

37. OTDK Biológia Szekció

**Az emberi metabolom és betegségek kapcsolatának vizsgálata
a UK Biobank adatsor segítségével**

Magyary István Gellért

Biológia Bsc hallgató

Bsc III. évfolyam

Témavezetők:

Dr. Papp Balázs (csoportvezető/ tudományos főmunkatárs) és

Dr. Szappanos Balázs (tudományos munkatárs), SZBK Biokémia Intézet

Belső konzulens:

Dr. Huliák Ildikó, adjunktus, SZTE TTIK Biokémiai és Molekuláris
Biológiai Tsz.

SZTE, TTIK

HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont

Szeged, 2024

Tartalom

Tartalmi összefoglaló	3
Bevezetés	5
Epidemiológiai tanulmányok biobankok segítségével	5
Biomarkerek szerepe az orvoslásban	5
Modellezési lehetőségek.....	6
Nemlineáris kapcsolatok és szerepük a biomarker kutatásban	7
Célkitűzés.....	8
Módszerek és eszközök.....	9
UK Biobank kohorsz	9
NMR alapú plazma biomarker profilok	9
Betegség végpont definíciók	10
Biomarker-betegség asszociáció analízis	11
Eredmények	12
Diskusszió	17
Irodalom	20
Függelék.....	23

Tartalmi összefoglaló

Az orvostudomány fontos eszközei a biomarkerek, amelyeket betegségek diagnosztizálására és előrejelzésére használnak (Strimbu and Tavel, 2010) (Mayeux, 2004). Az emberekben könnyen mérhető biomarker a vérben lévő számos molekula, mint például metabolitok, lipidek, lipoproteinek és fehérjék (Poste, 2011). A nagy volumenű prospektív epidemiológiai tanulmányok lehetővé teszik a potenciális molekuláris biomarkerek és betegségek kapcsolatának szisztematikus vizsgálatát (Würtz *et al.*, 2017) (Julkunen *et al.*, 2023). Az elmúlt évek során a nagyszabású epidemiológiai tanulmányok és a nagy áteresztőképességű genetikai és omikai technikák hozzáférhetőbbé és megfizethetőbbé váltak, elősegítve nagy biobankok, például a UK Biobank létrehozását, amelyen kutatásunk alapul.

Az epidemiológiai kutatásokban széles körben elterjedt megközelítés, hogy az egyes betegségek kockázata és a biomarkerek szintje között lineáris kapcsolatot feltételeznek. (Abd ElHafeez *et al.*, 2021). Azonban a lineáris modellek használata nem helytálló, ha a kapcsolat alakja nem lineáris (McLernon *et al.*, 2023), például a magas és alacsony biomarker szintek egyaránt károsak. A biomarker és betegség kapcsolat vizsgálatánál kétféle kapcsolatról lehet beszélni, ha a páciensek már meglévő betegségének biomarkereit vizsgáljuk, ez esetben a betegség prevalenciájáról beszélünk, valamint lehet jövőbeli diagnózis biomarkereit vizsgálni, ez esetben a betegség incidenciájáról beszélünk. Számos nem lineáris biomarker – betegség kapcsolat korábban leírásra került, amelyek esetében mind az alacsony mind a magas biomarker szint magasabb betegség incidenciával vagy betegség prevalenciával van összefüggésben. Ilyen esetekben U-alakú összefüggésről beszélhetünk. U-alakú összefüggést mutattak ki például a nem-HDL koleszterin szint és kardiovaszkuláris halálozás között (Huang *et al.*, 2023), a triglicerid szint és a diabétesz kockázat között egy krónikus beteg férfi kohortban (Xie *et al.*, 2023), valamint a triglicerid-glükóz index és incidens pitvarfibrilláció között (Liu *et al.*, 2023).

Ebben a dolgozatban szisztematikusan, 75 metabolit és 30 betegség bevonásával összehasonlítottam a lineáris és nem lineáris modellezési módszereket a biomarker – betegség kapcsolatok leírásában. Eredményeink azt mutatták, hogy az esetek jelentős részében (50.5%) a biomarker szintek és a betegségkockázat közötti összefüggés nem lineáris. Ezen felül 2,49%-ban találtunk U-alakú összefüggést a biomarker-betegség

párok között. Eredményeink alapján tehát biomarker – betegség kapcsolat leírásakor olyan modellt érdemes használni, amely képes kezelni a nem lineáris összefüggéseket.

Bevezetés

Epidemiológiai tanulmányok biobankok segítségével

Manapság egyre elterjedtebbek a kutatók által hozzáférhető nagyszabású epidemiológiai tanulmányok (Thompson, 2009). Ezek utánkövetéses tanulmányok, amelyek során általában számos orvosi és biológiai szempontból fontos adatot lemérnek a résztvevőkön és azok betegséggel való összefüggését vizsgálják. A nagyobb tanulmányokat az omikai technológiák költségének csökkenése tette lehetővé, ezt jól szemlélteti a génszekvenálás területének a fejlődése. A génszekvenálás területén egy kitűzött cél a 100 dolláros genom, tehát egy teljes genom megszekvenálása 100 dollárért. Jelenleg 200 dollárnál tartunk (Eisenstein, 2023). Ezt érdemes összehasonlítani az első emberi genom szekvenálásának költségével, ami hozzávetőlegesen 3 milliárd dollár volt (Sboner *et al.*, 2011). Számos más területen a DNS-szekvenáláshoz hasonlóan csökkent a technológia ára, és ezzel párhuzamosan nőtt a minősége, használata egyszerűsödött (Harris, 2018). Hasonló fejlődésen ment át a metabolomika is, mely a metabolomot, azaz egy adott mintában lévő anyagcsere termékek összességét vizsgáló tudományág (Trivedi, Hollywood and Goodacre, 2017). Metabolomikában áttörést hozott például a nagy áteresztőképességű módszerek megjelenése, mely költség-hatékonyságával számos új metabolomikai felhasználást tett lehetővé (Würtl *et al.*, 2017). Ezeknek a trendeknek köszönhetően lehