). HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: Prospective data from the verona diabetes complications study. *Diabetes Care*, 25(7), 1135-1141.

39. Bonora, E., Targher, G., Alberiche, M., Bonadonna, R. C., Saggiani, F., Zenere, M. B., . . . Muggeo, M. (2000). Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 23(1), 57-63.

40. Borbely, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 131-143. doi: 10.1111/jsr.12371

41. Bostrom, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., . . . Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468. doi: 10.1038/nature10777

42. Bots, M. L. (2006). Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Current Medical Research and Opinion*, 22(11), 2181-2190. doi: 10.1185/030079906X148472

43. Boulet, L. P., FitzGerald, J. M., Levy, M. L., Cruz, A. A., Pedersen, S., Haahtela, T., & Bateman, E. D. (2012). A guide to the translation of the global initiative for asthma (GINA) strategy into improved care. *The European Respiratory Journal*, 39(5), 1220-1229. doi: 10.1183/09031936.00184511

44. Braman, S. S. (2006). The global burden of asthma. *Chest*, 130(1 Suppl), 4S-12S. doi: S0012-3692(15)32952-4

45. Braun, A., Lommatzsch, M., Neuhaus-Steinmetz, U., Quarcoo, D., Glaab, T., McGregor, G. P., . . . Renz, H. (2004). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to neuronal dysfunction in a model of allergic airway inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 141(3), 431-440. doi: 10.1038/sj.bjp.0705638
46. Bray JM, Glatt B. Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 414-426.
47. Brindicci, C., Ito, K., Barnes, P. J., & Kharitonov, S. A. (2007). Effect of an inducible nitric oxide synthase inhibitor on differential flow-exhaled nitric oxide in asthmatic patients and healthy volunteers. *Chest*, 132(2), 581-588. doi: S0012-3692(15)37454-7
48. Brody AL, Mandelkern MA, Olmstead RE, et al. Gene variants of brain dopamine pathways and smoking-induced dopamine release in the ventral caudate/nucleus accumbens. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(7):808-816. doi: 10.1001/archpsyc.63.7.808
49. Bruno, A., Kent, T. A., Coull, B. M., Shankar, R. R., Saha, C., Becker, K. J., . . . Williams, L. S. (2008). Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): A randomized pilot trial. *Stroke*, 39(2), 384-389. doi: STROKEAHA.107.493544
50. Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(8), 1169-1180. doi: 10.1017/S1461145708009309
51. Buckholtz JW, Callicott JH, Kolachana B, et al. Genetic variation in MAOA modulates ventromedial prefrontal circuitry mediating individual differences in human personality. *Mol Psychiatry*. 2008;13(3):313-324. doi: 10.1038/sj.mp.4002020
52. Bus, B. A., Molendijk, M. L., Tendolkar, I., Penninx, B. W., Prickaerts, J., Elzinga, B. M., & Voshaar, R. C. (2015). Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Molecular Psychiatry*, 20(5), 602-608. doi: 10.1038/mp.2014.83
53. Buttery, L. D., Springall, D. R., Chester, A. H., Evans, T. J., Standfield, E. N., Parums, D. V., . . . Polak, J. M. (1996). Inducible nitric oxide synthase is present within human atherosclerotic lesions and promotes the formation and activity of peroxynitrite. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 75(1), 77-85.
54. Buysse, D. J., Hall, M. L., Strollo, P. J., Kamarck, T. W., Owens, J., Lee, L., . . . Matthews, K. A. (2008). Relationships between the pittsburgh sleep quality index (PSQI), epworth sleepiness scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 4(6), 563-571.

55. Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213. doi: 0165-1781(89)90047-4
56. Cafarella, P. A., Effing, T. W., Usmani, Z. A., & Frith, P. A. (2012). Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A literature review. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 17(4), 627-638. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02148.x
57. Calabrese, C., Carpagnano, G. E., Patella, V., Vatrella, A., & Santus, P. (2015). Asymmetric dimethylarginine (ADMA): Will be or will not be a new revolutionary biomarker of bronchial asthma. *Minerva Medica*, doi: R10Y9999N00A150026
58. Camandola, S., & Mattson, M. P. (2017). Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO Journal*, 36(11), 1474-1492. doi: 10.15252/emboj.201695810
59. Cannon, B., & Nedergaard, J. (2004). Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiological Reviews*, 84(1), 277-359. doi: 10.1152/physrev.00015.2003
60. Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., Pathak, P., & Gerstein, H. C. (2001). Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: A systematic overview. *Stroke*, 32(10), 2426-2432.
61. Caporaso N, Gu F, Chatterjee N, et al. Genome-wide and candidate gene association study of cigarette smoking behaviors. *PLoS ONE*. 2009;4(2):e4653. doi: 10.1371/journal.pone.0004653
62. Cardounel, A. J., & Zweier, J. L. (2002). Endogenous methylarginines regulate neuronal nitric-oxide synthase and prevent excitotoxic injury. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(37), 33995-34002. doi: 10.1074/jbc.M108983200
63. Cardounel, A. J., Xia, Y., & Zweier, J. L. (2005). Endogenous methylarginines modulate superoxide as well as nitric oxide generation from neuronal nitric-oxide synthase: Differences in the effects of monomethyl- and dimethylarginines in the presence and absence of tetrahydrobiopterin. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(9), 7540-7549. doi: M410241200
64. Carpenter, J. P., Lexa, F. J., & Davis, J. T. (1996). Determination of duplex doppler ultrasound criteria appropriate to the north american symptomatic carotid endarterectomy trial. *Stroke*, 27(4), 695-699.
65. Carraro, S., Giordano, G., Piacentini, G., Kantar, A., Moser, S., Cesca, L., . . . Baraldi, E. (2013). Asymmetric dimethylarginine in exhaled breath condensate and serum of children with asthma. *Chest*, 144(2), 405-410. doi: S0012-3692(13)60513-9

66. Carskadon, M. A. (2011). Sleep in adolescents: The perfect storm. *Pediatric Clinics of North America*, 58(3), 637-647. doi: 10.1016/j.pcl.2011.03.003
67. Castanon-Cervantes, O., Wu, M., Ehlen, J. C., Paul, K., Gamble, K. L., Johnson, R. L., . . . Davidson, A. J. (2010). Dysregulation of inflammatory responses by chronic circadian disruption. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 185(10), 5796-5805. doi: 10.4049/jimmunol.1001026
68. Castillo, J., Moro, M. A., Blanco, M., Leira, R., Serena, J., Lizasoain, I., & Davalos, A. (2003). The release of tumor necrosis factor-alpha is associated with ischemic tolerance in human stroke. *Annals of Neurology*, 54(6), 811-819. doi: 10.1002/ana.10765
69. Castren, E., Zafra, F., Thoenen, H., & Lindholm, D. (1992). Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(20), 9444-9448.
70. Catalfo, G., Crea, L., Lo Castro, T., Magnano San Lio, F., Minutolo, G., Siscaro, G., . . . Aguglia, E. (2016). Depression, body mass index, and chronic obstructive pulmonary disease - a holistic approach. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11, 239-249. doi: 10.2147/COPD.S84347
71. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., . . . Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the european society of cardiology (ESC) and european atherosclerosis society (EAS) developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 253, 281-344. doi: S0021-9150(16)31267-9
72. Celli, B. R., MacNee, W., & ATS/ERS Task Force. (2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *The European Respiratory Journal*, 23(6), 932-946.
73. Centurion, O. A. (2016). Carotid intima-media thickness as a cardiovascular risk factor and imaging pathway of atherosclerosis. *Critical Pathways in Cardiology*, 15(4), 152-160. doi: 10.1097/HPC.0000000000000087
74. Chan, M. (2013). Mental health action plan 2013-2020.
75. Chan, N. N., & Chan, J. C. (2002). Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia*, 45(12), 1609-1616. doi: 10.1007/s00125-002-0975-6
76. Chandra, S., Romero, M. J., Shatanawi, A., Alkilany, A. M., Caldwell, R. B., & Caldwell, R. W. (2012). Oxidative species increase arginase activity in endothelial cells through

the RhoA/rho kinase pathway. *British Journal of Pharmacology*, 165(2), 506-519. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01584.x

77. Chandrasekar, V., & Dreyer, J. L. (2009). microRNAs miR-124, let-7d and miR-181a regulate cocaine-induced plasticity. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 42(4), 350-362. doi: 10.1016/j.mcn.2009.08.009

78. Chao, M. V., Rajagopal, R., & Lee, F. S. (2006). Neurotrophin signalling in health and disease. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 110(2), 167-173. doi: CS20050163

79. Chase, H.W., Loriemi, P.; Wensing, T.; Eickhoff, S.B.; Nickl-Jockschat, T. Meta-analytic evidence for altered mesolimbic responses to reward in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2018, 39, 2917-2928. doi: 10.1002/hbm.24049

80. Chen, J. Q., Huang, Y. Y., Gusdon, A. M., & Qu, S. (2015). Irisin: A new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids in Health and Disease*, 14, 2-511X-14-2. doi: 10.1186/1476-511X-14-2

81. Chen, L. K., Lin, M. H., Chen, Z. J., Hwang, S. J., Tsai, S. T., & Chiou, S. T. (2006). Metabolic characteristics and insulin resistance of impaired fasting glucose among the middle-aged and elderly taiwanese. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 71(2), 170-176. doi: S0168-8227(05)00224-X

82. Chen, M. J., & Russo-Neustadt, A. A. (2005). Exercise activates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Brain Research.Molecular Brain Research*, 135(1-2), 181-193. doi: S0169-328X(04)00622-9

83. Chen, N., Li, Q., Liu, J., & Jia, S. (2016). Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: An updated narrative review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32(1), 51-59. doi: 10.1002/dmrr.2660

84. Chenoweth M, O'Loughlin J, Sylvestre M, Tyndale R. CYP2A6 slow nicotine metabolism is associated with increased quitting by adolescent smokers. *Pharmacogenetics and genomics*. 2013;23(4):232-235. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835f834d

85. Chestnow, O. (2013). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. ().

86. Christensen, H., & Boysen, G. (2002). Blood glucose increases early after stroke onset: A study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. *European Journal of Neurology*, 9(3), 297-301. doi: 409

87. Chung, K. F. (2001). Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *The European Respiratory Journal.Supplement*, 34, 50s-59s.

88. Closs, E. I., Basha, F. Z., Habermeier, A., & Forstermann, U. (1997). Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y⁺ carrier hCAT-2B. *Nitric Oxide : Biology and Chemistry*, 1(1), 65-73. doi: S1089-8603(96)90106-8
89. Cohen, A. (2017). Addressing comorbidity between mental disorders and major noncommunicable diseases. ().
90. Colilla S, Lerman C, Shields P, et al. Association of catechol-O-methyltransferase with smoking cessation in two independent studies of women. *Pharmacogenetics and genomics*. 2005;15(6):393-398. doi: 10.1097/01213011-200506000-00004
91. Collo, G., Cavalleri, L., & Spano, P. (2014). Structural plasticity in mesencephalic dopaminergic neurons produced by drugs of abuse: Critical role of BDNF and dopamine. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 259. doi: 10.3389/fphar.2014.00259
92. Colombo, M. (2014). Deep and beautiful. the reward prediction error hypothesis of dopamine. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 45, 57-67. doi: 10.1016/j.shpsc.2013.10.006
93. Contoli, M., Bousquet, J., Fabbri, L. M., Magnussen, H., Rabe, K. F., Siafakas, N. M., . . . Kraft, M. (2010). The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: A time for reappraisal. *Allergy*, 65(2), 141-151. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x
94. Contreras, C., Gonzalez, F., Ferno, J., Dieguez, C., Rahmouni, K., Nogueiras, R., & Lopez, M. (2015). The brain and brown fat. *Annals of Medicine*, 47(2), 150-168. doi: 10.3109/07853890.2014.919727
95. Cooke, J. P. (2000). Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(9), 2032-2037.
96. Cooper, C. L., Parry, G. D., Saul, C., Morice, A. H., Hutchcroft, B. J., Moore, J., & Esmonde, L. (2007). Anxiety and panic fear in adults with asthma: Prevalence in primary care. *BMC Family Practice*, 8, 62-2296-8-62. doi: 1471-2296-8-62
97. Costanzo, L., Pedone, C., Battistoni, F., Chiurco, D., Santangelo, S., & Antonelli-Incalzi, R. (2017a). Relationship between FEV1 and arterial stiffness in elderly people with chronic obstructive pulmonary disease. *Aging Clinical and Experimental Research*, 29(2), 157-164. doi: 10.1007/s40520-016-0560-3
98. Coutts, S. B., Hill, M. D., Simon, J. E., Sohn, C. H., Scott, J. N., Demchuk, A. M., & VISION Study Group. (2005). Silent ischemia in minor stroke and TIA patients identified on MR imaging. *Neurology*, 65(4), 513-517. doi: 65/4/513

99. Covey, D. P., Roitman, M. F., & Garris, P. A. (2014). Illicit dopamine transients: Reconciling actions of abused drugs. *Trends in Neurosciences*, 37(4), 200-210. doi: 10.1016/j.tins.2014.02.002
100. Cromheeke, K. M., Kockx, M. M., De Meyer, G. R., Bosmans, J. M., Bult, H., Beelaerts, W. J., . . . Herman, A. G. (1999). Inducible nitric oxide synthase colocalizes with signs of lipid oxidation/oxidation in human atherosclerotic plaques. *Cardiovascular Research*, 43(3), 744-754. doi: S0008-6363(99)00148-0
101. David SP, Johnstone E, Griffiths S, et al. No association between functional catechol O-methyl transferase 1947A>G polymorphism and smoking initiation, persistent smoking or smoking cessation. *Pharmacogenetics (London)*. 2002;12(3):265-268. doi: 10.1097/00008571-200204000-00011
102. Davidson, A. J., Sellix, M. T., Daniel, J., Yamazaki, S., Menaker, M., & Block, G. D. (2006). Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Current Biology : CB*, 16(21), R914-6. doi: S0960-9822(06)02291-3
103. Dayan, P., & Niv, Y. (2008). Reinforcement learning: The good, the bad and the ugly. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 185-196. doi: 10.1016/j.conb.2008.08.003
104. Deboer, T. (2018). Sleep homeostasis and the circadian clock: Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2018.02.003>
105. Delva, N.C.; Stanwood, G.D. Dysregulation of brain dopamine systems in major depressive disorder. *Exp Biol Med (Maywood)* 2021, 246, 1084-1093. doi: 10.1177/1535370221991830
106. Deste, G., & Lombardi, C. M. (2023). Cardiometabolic disease and psychiatric disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1174055.
107. di Girolamo, G., Bracco, I. F., Portigliatti Pomeri, A., Puglisi, S., & Oliva, F. (2022). Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in a sample of adult ADHD outpatients. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 891479.
108. Diaz, A. A., Petersen, H., Meek, P., Sood, A., Celli, B., & Tesfaigzi, Y. (2016). Differences in health-related quality of life between new mexican hispanic and non-hispanic white smokers. *Chest*, 150(4), 869-876. doi: S0012-3692(16)50290-6
109. Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual Review of Physiology*, 72, 517-549. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135821

110. Ding, B., DiBonaventura, M., Karlsson, N., Bergstrom, G., & Holmgren, U. (2017). A cross-sectional assessment of the burden of COPD symptoms in the US and Europe using the national health and wellness survey. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 529-539. doi: 10.2147/COPD.S114085
111. Dixit, A., Mishra, A. K., Singh, C. V., Gupta, V. K., & Pandey, D. (2024). Drug repositioning: current scenario and future prospective for rewriting saga of drug development. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 12(4), 1334.
112. Drope J, Hamill S, Chaloupka F, et al. The tobacco atlas. New York: Vital strategies and tobacco economics. <https://tobaccoatlas.org/>. Updated 2022. Accessed 12/15, 2022.
113. Druhan, L. J., Forbes, S. P., Pope, A. J., Chen, C. A., Zweier, J. L., & Cardounel, A. J. (2008). Regulation of eNOS-derived superoxide by endogenous methylarginines. *Biochemistry*, 47(27), 7256-7263. doi: 10.1021/bi702377a
114. Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1116-1127. doi: S0006-3223(06)00231-9
115. Dupont, L. L., Glynn, C., Bracke, K. R., Brouckaert, P., & Brusselle, G. G. (2014). Role of the nitric oxide-soluble guanylyl cyclase pathway in obstructive airway diseases. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 29(1), 1-6. doi: 10.1016/j.pupt.2014.07.004
116. Eastman, C. I., Suh, C., Tomaka, V. A., & Crowley, S. J. (2015). Circadian rhythm phase shifts and endogenous free-running circadian period differ between African-Americans and European-Americans. *Scientific Reports*, 5, 8381. doi: 10.1038/srep08381
117. EEM (Emberi Erőforrások Minisztériuma), Egészségügyi SK: Egészségügyi szakmai irányelv a felnőttkori alvásfüggő légzőszavarok ellátásáról. 2017. (<https://kollegium.aek.hu/Iranyelvek/Index>)
118. Eisenberger NI, Way BM, Taylor SE, Welch WT, Lieberman MD. Understanding genetic risk for aggression: Clues from the brain's response to social exclusion. *Biological psychiatry* (1969). 2007;61(9):1100-1108. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.08.007
119. Elesber, A. A., Solomon, H., Lennon, R. J., Mathew, V., Prasad, A., Pumper, G., . . . Lerman, A. (2006). Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis. *European Heart Journal*, 27(7), 824-831. doi: ehi749
120. Emig, D.; Ivliev, A.; Pustovalova, O.; Lancashire, L.; Bureeva, S.; Nikolsky, Y.; Bessarabova, M. Drug target prediction and repositioning using an integrated network-based approach. *PLoS One* 2013, 8, e60618. doi: 10.1371/journal.pone.0060618

121. Empana, J. P., Dauvilliers, Y., Dartigues, J. F., Ritchie, K., Gariépy, J., Jouven, X., . . . Ducimetiere, P. (2009). Excessive daytime sleepiness is an independent risk indicator for cardiovascular mortality in community-dwelling elderly: The three city study. *Stroke*, 40(4), 1219-1224. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.530824
122. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263–76.
123. ESO (European Stroke Organisation), Executive Committee, & ESO Writing Committee. (2008). Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases* (Basel, Switzerland), 25(5), 457-507. doi: 10.1159/000131083
124. Espeland, M. A., O'leary, D. H., Terry, J. G., Morgan, T., Evans, G., & Mudra, H. (2005). Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*, 6(1), 3. doi: 1468-6708-6-3
125. Eyileten, C., Kaplon-Cieslicka, A., Mirowska-Guzel, D., Malek, L., & Postula, M. (2017). Antidiabetic effect of brain-derived neurotrophic factor and its association with inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 2823671. doi: 10.1155/2017/2823671
126. Failla, M. D., Conley, Y. P., & Wagner, A. K. (2016). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in traumatic brain injury-related mortality: Interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profiles. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(1), 83-93. doi: 10.1177/1545968315586465
127. Faro, E.; Adeagbo, O.; Mpinganjira, M.G.; Chirwa, T.; Matanje, B.; Mayige, M.; Kavishe, B.B.; Mmbaga, B.; Francis, J.M. Measurement of and training for NCD guideline implementation in LMICs: a scoping review protocol. *BMJ Open* 2023, 13, e073550. doi: 10.1136/bmjopen-2023-073550
128. Farshbaf, M. J., Ghaedi, K., Megraw, T. L., Curtiss, J., Faradonbeh, M. S., Vaziri, P., & Nasr-Esfahani, M. H. (2016). Does PGC1 α /FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? *Neuromolecular Medicine*, 18(1), 1-15.
129. Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 23(7), 455-468.
130. Fenger, R. V., Gonzalez-Quintela, A., Linneberg, A., Husemoen, L. L., Thuesen, B. H., Aadahl, M., . . . Calvo, E. (2013). The relationship of serum triglycerides, serum HDL, and

obesity to the risk of wheezing in 85,555 adults. *Respiratory Medicine*, 107(6), 816-824. doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.001

131. Ferkol, T., & Schraufnagel, D. (2014). The global burden of respiratory disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(3), 404-406. doi: 10.1513/AnnalsATS.201311-405PS

132. Finberg, J.P.; Rabey, J.M. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology. *Front Pharmacol* 2016, 7, 340. doi: 10.3389/fphar.2016.00340

133. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, et al. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in europe. *J Sleep Res*. 2012;21(4):357–68.

134. Fischer, A., & Hoffmann, B. (1996). Nitric oxide synthase in neurons and nerve fibers of lower airways and in vagal sensory ganglia of man. correlation with neuropeptides. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 154(1), 209-216. doi: 10.1164/ajrccm.154.1.8680682

135. Fleck, C., Janz, A., Schweitzer, F., Karge, E., Schwertfeger, M., & Stein, G. (2001). Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in renal failure patients. *Kidney International.Suppement*, 78, S14-8. doi: kid7817

136. Fleck, C., Schweitzer, F., Karge, E., Busch, M., & Stein, G. (2003). Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 336(1-2), 1-12. doi: S0009898103003383

137. Fliser, D. (2005). Asymmetric dimethylarginine (ADMA): The silent transition from an 'uraemic toxin' to a global cardiovascular risk molecule. *European Journal of Clinical Investigation*, 35(2), 71-79. doi: ECI1457

138. França R, Dautzenberg L, Falissard B, Reynaud M. Are social norms associated with smoking in French university students? A survey report on smoking correlates. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*. 2009;4(1):1-14. doi: 10.1186/1747-597X-4-4

139. Gachon, F., Nagoshi, E., Brown, S. A., Ripperger, J., & Schibler, U. (2004). The mammalian circadian timing system: From gene expression to physiology. *Chromosoma*, 113(3), 103-112. doi: 10.1007/s00412-004-0296-2

140. Gale, J. E., Cox, H. I., Qian, J., Block, G. D., Colwell, C. S., & Matveyenko, A. V. (2011). Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. *Journal of Biological Rhythms*, 26(5), 423-433. doi: 10.1177/0748730411416341

141. Gielis, J. F., Lin, J. Y., Wingler, K., Van Schil, P. E., Schmidt, H. H., & Moens, A. L. (2011). Pathogenetic role of eNOS uncoupling in cardiopulmonary disorders. *Free Radical Biology & Medicine*, 50(7), 765-776. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.018
142. GINA. (2017). Global strategy for asthma, management, and prevention. global initiative for asthma., 1-155. Retrieved from www.ginasthma.org
143. Ginsberg, H. N., Zhang, Y. L., & Hernandez-Ono, A. (2005). Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Archives of Medical Research*, 36(3), 232-240. doi: S0188-4409(05)00006-8
144. Glascher, J., Daw, N., Dayan, P., & O'Doherty, J. P. (2010). States versus rewards: Dissociable neural prediction error signals underlying model-based and model-free reinforcement learning. *Neuron*, 66(4), 585-595. doi: 10.1016/j.neuron.2010.04.016
145. Glimcher, P. W. (2011). Understanding dopamine and reinforcement learning: The dopamine reward prediction error hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 Suppl 3, 15647-15654. doi: 10.1073/pnas.1014269108
146. Goldbart, A. D., Mager, E., Veling, M. C., Goldman, J. L., Kheirandish-Gozal, L., Serpero, L. D., . . . Gozal, D. (2007). Neurotrophins and tonsillar hypertrophy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatric Research*, 62(4), 489-494. doi: 10.1203/PDR.0b013e31814257ed
147. Gong, L., Ma, T., He, L., Lin, G., Zhang, G., Cheng, X., ... & Bai, Y. (2022). Association between single and multiple cardiometabolic diseases and depression: a cross-sectional study of 391,083 participants from the UK biobank. *Frontiers in Public Health*, 10, 904876.
148. Goodwin, R. D., Jacobi, F., & Thefeld, W. (2003). Mental disorders and asthma in the community. *Archives of General Psychiatry*, 60(11), 1125-1130. doi: 10.1001/archpsyc.60.11.1125
149. Gooneratne, N. S., Richards, K. C., Joffe, M., Lam, R. W., Pack, F., Staley, B., . . . Pack, A. I. (2011). Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep*, 34(4), 435-442.
150. Gorman, J. M., Askanazi, J., Liebowitz, M. R., Fyer, A. J., Stein, J., Kinney, J. M., & Klein, D. F. (1984). Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 141(7), 857-861. doi: 10.1176/ajp.141.7.857
151. Goto Y, Otani S, Grace AA. The yin and yang of dopamine release: A new perspective. *Neuropharmacology*. 2007;53(5):583-587. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.07.007

152. Gowdy, K. M., & Fessler, M. B. (2013). Emerging roles for cholesterol and lipoproteins in lung disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 26(4), 430-437. doi: 10.1016/j.pupt.2012.06.002
153. Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction* (Abingdon, England). 2000;95(8s2):119-128. doi: 10.1046/j.1360-0443.95.8s2.1.x
154. Grace, A. A., Floresco, S. B., Goto, Y., & Lodge, D. J. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 220-227. doi: S0166-2236(07)00050-1
155. Gray, C. S., Hildreth, A. J., Sandercock, P. A., O'Connell, J. E., Johnston, D. E., Cartlidge, N. E., . . . GIST Trialists Collaboration. (2007). Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: The UK glucose insulin in stroke trial (GIST-UK). *The Lancet.Neurology*, 6(5), 397-406. doi: S1474-4422(07)70080-7
156. Griffin, E. W., Mullally, S., Foley, C., Warmington, S. A., O'Mara, S. M., & Kelly, A. M. (2011). Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology & Behavior*, 104(5), 934-941. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.06.005
157. Grosbellet, E., Zahn, S., Arrive, M., Dumont, S., Gourmelen, S., Pevet, P., . . . Criscuolo, F. (2015). Circadian desynchronization triggers premature cellular aging in a diurnal rodent. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 29(12), 4794-4803. doi: 10.1096/fj.14-266817
158. Groves, J. O. (2007). Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Molecular Psychiatry*, 12(12), 1079-1088. doi: 4002075
159. Guarino, M. P., Afonso, R. A., Raimundo, N., Raposo, J. F., & Macedo, M. P. (2003). Hepatic glutathione and nitric oxide are critical for hepatic insulin-sensitizing substance action. *American Journal of Physiology.Gastrointestinal and Liver Physiology*, 284(4), G588-94. doi: 10.1152/ajpgi.00423.2002
160. Guarino, M. P., Correia, N. C., Lutt, W. W., & Macedo, M. P. (2004). Insulin sensitivity is mediated by the activation of the ACh/NO/cGMP pathway in rat liver. *American Journal of Physiology.Gastrointestinal and Liver Physiology*, 287(3), G527-32. doi: 10.1152/ajpgi.00085.2004
161. Guillin, O., Griffon, N., Bezard, E., Leriche, L., Diaz, J., Gross, C., & Sokoloff, P. (2003). Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: Therapeutic implications in parkinson's disease. *European Journal of Pharmacology*, 480(1-3), 89-95. doi: S0014299903023914

162. Guo, F. H., De Raeve, H. R., Rice, T. W., Stuehr, D. J., Thunnissen, F. B., & Erzurum, S. C. (1995). Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(17), 7809-7813.
163. Haddad, E. B., Liu, S. F., Salmon, M., Robichaud, A., Barnes, P. J., & Chung, K. F. (1995). Expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in brown norway rats exposed to ozone: Effect of dexamethasone. *European Journal of Pharmacology*, 293(3), 287-290.
164. Haffner, S. M. (2006). The metabolic syndrome: Inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*, 97(2A), 3A-11A. doi: S0002-9149(05)02028-X
165. Han D, Joe K, Na C, Lee Y. Effect of genetic polymorphisms on smoking cessation: A trial of bupropion in Korean male smokers. *Psychiatric genetics*. 2008;18(1):11-16. doi: 10.1097/YPG.0b013e3282df0939
166. Hanania, N. A., Mullerova, H., Locantore, N. W., Vestbo, J., Watkins, M. L., Wouters, E. F., . . . Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. (2011). Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(5), 604-611. doi: 10.1164/rccm.201003-0472OC
167. Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2008). The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*, 454(7203), 463-469. doi: 10.1038/nature07206
168. Hansen, J. (2017). Night shift work and risk of breast cancer. *Current Environmental Health Reports*, 4(3), 325-339. doi: 10.1007/s40572-017-0155-y
169. Harfmann, B. D., Schroder, E. A., & Esser, K. A. (2015). Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle. *Journal of Biological Rhythms*, 30(2), 84-94. doi: 10.1177/0748730414561638
170. Hart, L. A., Krishnan, V. L., Adcock, I. M., Barnes, P. J., & Chung, K. F. (1998). Activation and localization of transcription factor, nuclear factor- κ B, in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158(5), 1585-1592.
171. Hasler, B. P., & Clark, D. B. (2013). Circadian misalignment, reward-related brain function, and adolescent alcohol involvement. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37(4), 558-565. doi: 10.1111/acer.12003
172. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom K. The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Addiction* (Abingdon, England). 1991;86(9):1119-1127. doi: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x

173. Héja, G., & Surján, G. (2011). (2011). XML representation of the hungarian translation of the updated ICD10. Paper presented at the 5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering, 1157-1160.
174. Hodge, B. A., Wen, Y., Riley, L. A., Zhang, X., England, J. H., Harfmann, B. D., . . . Esser, K. A. (2015). The endogenous molecular clock orchestrates the temporal separation of substrate metabolism in skeletal muscle. *Skeletal Muscle*, 5, 17-015-0039-5. eCollection 2015. doi: 10.1186/s13395-015-0039-5
175. Hogg, J. C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W. M., Buzatu, L., . . . Pare, P. D. (2004). The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*, 350(26), 2645-2653. doi: 10.1056/NEJMoa032158
176. Holguin, F., Comhair, S. A., Hazen, S. L., Powers, R. W., Khatri, S. S., Bleecker, E. R., . . . Wenzel, S. E. (2013). An association between L-arginine/asymmetric dimethyl arginine balance, obesity, and the age of asthma onset phenotype. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(2), 153-159. doi: 10.1164/rccm.201207-1270OC
177. Hotamisligil GS, Breakefield XO. Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity. *Am J Hum Genet*. 1991;49(2):383-92. PMID: 1678250
178. Howard, G., Sharrett, A. R., Heiss, G., Evans, G. W., Chambless, L. E., Riley, W. A., & Burke, G. L. (1993). Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC investigators. *Stroke*, 24(9), 1297-1304.
179. Hoyle, N. P., & O'Neill, J. S. (2015). Oxidation-reduction cycles of peroxiredoxin proteins and nontranscriptional aspects of timekeeping. *Biochemistry*, 54(2), 184-193. doi: 10.1021/bi5008386
180. Hsu, C.L.; Huang, Y.H.; Hsu, C.T.; Yang, U.C. Prioritizing disease candidate genes by a gene interconnectedness-based approach. *BMC Genomics* 2011, 12 Suppl 3, S25. doi: 10.1186/1471-2164-12-S3-S25
181. Huang, T. L., Lee, C. T., & Liu, Y. L. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: Effects of antidepressants. *Journal of Psychiatric Research*, 42(7), 521-525. doi: S0022-3956(07)00091-X
182. Huh, J. Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E., & Mantzoros, C. S. (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 61(12), 1725-1738. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.002

183. Huotari M, Gogos JA, Karayiorgou M, et al. Brain catecholamine metabolism in catechol-O-methyltransferase (COMT)-deficient mice. *The European journal of neuroscience*. 2002;15(2):246-256. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01856.x
184. Huys, Q. J., Pizzagalli, D. A., Bogdan, R., & Dayan, P. (2013). Mapping anhedonia onto reinforcement learning: A behavioural meta-analysis. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 3(1), 12-5380-3-12. doi: 10.1186/2045-5380-3-12
185. Hynninen, M. J., Pallesen, S., & Nordhus, I. H. (2007). Factors affecting health status in COPD patients with co-morbid anxiety or depression. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2(3), 323-328.
186. Ianaro, A., O'Donnell, C. A., Di Rosa, M., & Liew, F. Y. (1994). A nitric oxide synthase inhibitor reduces inflammation, down-regulates inflammatory cytokines and enhances interleukin-10 production in carrageenin-induced oedema in mice. *Immunology*, 82(3), 370-375.
187. Ihara, K., Yoshida, H., Jones, P. B., Hashizume, M., Suzuki, Y., Ishijima, H., . . . Hachisu, M. (2016). Serum BDNF levels before and after the development of mood disorders: A case-control study in a population cohort. *Translational Psychiatry*, 6, e782. doi: 10.1038/tp.2016.47
188. Ijiri, N., Kanazawa, H., Asai, K., Watanabe, T., & Hirata, K. (2015). Irisin, a newly discovered myokine, is a novel biomarker associated with physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 20(4), 612-617. doi: 10.1111/resp.12513
189. Ishibashi, J., & Seale, P. (2010). Medicine. beige can be slimming. *Science (New York, N.Y.)*, 328(5982), 1113-1114. doi: 10.1126/science.1190816
190. Jacoby, A. S., Munkholm, K., Vinberg, M., Pedersen, B. K., & Kessing, L. V. (2016). Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar I disorder - results from a prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 197, 167-174. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.040
191. Jansson M, McCarthy S, Sullivan PF, et al. MAOA haplotypes associated with thrombocyte-MAO activity. *BMC Genetics*. 2005;6(1):46. doi: 10.1186/1471-2156-6-46
192. Jennings, J. H., Digiovine, B., Obeid, D., & Frank, C. (2009). The association between depressive symptoms and acute exacerbations of COPD. *Lung*, 187(2), 128-135. doi: 10.1007/s00408-009-9135-9
193. Jeon, S. W., & Kim, Y. K. (2016). Molecular neurobiology and promising new treatment in depression. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(3), 381. doi: 10.3390/ijms17030381

194. Jin Y, Chen D, Hu Y, et al. Association between monoamine oxidase gene polymorphisms and smoking behaviour in Chinese males. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2006;9(5):557-564. doi: 10.1017/S1461145705006218

195. Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: The epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545.

196. Johnston, K. C., Hall, C. E., Kissela, B. M., Bleck, T. P., Conaway, M. R., & GRASP Investigators. (2009). Glucose regulation in acute stroke patients (GRASP) trial: A randomized pilot trial. *Stroke*, 40(12), 3804-3809. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561498

197. Johnston, S. C. (2004). Ischemic preconditioning from transient ischemic attacks? data from the northern california TIA study. *Stroke*, 35(11 Suppl 1), 2680-2682. doi: 10.1161/01.STR.0000143322.20491.0f

198. Johnstone EC, Elliot KM, David SP, Murphy MFG, Walton RT, Munafò MR. Association of COMT Val108/158Met genotype with smoking cessation in a nicotine replacement therapy randomized trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2007;16(6):1065-1069. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0936

199. Jones SK, Wolf BJ, Froeliger B, Wallace K, Carpenter MJ, Alberg AJ. A systematic review of genetic variation within nicotinic acetylcholine receptor genes and cigarette smoking cessation. *Drug and alcohol dependence*. 2022;239:109596. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109596

200. Jones T. Smoking cessation. *Practice nursing*. 2000;11(4):24-29. doi: 10.12968/pnur.2000.11.4.9886

201. Jones, P. W. (2005). St. george's respiratory questionnaire: MCID. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2(1), 75-79.

202. Jones, P. W., Anderson, J. A., Calverley, P. M., Celli, B. R., Ferguson, G. T., Jenkins, C., . . . TORCH investigators. (2011). Health status in the TORCH study of COPD: Treatment efficacy and other determinants of change. *Respiratory Research*, 12, 71-9921-12-71. doi: 10.1186/1465-9921-12-71

203. Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M., & Littlejohns, P. (1992). A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. the st. george's respiratory questionnaire. *The American Review of Respiratory Disease*, 145(6), 1321-1327. doi: 10.1164/ajrccm/145.6.1321

204. Junyent, M., Cofan, M., Nunez, I., Gilabert, R., Zambon, D., & Ros, E. (2006). Influence of HDL cholesterol on preclinical carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(5), 1107-1113. doi: 10.1161/ATV.0000218507.95149.42

205. Kalak, N., Gerber, M., Kirov, R., Mikoteit, T., Yordanova, J., Puhse, U., . . . Brand, S. (2012). Daily morning running for 3 weeks improved sleep and psychological functioning in healthy adolescents compared with controls. *The Journal of Adolescent Health : Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 51(6), 615-622. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.02.020
206. Kawahata, I.; Finkelstein, D.I.; Fukunaga, K. Dopamine D1–D5 Receptors in Brain Nuclei: Implications for Health and Disease. *Receptors* 2024, 3, 155-181. doi: 10.3390/receptors3020009
207. Kelley, A. E., & Berridge, K. C. (2002). The neuroscience of natural rewards: Relevance to addictive drugs. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(9), 3306-3311. doi: 20026361
208. Kersten, J. R., Montgomery, M. W., Ghassemi, T., Gross, E. R., Toller, W. G., Pagel, P. S., & Warltier, D. C. (2001). Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *American Journal of Physiology.Heart and Circulatory Physiology*, 280(4), H1744-50. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1744
209. Kettner, N. M., Mayo, S. A., Hua, J., Lee, C., Moore, D. D., & Fu, L. (2015). Circadian dysfunction induces leptin resistance in mice. *Cell Metabolism*, 22(3), 448-459. doi: 10.1016/j.cmet.2015.06.005
210. Kettner, N. M., Voicu, H., Finegold, M. J., Coarfa, C., Sreekumar, A., Putluri, N., . . . Fu, L. (2016). Circadian homeostasis of liver metabolism suppresses hepatocarcinogenesis. *Cancer Cell*, 30(6), 909-924. doi: S1535-6108(16)30494-9
211. Khanthiyong B, Thanoi S, Reynolds GP, Nudmamud-Thanoi S. Association study of the functional catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism on executive cognitive function in a Thai sample. *Int J Med Sci*. 2019;16(11):1461. doi: 10.7150/ijms.35789
212. Kheirouri, S., Noorazar, S. G., Alizadeh, M., & Dana-Alamdari, L. (2016). Elevated brain-derived neurotrophic factor correlates negatively with severity and duration of major depressive episodes. *Cognitive and Behavioral Neurology : Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 29(1), 24-31. doi: 10.1097/WNN.0000000000000089
213. Kielstein, J. T., & Zoccali, C. (2005). Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 46(2), 186-202. doi: S0272-6386(05)00622-0
214. Kielstein, J. T., Boger, R. H., Bode-Boger, S. M., Frolich, J. C., Haller, H., Ritz, E., & Fliser, D. (2002). Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient

primary chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 13(1), 170-176.

215. Kim, K.; Picciotto, M.R. Nicotine addiction: More than just dopamine. *Curr Opin Neurobiol* 2023, 83, 102797. doi: 10.1016/j.conb.2023.102797

216. Kim, Y. I., Choi, H. J., & Colwell, C. S. (2006). Brain-derived neurotrophic factor regulation of N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic currents in suprachiasmatic nucleus neurons. *Journal of Neuroscience Research*, 84(7), 1512-1520. doi: 10.1002/jnr.21063

217. Kinker, K. G., Gibson, A. M., Bass, S. A., Day, B. P., Deng, J., Medvedovic, M., . . . Chen, W. (2014). Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 attenuates airway inflammation in a mouse model of asthma. *PloS One*, 9(1), e85148. doi: 10.1371/journal.pone.0085148

218. Klein, E., Weigel, J., Buford, M. C., Holian, A., & Wells, S. M. (2010). Asymmetric dimethylarginine potentiates lung inflammation in a mouse model of allergic asthma. *American Journal of Physiology.Lung Cellular and Molecular Physiology*, 299(6), L816-25. doi: 10.1152/ajplung.00188.2010

219. Knight HC, Smith DT, Ellison A. The role of the left dorsolateral prefrontal cortex in attentional bias. *Neuropsychologia*. 2020; 148: 107631. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2020.107631

220. Knutsson, A., & Kempe, A. (2014). Shift work and diabetes--a systematic review. *Chronobiology International*, 31(10), 1146-1151. doi: 10.3109/07420528.2014.957308

221. Kobayashi, Y., & Okada, K. (2007). Reward prediction error computation in the pedunculopontine tegmental nucleus neurons. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1104, 310-323. doi: annals.1390.003

222. Kobil, T., Liu, Q. R., Gandhi, K., Mughal, M., Shaham, Y., & van Praag, H. (2011). Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 18(9), 605-609. doi: 10.1101/lm.2283011

223. Köhler, S.; Bauer, S.; Horn, D.; Robinson, P.N. Walking the interactome for prioritization of candidate disease genes. *Am J Hum Genet* 2008, 82, 949-58. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.02.013

224. Kostulas, N., Markaki, I., Cansu, H., Masterman, T., & Kostulas, V. (2009). Hyperglycaemia in acute ischaemic stroke is associated with an increased 5-year mortality. *Age and Ageing*, 38(5), 590-594. doi: 10.1093/ageing/afp120

225. Kuhn, M. Building Predictive Models in R Using the caret Package. *J Stat Softw* 2008, 28, 1-26. doi: 10.18637/jss.v028.i05

226. Kullowatz, A., Kannies, F., Dahme, B., Magnussen, H., & Ritz, T. (2007). Association of depression and anxiety with health care use and quality of life in asthma patients. *Respiratory Medicine*, 101(3), 638-644. doi: S0954-6111(06)00284-8
227. Kureya, Y., Kanazawa, H., Ijiri, N., Tochino, Y., Watanabe, T., Asai, K., & Hirata, K. (2016). Down-regulation of soluble alpha-klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 194(3), 345-351. doi: 10.1007/s00408-016-9870-7
228. La Morgia, C., Ross-Cisneros, F. N., Sadun, A. A., & Carelli, V. (2017). Retinal ganglion cells and circadian rhythms in alzheimer's disease, parkinson's disease, and beyond. *Frontiers in Neurology*, 8, 162. doi: 10.3389/fneur.2017.00162
229. Laakso, M., Sarlund, H., Salonen, R., Suhonen, M., Pyorala, K., Salonen, J. T., & Karhapaa, P. (1991). Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arteriosclerosis and Thrombosis : A Journal of Vascular Biology*, 11(4), 1068-1076.
230. Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R, et al. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;67(5):468. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960920)67:5<468::AID-AJMG5>3.0.CO;2-G
231. Lambert, A. A., Putcha, N., Drummond, M. B., Boriek, A. M., Hanania, N. A., Kim, V., . . . COPDGene Investigators. (2017). Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest*, 151(1), 68-77. doi: S0012-3692(16)57741-1
232. Lasser, K., Boyd, J. W., Woolhandler, S., Himmelstein, D. U., McCormick, D., & Bor, D. H. (2000). Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *Jama*, 284(20), 2606-2610. doi: joc00268
233. Lau, E. M., Morgan, P. E., Belousova, E. G., Toelle, B. G., Ayer, J. G., Celermajor, D. S., & Marks, G. B. (2013). Asymmetric dimethylarginine and asthma: Results from the childhood asthma prevention study. *The European Respiratory Journal*, 41(5), 1234-1237. doi: 10.1183/09031936.00162212
234. Lutt, W. W. (2004). A new paradigm for diabetes and obesity: The hepatic insulin sensitizing substance (HISS) hypothesis. *Journal of Pharmacological Sciences*, 95(1), 9-17.
235. Lutt, W. W., Macedo, M. P., Sadri, P., Legare, D. J., Reid, M. A., & Guarino, M. P. (2004). Pharmaceutical reversal of insulin resistance. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 47, 30-32.
236. Lutt, W. W., Macedo, M. P., Sadri, P., Takayama, S., Duarte Ramos, F., & Legare, D. J. (2001). Hepatic parasymphathetic (HISS) control of insulin sensitivity determined by feeding

and fasting. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 281(1), G29-36. doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.1.G29

237. Lavoie, K. L., Cartier, A., Labrecque, M., Bacon, S. L., Lemiere, C., Malo, J. L., . . . Ditto, B. (2005). Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respiratory Medicine*, 99(10), 1249-1257. doi: S0954-6111(05)00097-1

238. Lecker, S. H., Zavin, A., Cao, P., Arena, R., Allsup, K., Daniels, K. M., . . . Forman, D. E. (2012). Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circulation. Heart Failure*, 5(6), 812-818. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969543

239. Lee, P., Linderman, J. D., Smith, S., Brychta, R. J., Wang, J., Idelson, C., . . . Celi, F. S. (2014). Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metabolism*, 19(2), 302-309. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.017

240. Lemmer, B., Scholtze, J., & Schmitt, J. (2016). Circadian rhythms in blood pressure, heart rate, hormones, and on polysomnographic parameters in severe obstructive sleep apnea syndrome patients: Effect of continuous positive airway pressure. *Blood Pressure Monitoring*, 21(3), 136-143. doi: 10.1097/MBP.0000000000000173

241. Lentz, S. R., Rodionov, R. N., & Dayal, S. (2003). Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: The potential role of ADMA. *Atherosclerosis. Supplements*, 4(4), 61-65. doi: S1567-5688(03)90262-5

242. Leuchter AF, McCracken JT, Hunter AM, Cook IA, Alpert JE. Monoamine oxidase A and catechol-O-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):372-377. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181ac4aaf

243. Ley, R. (1989). Dyspneic-fear and catastrophic cognitions in hyperventilatory panic attacks. *Behaviour Research and Therapy*, 27(5), 549-554. doi: 0005-7967(89)90089-2

244. Li, J., Vitiello, M. V., & Gooneratne, N. S. (2018). Sleep in normal aging. *Sleep Medicine Clinics*, 13(1), 1-11. doi: S1556-407X(17)30102-9

245. Liang, F. Q., Allen, G., & Earnest, D. (2000). Role of brain-derived neurotrophic factor in the circadian regulation of the suprachiasmatic pacemaker by light. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(8), 2978-2987.

246. Liang, F. Q., Walline, R., & Earnest, D. J. (1998). Circadian rhythm of brain-derived neurotrophic factor in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience Letters*, 242(2), 89-92. doi: S0304-3940(98)00062-7

247. Lin, K. Y., Ito, A., Asagami, T., Tsao, P. S., Adimoolam, S., Kimoto, M., . . . Cooke, J. P. (2002). Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: Role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 106(8), 987-992.
248. Livermore, N., Sharpe, L., & McKenzie, D. (2010). Panic attacks and panic disorder in chronic obstructive pulmonary disease: A cognitive behavioral perspective. *Respiratory Medicine*, 104(9), 1246-1253. doi: 10.1016/j.rmed.2010.04.011
249. Loddenkemper, R. (2003). European lung white book. the first comprehensive survey on respiratory health in europe. European Respiratory Society.
250. Lommatzsch, M., Braun, A., & Renz, H. (2003). Neurotrophins in allergic airway dysfunction: What the mouse model is teaching us. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 992, 241-249.
251. Lommatzsch, M., Lindner, Y., Edner, A., Bratke, K., Kuepper, M., & Virchow, J. C. (2009). Adverse effects of salmeterol in asthma: A neuronal perspective. *Thorax*, 64(9), 763-769. doi: 10.1136/thx.2008.110916
252. Lommatzsch, M., Schloetcke, K., Klotz, J., Schuhbaeck, K., Zingler, D., Zingler, C., . . . Virchow, J. C. (2005a). Brain-derived neurotrophic factor in platelets and airflow limitation in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(2), 115-120. doi: 200406-758OC
253. Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005b). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 115-123. doi: S0197458004001071
254. Lundman, P., Eriksson, M. J., Stuhlinger, M., Cooke, J. P., Hamsten, A., & Tornvall, P. (2001). Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(1), 111-116. doi: S0735-1097(01)01318-3
255. Maas, R., & Boger, R. H. (2003). Old and new cardiovascular risk factors: From unresolved issues to new opportunities. *Atherosclerosis Supplements*, 4(4), 5-17. doi: S1567-5688(03)90026-2
256. MacAllister, R. J., Parry, H., Kimoto, M., Ogawa, T., Russell, R. J., Hodson, H., . . . Vallance, P. (1996). Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *British Journal of Pharmacology*, 119(8), 1533-1540.
257. Maes HH, Sullivan PF, Bulik CM, et al. A twin study of genetic and environmental influences on tobacco initiation, regular tobacco use and nicotine dependence. *Psychol Med*. 2004;34(7):1251-1261. doi: 10.1017/S0033291704002405

258. Magyar, M. T., Szikszai, Z., Balla, J., Valikovics, A., Kappelmayer, J., Imre, S., . . . Bereczki, D. (2003). Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke*, 34(1), 58-63.
259. Maia, T. V. (2009). Reinforcement learning, conditioning, and the brain: Successes and challenges. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 9(4), 343-364. doi: 10.3758/CABN.9.4.343
260. Mak, K. K., & Pichika, M. R. (2019). Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug discovery today*, 24(3), 773-780.
261. Malkani, R. G., & Zee, P. C. (2018). Sleeping well and staying in rhythm to stave off dementia. *Sleep Medicine Reviews*, 40, 1-3. doi: S1087-0792(18)30006-6
262. Malmberg, K., Ryden, L., Efendic, S., Herlitz, J., Nicol, P., Waldenstrom, A., . . . Welin, L. (1995). Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at 1 year. *Journal of the American College of Cardiology*, 26(1), 57-65. doi: 073510979500126K
263. Man, S. F., Connett, J. E., Anthonisen, N. R., Wise, R. A., Tashkin, D. P., & Sin, D. D. (2006). C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 61(10), 849-853. doi: thx.2006.059808
264. Marchant, E. G., & Mistlberger, R. E. (1996). Entrainment and phase shifting of circadian rhythms in mice by forced treadmill running. *Physiology & Behavior*, 60(2), 657-663. doi: S0031-9384(96)80045-X
265. Marmot, M. G., & Poulter, N. R. (1992). Primary prevention of stroke. *Lancet* (London, England), 339(8789), 344-347. doi: 0140-6736(92)91659-V
266. Marosi, K., & Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 25(2), 89-98. doi: 10.1016/j.tem.2013.10.006
267. Martinez, F. D. (2007). Genes, environments, development and asthma: A reappraisal. *The European Respiratory Journal*, 29(1), 179-184. doi: 29/1/179
268. Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11), e442. doi: 06-PLME-RA-0071R2
269. Mathew, N. T., Rivera, V. M., Meyer, J. S., Charney, J. Z., & Hartmann, A. (1972). Double-blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarction. *Lancet* (London, England), 2(7791), 1327-1329. doi: S0140-6736(72)92775-4

270. Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., & Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews.Neuroscience*, 19(2), 63-80. doi: 10.1038/nrn.2017.156
271. Matz, K., Keresztes, K., Tatschl, C., Nowotny, M., Dachenhausen, A., Brainin, M., & Tuomilehto, J. (2006). Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: An underrecognized problem. *Diabetes Care*, 29(4), 792-797. doi: 29/4/792
272. Maurer, J., Rebbapragada, V., Borson, S., Goldstein, R., Kunik, M. E., Yohannes, A. M., . . . ACCP Workshop Panel on Anxiety and Depression in COPD. (2008). Anxiety and depression in COPD: Current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest*, 134(4 Suppl), 43S-56S. doi: 10.1378/chest.08-0342
273. Mayo O. A century of Hardy-Weinberg equilibrium. *Twin research and human genetics*. 2008;11(3):249-256. doi: 10.1375/twin.11.3.249
274. Maywood, E. S., Mrosovsky, N., Field, M. D., & Hastings, M. H. (1999). Rapid down-regulation of mammalian period genes during behavioral resetting of the circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(26), 15211-15216.
275. Maziak, W., Loukides, S., Culpitt, S., Sullivan, P., Kharitonov, S. A., & Barnes, P. J. (1998). Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(3 Pt 1), 998-1002. doi: 10.1164/ajrccm.157.3.97-05009
276. McClung, C. A. (2013). Mind your rhythms: An important role for circadian genes in neuroprotection. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(12), 4994-4996. doi: 10.1172/JCI73059
277. McCormick, M., Hadley, D., McLean, J. R., Macfarlane, J. A., Condon, B., & Muir, K. W. (2010). Randomized, controlled trial of insulin for acute poststroke hyperglycemia. *Annals of Neurology*, 67(5), 570-578. doi: 10.1002/ana.21983
278. McDermott, J. R. (1976). Studies on the catabolism of ng-methylarginine, ng, ng-dimethylarginine and ng, ng-dimethylarginine in the rabbit. *The Biochemical Journal*, 154(1), 179-184.
279. McGinnis, J. M., Williams-Russo, P., & Knickman, J. R. (2002). The case for more active policy attention to health promotion. *Health Affairs (Project Hope)*, 21(2), 78-93. doi: 10.1377/hlthaff.21.2.78
280. McLaughlin, T., Stuhlinger, M., Lamendola, C., Abbasi, F., Bialek, J., Reaven, G. M., & Tsao, P. S. (2006). Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese

insulin-resistant women and fall with weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(5), 1896-1900. doi: jc.2005-1441

281. Meguro, M., Barley, E. A., Spencer, S., & Jones, P. W. (2007). Development and validation of an improved, COPD-specific version of the st. george respiratory questionnaire. *Chest*, 132(2), 456-463. doi: S0012-3692(15)37437-7

282. Meijer, J. H., & Schwartz, W. J. (2003). In search of the pathways for light-induced pacemaker resetting in the suprachiasmatic nucleus. *Journal of Biological Rhythms*, 18(3), 235-249. doi: 10.1177/0748730403018003006

283. Mendis, S. (2014). Global status report on noncommunicable diseases. ().

284. Michel, S., Clark, J. P., Ding, J. M., & Colwell, C. S. (2006). Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin receptors modulate glutamate-induced phase shifts of the suprachiasmatic nucleus. *The European Journal of Neuroscience*, 24(4), 1109-1116. doi: EJN4972

285. Mihalka, L., Fekete, I., Csepany, T., Csiba, L., & Bereczki, D. (1999). Basic characteristics of hospital stroke services in eastern hungary. *European Journal of Epidemiology*, 15(5), 461-466.

286. Mikkelsen, R. L., Middelboe, T., Pisinger, C., & Stage, K. B. (2004). Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review. *Nordic Journal of Psychiatry*, 58(1), 65-70. doi: 10.1080/08039480310000824

287. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J, ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.

288. Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet.Oncology*, 12(2), 160-174. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70002-X

289. Miyazaki, H., Matsuoka, H., Cooke, J. P., Usui, M., Ueda, S., Okuda, S., & Imaizumi, T. (1999). Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: A novel marker of atherosclerosis. *Circulation*, 99(9), 1141-1146.

290. Molnár-Perl I, Vasanits A. Stability and characteristics of the o-phthaldialdehyde/3-mercaptopropionic acid and o-phthaldialdehyde/N-acetyl-L-cysteine reagents and their amino acid derivatives measured by high-performance liquid chromatography. *J Chromatograph A* 1999; 835: 73-91.

291. Moncayo, J., de Freitas, G. R., Bogousslavsky, J., Altieri, M., & van Melle, G. (2000). Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology*, 54(11), 2089-2094.
292. Morales, I.; Berridge, K.C. 'Liking' and 'wanting' in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications. *Physiol Behav* 2020, 227, 113152. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113152
293. Morris KA, Grace SA, Woods W, Dean B, Rossell SL. The influence of COMT rs4680 on functional connectivity in healthy adults: A systematic review. *Eur J Neurosci*. 2020;52(8):3851. doi: 10.1111/ejn.14748
294. Morris, C. J., Purvis, T. E., Mistretta, J., & Scheer, F. A. (2016). Effects of the internal circadian system and circadian misalignment on glucose tolerance in chronic shift workers. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(3), 1066-1074. doi: 10.1210/jc.2015-3924
295. Mugge, A., Hanefeld, C., Boger, R. H., & CARDIAC study investigators. (2003). Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and the risk of coronary heart disease: Rationale and design of the multicenter CARDIAC study. *Atherosclerosis.Supplements*, 4(4), 29-32. doi: S1567-5688(03)90123-1
296. Murawska-Cialowicz, E., Wojna, J., & Zuwała-Jagiello, J. (2015). Crossfit training changes brain-derived neurotrophic factor and irisin levels at rest, after wingate and progressive tests, and improves aerobic capacity and body composition of young physically active men and women. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 66(6), 811-821.
297. Musiek, E. S., Lim, M. M., Yang, G., Bauer, A. Q., Qi, L., Lee, Y., . . . Fitzgerald, G. A. (2013). Circadian clock proteins regulate neuronal redox homeostasis and neurodegeneration. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(12), 5389-5400. doi: 10.1172/JCI70317
298. Nanayakkara, P. W., Teerlink, T., Stehouwer, C. D., Allajar, D., Spijkerman, A., Schalkwijk, C., . . . van Guldener, C. (2005). Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney International*, 68(5), 2230-2236. doi: S0085-2538(15)51120-4
299. Nathell L, Nathell M, Malmberg P, Larsson K. COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques. *Respiratory research* 2007;8:1. doi: 10.1186/1465-9921-8-89

300. NCEP. (2001). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *Jama*, 285(19), 2486-2497. doi: jsc10094
301. Nedic G, Nikolac M, Borovecki F, Hajnsek S, Muck-Seler D, Pivac N. Association study of a functional catechol-o-methyltransferase polymorphism and smoking in healthy Caucasian subjects. *Neuroscience letters*. 2010;473(3):216-219. doi: 10.1016/j.neulet.2010.02.050
302. Nees, F., Witt, S. H., Dinu-Biringer, R., Lourdasamy, A., Tzschope, J., Vollstadt-Klein, S., . . . IMAGEN consortium. (2015). BDNF Val66Met and reward-related brain function in adolescents: Role for early alcohol consumption. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 49(2), 103-110. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.12.004
303. Nestler, E. J., & Carlezon, W. A., Jr. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1151-1159. doi: S0006-3223(05)01243-6
304. Ng, S. S., Liu, E. K., Ma, R. C., Chan, T. O., To, K. W., Chan, K. K., . . . Hui, D. S. (2017). Effects of CPAP therapy on visceral fat thickness, carotid intima-media thickness and adipokines in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 22(4), 786-792. doi: 10.1111/resp.12963
305. Ng, T. P., Niti, M., Tan, W. C., Cao, Z., Ong, K. C., & Eng, P. (2007). Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: Effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Archives of Internal Medicine*, 167(1), 60-67. doi: 167/1/60
306. Nijveldt, R. J., Teerlink, T., Siroen, M. P., van Lambalgen, A. A., Rauwerda, J. A., & van Leeuwen, P. A. (2003). The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA). *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 22(1), 17-22. doi: S0261561402906126
307. Nijveldt, R. J., Teerlink, T., van Guldener, C., Prins, H. A., van Lambalgen, A. A., Stehouwer, C. D., . . . van Leeuwen, P. A. (2003). Handling of asymmetrical dimethylarginine and symmetrical dimethylarginine by the rat kidney under basal conditions and during endotoxaemia. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 18(12), 2542-2550.
308. Nitsch, D.; Gonçalves, J.P.; Ojeda, F.; de Moor, B.; Moreau, Y. Candidate gene prioritization by network analysis of differential expression using machine learning approaches. *BMC Bioinformatics* 2010, 11, 460. doi: 10.1186/1471-2105-11-460

309. Niu, Q., Liu, W., Wang, F., Tian, L., & Dong, Y. (2022). The utility of cognitive screening in asian patients with heart failure: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 930121.
310. Niv, Y. (2009). Reinforcement learning in the brain doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmp.2008.12.005>
311. Nogueira NGHM, Bacelar MFB, Ferreira BdP, Parma JO, Lage GM. Association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism and motor behavior in healthy adults: A study review. *Brain research bulletin*. 2019;144:223-232. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.11.002
312. Nonaka, S., Tsunoda, M., Imai, K., & Funatsu, T. (2005). High-performance liquid chromatographic assay of N(G)-monomethyl-L-arginine, N(G),N(G)-dimethyl-L-arginine, and N(G),N(G)'-dimethyl-L-arginine using 4-fluoro-7-nitro-2, 1,3-benzoxadiazole as a fluorescent reagent. *Journal of Chromatography.A*, 1066(1-2), 41-45. doi: S0021-9673(05)00122-6
313. Novelle, M. G., Contreras, C., Romero-Pico, A., Lopez, M., & Dieguez, C. (2013). Irisin, two years later. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 746281. doi: 10.1155/2013/746281
314. Numan, S., & Seroogy, K. B. (1999). Expression of trkB and trkC mRNAs by adult midbrain dopamine neurons: A double-label in situ hybridization study. *The Journal of Comparative Neurology*, 403(3), 295-308. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19990118)403:33.0.CO;2-L
315. Nural, S., Gunay, E., Halici, B., Celik, S., & Unlu, M. (2013). Inflammatory processes and effects of continuous positive airway pressure (CPAP) in overlap syndrome. *Inflammation*, 36(1), 66-74. doi: 10.1007/s10753-012-9520-z
316. Nutt, D. J., Lingford-Hughes, A., Erritzoe, D., & Stokes, P. R. (2015). The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nature Reviews.Neuroscience*, 16(5), 305-312. doi: 10.1038/nrn3939
317. O'Duffy, A. E., Bordelon, Y. M., & McLaughlin, B. (2007). Killer proteases and little strokes--how the things that do not kill you make you stronger. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(4), 655-668. doi: 9600380
318. Ogata, T., Yasaka, M., Wakugawa, Y., Ibayashi, S., & Okada, Y. (2009). Predisposing factors for acute deterioration of minor ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 287(1-2), 147-150. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.006

319. Ogawa, T., Kimoto, M., Watanabe, H., & Sasaoka, K. (1987). Metabolism of NG,NG- and NG,N'G-dimethylarginine in rats. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 252(2), 526-537. doi: 0003-9861(87)90060-9
320. Okada, K., Toyama, K., Inoue, Y., Isa, T., & Kobayashi, Y. (2009). Different pedunculopontine tegmental neurons signal predicted and actual task rewards. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(15), 4858-4870. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4415-08.2009
321. Olsen, R. H., Krogh-Madsen, R., Thomsen, C., Booth, F. W., & Pedersen, B. K. (2008). Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *Jama*, 299(11), 1261-1263. doi: 10.1001/jama.299.11.1259
322. Omachi, T. A., Katz, P. P., Yelin, E. H., Gregorich, S. E., Iribarren, C., Blanc, P. D., & Eisner, M. D. (2009). Depression and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Medicine*, 122(8), 778.e9-778.15. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.01.036
323. Omidvar M, Stolk L, Uitterlinden A, Hofman B, Duijn C, Tiemeier H. The effect of catechol-O-methyltransferase met/val functional polymorphism on smoking cessation: Retrospective and prospective analyses in a cohort study. *Pharmacogenetics and genomics*. 2009;19(1):45-51. doi: 10.1097/FPC.0b013e328317f3f8
324. O'Neil, A.; Jacka, F.N.; Quirk, S.E.; Cocker, F.; Taylor, C.B.; Oldenburg, B.; Berk, M. A shared framework for the common mental disorders and Non-Communicable Disease: key considerations for disease prevention and control. *BMC Psychiatry* 2015, 15, 15. doi: 10.1186/s12888-015-0394-0
325. Ou W, Huang Y, Huang C, et al. Interaction between cytochrome P450 2A6 and catechol-O-methyltransferase genes and their association with smoking risk in young men. *Behavioral and Brain Functions*. 2017;13(1):8. doi: 10.1186/s12993-017-0127-2
326. Ouellette, D. R., & Lavoie, K. L. (2017). Recognition, diagnosis, and treatment of cognitive and psychiatric disorders in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 639-650. doi: 10.2147/COPD.S123994
327. Ozcan, L.; Ghorpade, D.S.; Tabas, I. Targeting Soluble DPP-4 for Insulin Resistance: Origin Matters. *J Clin Endocrinol Metab* 2021, 106, e1460-e1462. doi: 10.1210/clinem/dgaa902
328. Paladini, C. A., & Roeper, J. (2014). Generating bursts (and pauses) in the dopamine midbrain neurons. *Neuroscience*, 282, 109-121. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.07.032

329. Panaree, B., Chantana, M., Wasana, S., & Chairat, N. (2011). Effects of obstructive sleep apnea on serum brain-derived neurotrophic factor protein, cortisol, and lipid levels. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*, 15(4), 649-656. doi: 10.1007/s11325-010-0415-7
330. Panda, S. (2016). Circadian physiology of metabolism. *Science (New York, N.Y.)*, 354(6315), 1008-1015. doi: 10.1126/science.1257578
331. Papagiannakopoulos, T., Bauer, M. R., Davidson, S. M., Heimann, M., Subbaraj, L., Bhutkar, A., . . . Jacks, T. (2016). Circadian rhythm disruption promotes lung tumorigenesis. *Cell Metabolism*, 24(2), 324-331. doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.001
332. Parekh, P. K., & McClung, C. A. (2016). Circadian mechanisms underlying reward-related neurophysiology and synaptic plasticity. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 187. doi: 10.3389/fpsy.2015.00187
333. Pastore, S., & Hood, D. A. (2013). Endurance training ameliorates the metabolic and performance characteristics of circadian clock mutant mice. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 114(8), 1076-1084. doi: 10.1152/jap.00105.2012
334. Pedersen, B. K. (2009). The diseasome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *The Journal of Physiology*, 587(Pt 23), 5559-5568. doi: 10.1113/jphysiol.2009.179515
335. Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews*, 88(4), 1379-1406. doi: 10.1152/physrev.00100.2007
336. Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457-465. doi: 10.1038/nrendo.2012.49
337. Pedersen, B. K., Akerstrom, T. C., Nielsen, A. R., & Fischer, C. P. (2007). Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 103(3), 1093-1098. doi: 10.1152/jap.00080.2007
338. Pennartz, C. M., Ito, R., Verschure, P. F., Battaglia, F. P., & Robbins, T. W. (2011). The hippocampal-striatal axis in learning, prediction and goal-directed behavior. *Trends in Neurosciences*, 34(10), 548-559. doi: 10.1016/j.tins.2011.08.001
339. Pera, T., Zuidhof, A. B., Smit, M., Menzen, M. H., Klein, T., Flik, G., . . . Maarsingh, H. (2014). Arginase inhibition prevents inflammation and remodeling in a guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 349(2), 229-238. doi: 10.1124/jpet.113.210138

340. Perkins JM, Perkins HW, Jurinsky J, Craig DW. Adolescent tobacco use and misperceptions of social norms across schools in the united states. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2019;80(6):659-668. doi: 10.15288/jsad.2019.80.659
341. Pettorruso, M.; Zoratto, F.; Miuli, A.; De Risio, L.; Santorelli, M.; Pierotti, A.; Martinotti, G.; Adriani, W.; di Giannantonio, M. Exploring dopaminergic transmission in gambling addiction: A systematic translational review. *Neurosci Biobehav Rev* 2020, 119, 481-511. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.09.034
342. Pevernagie D. Steering Committee of European Sleep Research Society. European guidelines for the accreditation of sleep medicine centres. *J Sleep Res*. 2006;15(2):231–8.
343. Phillips, C., Baktir, M. A., Srivatsan, M., & Salehi, A. (2014). Neuroprotective effects of physical activity on the brain: A closer look at trophic factor signaling. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, 170. doi: 10.3389/fncel.2014.00170
344. Piantadosi, P.T.; Halladay, L.R.; Radke, A.K.; Holmes, A. Advances in understanding meso-cortico-limbic-striatal systems mediating risky reward seeking. *J Neurochem* 2021, 157, 1547-1571. doi: 10.1111/jnc.15342
345. Pickering, A. D., & Pesola, F. (2014). Modeling dopaminergic and other processes involved in learning from reward prediction error: Contributions from an individual differences perspective. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 740. doi: 10.3389/fnhum.2014.00740
346. Pinzi, L., Bisi, N., & Rastelli, G. (2024). How drug repurposing can advance drug discovery: challenges and opportunities. *Frontiers in Drug Discovery*, 4, 1460100.
347. Pistrosch, F., Herbrig, K., Kindel, B., Passauer, J., Fischer, S., & Gross, P. (2005). Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes*, 54(7), 2206-2211. doi: 10.2337/diabetes.54.7.2206
348. Piya, M. K., Harte, A. L., Sivakumar, K., Tripathi, G., Voyias, P. D., James, S., . . . McTernan, P. G. (2014). The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: Influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 306(5), E512-8. doi: 10.1152/ajpendo.00308.2013
349. Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., & Schroeter, M. L. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 174, 432-440. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044
350. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Chiara GD. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature*. 1996;382(6588):255-257. doi: 10.1038/382255a0

351. Porszasz, R., Legvari, G., Nemeth, J., Literati, P. N., Szolcsanyi, J., & Szilvassy, Z. (2002). The sensory nitregeric nature of the hepatic insulin sensitizing substance mechanism in conscious rabbits. *European Journal of Pharmacology*, 443(1-3), 211-212. doi: S0014299902016035
352. Porszasz, R., Legvari, G., Pataki, T., Szilvassy, J., Nemeth, J., Kovacs, P., . . . Szilvassy, Z. (2003). Hepatic insulin sensitizing substance: A novel 'sensocrine' mechanism to increase insulin sensitivity in anaesthetized rats. *British Journal of Pharmacology*, 139(6), 1171-1179. doi: 10.1038/sj.bjp.0705342
353. Prado, C. M., Martins, M. A., & Tiberio, I. F. (2011). Nitric oxide in asthma physiopathology. *ISRN Allergy*, 2011, 832560. doi: 10.5402/2011/832560
354. Prakash, Y. S., & Martin, R. J. (2014). Brain-derived neurotrophic factor in the airways. *Pharmacology & Therapeutics*, 143(1), 74-86. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.02.006
355. Pulcu, E., Trotter, P. D., Thomas, E. J., McFarquhar, M., Juhasz, G., Sahakian, B. J., . . . Elliott, R. (2014). Temporal discounting in major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 44(9), 1825-1834. doi: 10.1017/S0033291713002584
356. Quaak M, van Schayck CP, Knaapen AM, van Schooten FJ. Genetic variation as a predictor of smoking cessation success. A promising preventive and intervention tool for chronic respiratory diseases? *The European respiratory journal*. 2009;33(3):468-80. doi: 10.1183/09031936.00056908
357. Quanjer PH. Standardized Lung Function Testing: Report Working Party" Standardization of Lung Function Tests", European Community for Coal and Steel, Luxembourg, July 1983: Pergamon P.; 1983.
358. Rabasa-Lhoret, R., & Laville, M. (2001). How to measure insulin sensitivity in clinical practice? [Mesurer l'insulinosensibilite en pratique clinique] *Diabetes & Metabolism*, 27(2 Pt 2), 201-208. doi: MDOI-DM-04-2001-27-2-1262-3636-101019-ART4
359. Raei, M., Ghasemi, M., Hushmandi, K., Shirmohammadi-Khoram, N., Omolbanin Seyedrezaei, S., Rostami, H., & Vahedian-Azimi, A. (2022). Effectiveness of family-centered empowerment model on psychological improvement of patients with myocardial infarction: a Bayesian multivariate approach. *Frontiers in Public Health*, 10, 878259.
360. Rastogi, D., Fraser, S., Oh, J., Huber, A. M., Schulman, Y., Bhagtani, R. H., . . . Macian, F. (2015). Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191(2), 149-160. doi: 10.1164/rccm.201409-1587OC

361. Reczkowski, R. S., & Ash, D. E. (1994). Rat liver arginase: Kinetic mechanism, alternate substrates, and inhibitors. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 312(1), 31-37. doi: S0003-9861(84)71276-8
362. Reeb, S. G., & Mrosovsky, N. (1989). Effects of induced wheel running on the circadian activity rhythms of syrian hamsters: Entrainment and phase response curve. *Journal of Biological Rhythms*, 4(1), 39-48. doi: 10.1177/074873048900400103
363. Renna, M. E., Quintero, J. M., Fresco, D. M., & Mennin, D. S. (2017). Emotion regulation therapy: A mechanism-targeted treatment for disorders of distress. *Frontiers in Psychology*, 8, 98. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00098
364. Ricciardolo, F. L., Nijkamp, F. P., & Folkerts, G. (2006). Nitric oxide synthase (NOS) as therapeutic target for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Current Drug Targets*, 7(6), 721-735.
365. Riccioni, G., Bucciarelli, V., Verini, M., Consilvio, N. P., Gallina, S., Martini, F., . . . Bucciarelli, T. (2012). ADMA, SDMA, L-arginine and nitric oxide in allergic pediatric bronchial asthma. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 26(3), 561-566. doi: 27
366. Richardson, C. E., Gradisar, M., Short, M. A., & Lang, C. (2017). Can exercise regulate the circadian system of adolescents? novel implications for the treatment of delayed sleep-wake phase disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 34, 122-129. doi: S1087-0792(16)30062-4
367. Riley, L. A., & Esser, K. A. (2017). The role of the molecular clock in skeletal muscle and what it is teaching us about muscle-bone crosstalk. *Current Osteoporosis Reports*, 15(3), 222-230. doi: 10.1007/s11914-017-0363-2
368. Ritz, T., & Trueba, A. F. (2014). Airway nitric oxide and psychological processes in asthma and health: A review. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 112(4), 302-308. doi: 10.1016/j.anai.2013.11.022
369. Robinson, M. J., Burghardt, P. R., Patterson, C. M., Nobile, C. W., Akil, H., Watson, S. J., . . . Ferrario, C. R. (2015). Individual differences in cue-induced motivation and striatal systems in rats susceptible to diet-induced obesity. *Neuropsychopharmacology*, 40(9), 2113-2123.
370. Roca-Rivada, A., Castela, C., Senin, L. L., Landrove, M. O., Baltar, J., Belen Crujeiras, A., . . . Pardo, M. (2013). FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS One*, 8(4), e60563. doi: 10.1371/journal.pone.0060563
371. Roenneberg, T., & Merrow, M. (2016). The circadian clock and human health. *Current Biology : CB*, 26(10), R432-43. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.011

372. Rossi, A., Mikail, N., Bengs, S., Haider, A., Treyer, V., Buechel, R. R., ... & Gebhard, C. (2022). Heart–brain interactions in cardiac and brain diseases: why sex matters. *European heart journal*, 43(39), 3971-3980.
373. Ruiz-Tejada, A.; Neisewander, J.; Katsanos, C.S. Regulation of Voluntary Physical Activity Behavior: A Review of Evidence Involving Dopaminergic Pathways in the Brain. *Brain Sci* 2022, 12, 333. doi: 10.3390/brainsci12030333
374. Ruzsics, I., Nagy, L., Keki, S., Sarosi, V., Illes, B., Illes, Z., . . . Molnar, T. (2016). L-arginine pathway in COPD patients with acute exacerbation: A new potential biomarker. *COPD*, 13(2), 139-145. doi: 10.3109/15412555.2015.1045973
375. Ryan, S. M., & Nolan, Y. M. (2016). Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: Can exercise compensate? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 61, 121-131. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.12.004
376. Sadee, W., Wang, D., Hartmann, K., & Toland, A. E. (2023). Pharmacogenomics: driving personalized medicine. *Pharmacological reviews*, 75(4), 789-814.
377. Sadri, P., & Lutt, W. W. (1999). Blockade of hepatic nitric oxide synthase causes insulin resistance. *The American Journal of Physiology*, 277(1 Pt 1), G101-8.
378. Saini, K.; Sharma, S.; Khan, Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM - hype or hope? an analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci* 2023, 10, 1130625. doi: 10.3389/fmolb.2023.1130625
379. Saleh, D., Ernst, P., Lim, S., Barnes, P. J., & Giaid, A. (1998). Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: Effect of inhaled glucocorticoid. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 12(11), 929-937.
380. Sankaralingam, S., Xu, H., & Davidge, S. T. (2010). Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia. *Cardiovascular Research*, 85(1), 194-203. doi: 10.1093/cvr/cvp277
381. Saper, C. B., Chou, T. C., & Elmquist, J. K. (2002). The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, 36(2), 199-211. doi: S0896627302009698
382. Satoh, A., Imai, S. I., & Guarente, L. (2017). The brain, sirtuins, and ageing. *Nature Reviews.Neuroscience*, 18(6), 362-374. doi: 10.1038/nrn.2017.42
383. Schiaffino, S., Blaauw, B., & Dyar, K. A. (2016). The functional significance of the skeletal muscle clock: Lessons from Bmal1 knockout models. *Skeletal Muscle*, 6, 33-016-0107-5. eCollection 2016. doi: 10.1186/s13395-016-0107-5

384. Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 203-210. doi: S0166-2236(07)00068-9
385. Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997a). A neural substrate of prediction and reward. *Science (New York, N.Y.)*, 275(5306), 1593-1599.
386. Schulze, F., Lenzen, H., Hanefeld, C., Bartling, A., Osterziel, K. J., Goudeva, L., . . . Boger, R. H. (2006). Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: Results from the multicenter coronary artery risk determination investigating the influence of ADMA concentration (CARDIAC) study. *American Heart Journal*, 152(3), 493.e1-493.e8. doi: S0002-8703(06)00551-5
387. Scott, J. A., Duongh, M., Young, A. W., Subbarao, P., Gauvreau, G. M., & Grasemann, H. (2014). Asymmetric dimethylarginine in chronic obstructive pulmonary disease (ADMA in COPD). *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6062-6071. doi: 10.3390/ijms15046062
388. Seale, P., Bjork, B., Yang, W., Kajimura, S., Chin, S., Kuang, S., . . . Spiegelman, B. M. (2008). PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, 454(7207), 961-967. doi: 10.1038/nature07182
389. Seeley, R. J., & Berridge, K. C. (2015). The hunger games. *Cell*, 160(5), 805-806. doi: S0092-8674(15)00194-4
390. Selroos, O., Kupczyk, M., Kuna, P., Lacwik, P., Bousquet, J., Brennan, D., . . . Haahtela, T. (2015). National and regional asthma programmes in europe. *European Respiratory Review : An Official Journal of the European Respiratory Society*, 24(137), 474-483. doi: 10.1183/16000617.00008114
391. Serchov, T., & Heumann, R. (2006). Constitutive activation of ras in neurons: Implications for the regulation of the mammalian circadian clock. *Chronobiology International*, 23(1-2), 191-200. doi: VH42415W30X58110
392. Shavitt, R. G., Gentil, V., & Mandetta, R. (1992). The association of panic/agoraphobia and asthma. contributing factors and clinical implications. *General Hospital Psychiatry*, 14(6), 420-423. doi: 0163-8343(92)90010-8
393. Shen, Q., Mikkelsen, D. H., Luitva, L. B., Song, H., Kasela, S., Aspelund, T., ... & Valdimarsdóttir, U. (2023). Psychiatric disorders and subsequent risk of cardiovascular disease: a longitudinal matched cohort study across three countries. *EClinicalMedicine*, 61.
394. Simmons, J. M., & Richmond, B. J. (2008). Dynamic changes in representations of preceding and upcoming reward in monkey orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(1), 93-103. doi: bhm034

395. Simmons, W. W., Closs, E. I., Cunningham, J. M., Smith, T. W., & Kelly, R. A. (1996). Cytokines and insulin induce cationic amino acid transporter (CAT) expression in cardiac myocytes. regulation of L-arginine transport and no production by CAT-1, CAT-2A, and CAT-2B. *The Journal of Biological Chemistry*, 271(20), 11694-11702.
396. Siroen, M. P., van der Sijp, J. R., Teerlink, T., van Schaik, C., Nijveldt, R. J., & van Leeuwen, P. A. (2005). The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethylarginine. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 41(3), 559-565. doi: 10.1002/hep.20579
397. Sitzer, M., Foerch, C., Neumann-Haefelin, T., Steinmetz, H., Misselwitz, B., Kugler, C., & Back, T. (2004). Transient ischaemic attack preceding anterior circulation infarction is independently associated with favourable outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(4), 659-660.
398. Smith, N.K.; Grueter B.A. Hunger-driven adaptive prioritization of behavior. *FEBS J* 2022, 289, 922-936. doi: 10.1111/febs.15791
399. Soderpalm, B., & Ericson, M. (2013). Neurocircuitry involved in the development of alcohol addiction: The dopamine system and its access points. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 13, 127-161. doi: 10.1007/7854_2011_170
400. Son, G. H., Chung, S., Choe, H. K., Kim, H. D., Baik, S. M., Lee, H., . . . Kim, K. (2008). Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(52), 20970-20975. doi: 10.1073/pnas.0806962106
401. Steinberg, H. O., & Baron, A. D. (1997). Insulin-dependent diabetes mellitus and nitrovasodilation. important and complex interactions. *Circulation*, 95(3), 560-561.
402. Steinberg, H. O., Chaker, H., Leaming, R., Johnson, A., Brechtel, G., & Baron, A. D. (1996). Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. implications for the syndrome of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 97(11), 2601-2610. doi: 10.1172/JCI118709
403. Steiner, J. L., Murphy, E. A., McClellan, J. L., Carmichael, M. D., & Davis, J. M. (2011). Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 111(4), 1066-1071. doi: 10.1152/jappphysiol.00343.2011
404. Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R, ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/ American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2001; 17: 302-12.

405. Stoll, P., Wuertemberger, U., Bratke, K., Zingler, C., Virchow, J. C., & Lommatzsch, M. (2012). Stage-dependent association of BDNF and TGF-beta1 with lung function in stable COPD. *Respiratory Research*, 13, 116-9921-13-116. doi: 10.1186/1465-9921-13-116
406. Stuhlinger, M. C., Abbasi, F., Chu, J. W., Lamendola, C., McLaughlin, T. L., Cooke, J. P., . . . Tsao, P. S. (2002). Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Jama*, 287(11), 1420-1426. doi: jci10069
407. Stuhlinger, M. C., Oka, R. K., Graf, E. E., Schmolzer, I., Upson, B. M., Kapoor, O., . . . Cooke, J. P. (2003). Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*, 108(8), 933-938. doi: 10.1161/01.CIR.0000085067.55901.89
408. Sturton, G., Persson, C., & Barnes, P. J. (2008). Small airways: An important but neglected target in the treatment of obstructive airway diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(7), 340-345. doi: 10.1016/j.tips.2008.04.003
409. Suzuki, M., Shinozaki, K., Kanazawa, A., Hara, Y., Hattori, Y., Tsushima, M., & Harano, Y. (1996). Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickening. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 28(4), 593-598.
410. Suzuki, M., Takamisawa, I., Suzuki, K., Hiuge, A., Horio, T., Yoshimasa, Y., & Harano, Y. (2004). Close association of endothelial dysfunction with insulin resistance and carotid wall thickening in hypertension. *American Journal of Hypertension*, 17(3), 228-232. doi: 10.1016/j.amjhyper.2003.11.013
411. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008;63:1046-51. doi: 10.1136/thx.2008.098483
412. Tadayonnejad, R.; Majid, D.A.; Tsolaki, E.; Rane, R.; Wang, H.; Moody, T.D.; Pauli, W.M.; Pouratian, N.; Bari, A.A.; Murray, S.B.; O'Doherty, J.P.; Feusner, J.D. Mesolimbic Neurobehavioral Mechanisms of Reward Motivation in Anorexia Nervosa: A Multimodal Imaging Study. *Front Psychiatry* 2022, 13, 806327. doi: 10.3389/fpsy.2022.806327
413. Tagawa, T., Urabe, Y., Kimura, Y., Suzuki, S., Ono, H., & Takeda, K. (2004). Long-term treatment with probucol improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 27(5), 311-318.
414. Tahara, Y., & Shibata, S. (2018). Entrainment of the mouse circadian clock: Effects of stress, exercise, and nutrition. *Free Radical Biology & Medicine*, 119, 129-138. doi: S0891-5849(17)31278-9

415. Tahara, Y., Aoyama, S., & Shibata, S. (2017). The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *The Journal of Physiological Sciences : JPS*, 67(1), 1-10. doi: 10.1007/s12576-016-0450-7
416. Tajti, G. (2017). A légúti áramlási ellenállás és a szérum aszimmetrikus dimetilarginin szint kapcsolata krónikus légúti gyulladással járó kórképekben. Egyetemi Doktori (PhD) értekezés, elérhető: dea.lib.unideb.hu
417. Tanner J, Tyndale RF. Variation in CYP2A6 activity and personalized medicine. *JPM*. 2017;7(4). doi: 10.3390/jpm7040018
418. Tanni, S. E., Zamuner, A. T., Coelho, L. S., Vale, S. A., Godoy, I., & Paiva, S. A. (2015). Are metabolic syndrome and its components associated with 5-year mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients? *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 13(1), 52-54. doi: 10.1089/met.2014.0100
419. ten Thoren, C., & Petermann, F. (2000). Reviewing asthma and anxiety. *Respiratory Medicine*, 94(5), 409-415. doi: S0954-6111(99)90757-6
420. Thomassen, L., Brainin, M., Demarin, V., Grond, M., Toni, D., Venables, G. S., & EFNS Task Force on Acute Neurological Stroke Care. (2003). Acute stroke treatment in europe: A questionnaire-based survey on behalf of the EFNS task force on acute neurological stroke care. *European Journal of Neurology*, 10(3), 199-204. doi: 577
421. Tiwari AK, Zai CC, Sajeev G, Arenovich T, Müller DJ, Kennedy JL. Analysis of 34 candidate genes in bupropion and placebo remission. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2013;16(4):771-781. doi: 10.1017/S1461145712000843
422. To, T., Stanojevic, S., Moores, G., Gershon, A. S., Bateman, E. D., Cruz, A. A., & Boulet, L. P. (2012). Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, 12, 204-2458-12-204. doi: 10.1186/1471-2458-12-204
423. Ton TGN, Rossing MA, Bowen DJ, Srinouanprachan S, Wicklund K, Farin FM. Genetic polymorphisms in dopamine-related genes and smoking cessation in women: A prospective cohort study. *Behavioral and Brain Functions*. 2007;3(1):22. doi: 10.1186/1744-9081-3-22
424. Toni, D., Chamorro, A., Kaste, M., Lees, K., Wahlgren, N. G., Hacke, W., . . . EUSI Writing Committee. (2004). Acute treatment of ischaemic stroke. european stroke initiative. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 17 Suppl 2, 30-46. doi: 10.1159/000074818
425. Tonnesen P. Smoking cessation and COPD. *European respiratory review*. 2013; 22(127): 37-43. doi: 10.1183/09059180.00007212

426. Topalovic M, Derom E, Osadnik CR, Troosters T, Decramer M, Janssens W. Airways resistance and specific conductance for the diagnosis of obstructive airways diseases. *Respiratory research* 2015; 16: 1.
427. Torrisi, S.A.; Leggio, G.M.; Drago, F.; Salomone, S. Therapeutic Challenges of Post-traumatic Stress Disorder: Focus on the Dopaminergic System. *Front Pharmacol* 2019, 10, 404. doi: 10.3389/fphar.2019.00404
428. Tosini, G., & Menaker, M. (1996). Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science* (New York, N.Y.), 272(5260), 419-421.
429. Tran, C. T., Leiper, J. M., & Vallance, P. (2003). The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atherosclerosis.Supplements*, 4(4), 33-40. doi: S1567-5688(03)90141-3
430. Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., & Zald, D. H. (2013). Perceived stress predicts altered reward and loss feedback processing in medial prefrontal cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 180. doi: 10.3389/fnhum.2013.00180
431. Tremblay, L., & Schultz, W. (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature*, 398(6729), 704-708. doi: 10.1038/19525
432. Tsikas, D., Sandmann, J., Savva, A., Luessen, P., Boger, R. H., Gutzki, F. M., . . . Frolich, J. C. (2000). Assessment of nitric oxide synthase activity in vitro and in vivo by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography.B, Biomedical Sciences and Applications*, 742(1), 143-153.
433. Tyagi, N., Sedoris, K. C., Steed, M., Ovechkin, A. V., Moshal, K. S., & Tyagi, S. C. (2005). Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. *American Journal of Physiology.Heart and Circulatory Physiology*, 289(6), H2649-56. doi: 00548.2005
434. Uchmanowicz, I., Jankowska-Polanska, B., Motowidlo, U., Uchmanowicz, B., & Chabowski, M. (2016). Assessment of illness acceptance by patients with COPD and the prevalence of depression and anxiety in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11, 963-970. doi: 10.2147/COPD.S102754
435. Ueda, S., Kato, S., Matsuoka, H., Kimoto, M., Okuda, S., Morimatsu, M., & Imaizumi, T. (2003). Regulation of cytokine-induced nitric oxide synthesis by asymmetric dimethylarginine: Role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation Research*, 92(2), 226-233.
436. United Nations. (2022). Noncommunicable diseases: progress monitor 2022. World Health Organization. Available online: <https://iris.who.int/handle/10665/353048> (accessed on 25 July, 2024)

437. Usmani, O. S. (2015). Small-airway disease in asthma: Pharmacological considerations. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 21(1), 55-67. doi: 10.1097/MCP.0000000000000115
438. Valenzuela, F. J., Vera, J., Venegas, C., Munoz, S., Oyarce, S., Munoz, K., & Lagunas, C. (2016). Evidences of polymorphism associated with circadian system and risk of pathologies: A review of the literature. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 2746909. doi: 10.1155/2016/2746909
439. Valkonen, V. P., Paiva, H., Salonen, J. T., Lakka, T. A., Lehtimäki, T., Laakso, J., & Laaksonen, R. (2001). Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* (London, England), 358(9299), 2127-2128. doi: S0140-6736(01)07184-7
440. Vallance, P., Leone, A., Calver, A., Collier, J., & Moncada, S. (1992). Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* (London, England), 339(8793), 572-575. doi: 0140-6736(92)90865-Z
441. van Manen, J. G., Bindels, P. J., Dekker, F. W., IJzermans, C. J., van der Zee, J. S., & Schade, E. (2002). Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*, 57(5), 412-416.
442. Vanunu, O.; Magger, O.; Ruppın, E.; Shlomi, T.; Sharan, R. Associating genes and protein complexes with disease via network propagation. *PLoS Comput Biol* 2010, 6, e1000641. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000641
443. Vargas-Perez, H., Ting-A Kee, R., Walton, C. H., Hansen, D. M., Razavi, R., Clarke, L., . . . van der Kooy, D. (2009). Ventral tegmental area BDNF induces an opiate-dependent-like reward state in naïve rats. *Science* (New York, N.Y.), 324(5935), 1732-1734. doi: 10.1126/science.1168501
444. Vaynman, S., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *The European Journal of Neuroscience*, 20(10), 2580-2590. doi: EJN3720
445. Verwey, M., Dhir, S., & Amir, S. (2016). Circadian influences on dopamine circuits of the brain: Regulation of striatal rhythms of clock gene expression and implications for psychopathology and disease. *F1000Research*, 5, 10.12688/f1000research.9180.1. eCollection 2016. doi: 10.12688/f1000research.9180.1
446. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP

447. Vestbo, J., Hurd, S. S., & Rodriguez-Roisin, R. (2012). The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD)–why and what? *The Clinical Respiratory Journal*, 6(4), 208-214.
448. Vogelmeier, C. (2017). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD, 2017 report).
449. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X
450. Vyas, M. V., Garg, A. X., Iansavichus, A. V., Costella, J., Donner, A., Laugsand, L. E., . . . Hackam, D. G. (2012). Shift work and vascular events: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345, e4800. doi: 10.1136/bmj.e4800
451. Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27(6), 1487-1495. doi: 27/6/1487
452. Wang, J., Sim, A. S., Wang, X. L., Salonikas, C., Naidoo, D., & Wilcken, D. E. (2006). Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atherosclerosis*, 184(2), 383-388. doi: S0021-9150(05)00309-6
453. Wang, N., Qiao, D., Tong, W., Zhang, F., Ju, Z., Xu, T., . . . Zhang, Y. (2009). Admission blood glucose and in-hospital clinical outcome among patients with acute stroke in inner mongolia, china. *Clinical and Investigative Medicine.Medecine Clinique Et Experimentale*, 32(2), E151-7.
454. Wang, P. W., Liou, C. W., Wang, S. T., Eng, H. L., Liu, R. T., Tung, S. C., . . . Reaven, G. M. (2002). Relative impact of low-density lipoprotein-cholesterol concentration and insulin resistance on carotid wall thickening in nondiabetic, normotensive volunteers. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 51(2), 255-259. doi: S0026049502354350
455. Wanger J, Clausen J, Coates A, Pedersen O, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, Van Der Grinten C. Standardisation of the measurement of lung volumes. *European Respiratory Journal* 2005; 26: 511.
456. Watarai, T., Yamasaki, Y., Ikeda, M., Kubota, M., Kodama, M., Tsujino, T., . . . Hori, M. (1999). Insulin resistance contributes to carotid arterial wall thickness in patients with non-insulin-dependent-diabetes mellitus. *Endocrine Journal*, 46(5), 629-638.
457. Wegener, S., Gottschalk, B., Jovanovic, V., Knab, R., Fiebach, J. B., Schellinger, P. D., . . . MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke. (2004). Transient ischemic attacks before ischemic stroke: Preconditioning the human brain? A

multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke*, 35(3), 616-621. doi: 10.1161/01.STR.0000115767.17923.6A

458. Wegner, M., Helmich, I., Machado, S., Nardi, A. E., Arias-Carrion, O., & Budde, H. (2014). Effects of exercise on anxiety and depression disorders: Review of meta- analyses and neurobiological mechanisms. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 13(6), 1002-1014. doi: CNSNDDT-EPUB-60918

459. Weih, M., Kallenberg, K., Bergk, A., Dirnagl, U., Harms, L., Wernecke, K. D., & Einhaupl, K. M. (1999). Attenuated stroke severity after prodromal TIA: A role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke*, 30(9), 1851-1854.

460. Weinshilboum RM, Otterness DM, Szumlanski CL. Methylation pharmacogenetics: Catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1999;39(1):19-52. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.39.1.19

461. Welling, J. B., Hartman, J. E., Ten Hacken, N. H., Klooster, K., & Slebos, D. J. (2015). The minimal important difference for the st george's respiratory questionnaire in patients with severe COPD. *The European Respiratory Journal*, 46(6), 1598-1604. doi: 10.1183/13993003.00535-2015

462. Wells, S. M., & Holian, A. (2007). Asymmetric dimethylarginine induces oxidative and nitrosative stress in murine lung epithelial cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 36(5), 520-528. doi: 2006-0302SM

463. Wells, S. M., Buford, M. C., Migliaccio, C. T., & Holian, A. (2009). Elevated asymmetric dimethylarginine alters lung function and induces collagen deposition in mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 40(2), 179-188. doi: 10.1165/rcmb.2008-0148OC

464. Welsh, D. K., Takahashi, J. S., & Kay, S. A. (2010). Suprachiasmatic nucleus: Cell autonomy and network properties. *Annual Review of Physiology*, 72, 551-577. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919

465. WHO. (1989). *Stroke--1989. recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. report of the WHO task force on stroke and other cerebrovascular disorders*. *Stroke*, 20(10), 1407-1431.

466. WHO. (2017). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates*. (No. CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Geneva: World Health Organization.

467. Widder B, Reutern GM, Neuerburg-Heusler D. Morphologische und dopplersonographische Kriterien zur Bestimmung von Stenosierungsgraden an der A. carotis interna. *Ultraschall Med* 1986; 7: 70–75.

468. Wilcox, J. N., Subramanian, R. R., Sundell, C. L., Tracey, W. R., Pollock, J. S., Harrison, D. G., & Marsden, P. A. (1997). Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17(11), 2479-2488.
469. Wilson, R. C., Takahashi, Y. K., Schoenbaum, G., & Niv, Y. (2014). Orbitofrontal cortex as a cognitive map of task space. *Neuron*, 81(2), 267-279. doi: 10.1016/j.neuron.2013.11.005
470. Windgassen, E. B., Funtowicz, L., Lunsford, T. N., Harris, L. A., & Mulvagh, S. L. (2011). C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: An update for clinicians. *Postgraduate Medicine*, 123(1), 114-119. doi: 10.3810/pgm.2011.01.2252
471. Wohlin, M., Sundstrom, J., Arnlov, J., Andren, B., Zethelius, B., & Lind, L. (2003). Impaired insulin sensitivity is an independent predictor of common carotid intima-media thickness in a population sample of elderly men. *Atherosclerosis*, 170(1), 181-185. doi: S0021-9150(03)00283-1
472. Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannnis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., . . . Spiegelman, B. M. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1alpha/FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*, 18(5), 649-659. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008
473. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-376. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016
474. Wu, J., Bostrom, P., Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A. H., . . . Spiegelman, B. M. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150(2), 366-376. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016
475. Xu, B. (2013). BDNF (I)rising from exercise. *Cell Metabolism*, 18(5), 612-614. doi: 10.1016/j.cmet.2013.10.008
476. Yamanaka, Y., Hashimoto, S., Masubuchi, S., Natsubori, A., Nishide, S. Y., Honma, S., & Honma, K. (2014). Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *American Journal of Physiology.Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 307(5), R546-57. doi: 10.1152/ajpregu.00087.2014
477. Yamanaka, Y., Hashimoto, S., Tanahashi, Y., Nishide, S. Y., Honma, S., & Honma, K. (2010). Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. *American Journal of Physiology.Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298(3), R681-91. doi: 10.1152/ajpregu.00345.2009

478. Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., Hida, A., Takahashi, R., Ueda, M., . . . Tei, H. (2000). Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science (New York, N.Y.)*, 288(5466), 682-685. doi: 8481
479. Yan, Q. S., Feng, M. J., & Yan, S. E. (2005). Different expression of brain-derived neurotrophic factor in the nucleus accumbens of alcohol-preferring (P) and -nonpreferring (NP) rats. *Brain Research*, 1035(2), 215-218. doi: S0006-8993(04)01979-1
480. Yanai, M., Sekizawa, K., Ohnui, T., Sasaki, H., & Takishima, T. (1992). Site of airway obstruction in pulmonary disease: Direct measurement of intrabronchial pressure. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 72(3), 1016-1023. doi: 10.1152/jappl.1992.72.3.1016
481. Yao, J.; Fan, S.; Shi, X.; Gong, X.; Zhao, J.; Fan, G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers on insulin sensitivity in hypertensive patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2021, 16, e0253492. doi: 10.1371/journal.pone.0253492
482. Yong, M., & Kaste, M. (2008). Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke*, 39(10), 2749-2755. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.514307
483. Yoo, J. H., & Lee, S. C. (2001). Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis*, 158(2), 425-430. doi: S0021-9150(01)00444-0
484. Yoon, J. H., Kim, J., Song, P., Lee, T. G., Suh, P. G., & Ryu, S. H. (2012). Secretomics for skeletal muscle cells: A discovery of novel regulators? *Advances in Biological Regulation*, 52(2), 340-350. doi: 10.1016/j.jbior.2012.03.001
485. Yu, Y. H., Vasselli, J. R., Zhang, Y., Mechanick, J. I., Korner, J., & Peterli, R. (2015). Metabolic vs. hedonic obesity: A conceptual distinction and its clinical implications. *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(3), 234-247. doi: 10.1111/obr.12246
486. Zakrzewicz, D., & Eickelberg, O. (2009). From arginine methylation to ADMA: A novel mechanism with therapeutic potential in chronic lung diseases. *BMC Pulmonary Medicine*, 9, 5-2466-9-5. doi: 10.1186/1471-2466-9-5
487. Zhang, W., Chang, L., Zhang, C., Zhang, R., Li, Z., Chai, B., . . . Mulholland, M. (2015a). Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 29(2), 121-127. doi: 10.1007/s10557-015-6580-y

488. Zhang, W., Chang, L., Zhang, C., Zhang, R., Li, Z., Chai, B., . . . Mulholland, M. (2015b). Irisin: A myokine with locomotor activity. *Neuroscience Letters*, 595, 7-11. doi: 10.1016/j.neulet.2015.03.069
489. Zhang, Y., Li, R., Meng, Y., Li, S., Donelan, W., Zhao, Y., . . . Tang, D. (2014). Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 63(2), 514-525. doi: 10.2337/db13-1106
490. Zhou X, Nonnemaker J, Sherrill B, Gilsenan AW, Coste F, West R. Attempts to quit smoking and relapse: Factors associated with success or failure from the ATTEMPT cohort study. *Addictive behaviors*. 2008;34(4):365-373. doi: 10.1016/j.addbeh.2008.11.013
491. Zielińska-Danch W, Wardas W, Sobczak A, Szołtysek-Bołdys I. Estimation of urinary cotinine cut-off points distinguishing non-smokers, passive and active smokers. *Biomarkers*. 2007;12(5):484-496. doi: 10.1080/13547500701421341
492. Zoccali, C. (2002). Endothelial damage, asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Blood Purification*, 20(5), 469-472. doi: bpu20469
493. Zoccali, C., Benedetto, F. A., Maas, R., Mallamaci, F., Tripepi, G., Malatino, L. S., . . . CREED Investigators. (2002). Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 13(2), 490-496.
494. Zoccali, C., Bode-Boger, S., Mallamaci, F., Benedetto, F., Tripepi, G., Malatino, L., . . . Boger, R. (2001). Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study. *Lancet (London, England)*, 358(9299), 2113-2117. doi: S0140673601072178
495. Zsuga J, Torok J, Magyar MT, et al. Dimethylarginines at the crossroad of insulin resistance and atherosclerosis. *Metabolism*. 2007;56(3):394–9.
496. Zsuga, J.; Biro, K.; Papp, C.; Tajti, G.; Gesztelyi, R. The "proactive" model of learning: Integrative framework for model-free and model-based reinforcement learning utilizing the associative learning-based proactive brain concept. *Behav Neurosci* 2016a, 130, 6-18. doi: 10.1037/bne0000116
497. Zsuga, J.; Biro, K.; Tajti, G.; Szilasi, M.E.; Papp, C.; Juhasz, B.; Gesztelyi, R. 'Proactive' use of cue-context congruence for building reinforcement learning's reward function. *BMC Neurosci* 2016b, 17, 70. doi: 10.1186/s12868-016-0302-7
498. Zsuga, J.; Tajti, G.; Papp, C.; Juhasz, B.; Gesztelyi, R. FNDC5/irisin, a molecular target for boosting reward-related learning and motivation. *Med Hypotheses* 2016c, 90, 23-8. doi: 10.1016/j.mehy.2016.02.020

13. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni valamennyi társszerzőnek az együttműködésüket, nevük az irodalomjegyzékben szerepel, ezért külön nem sorolom fel őket.

Néhány tanárom, kollégám emberi és szakmai támogatása végigkísérte pályafutásomat. Köszönöm Dr. Csiba László bátorítását és tanácsait. Köszönettel tartozom Dr. Bereczki Dánielnek munkám támogatásáért.

Köszönöm PhD hallgatóimnak a kitartást és a közös munkát.

Köszönöm a Magyar Tudományos Akadémia, hogy a „Gyermekek nevelő kutatók” ösztöndíjjal támogatta a doktori cím iránti pályázatom elkészítését.

Köszönök a férjemnek, a gyermekeimnek, a szüleimnek, a húgomnak – mindent.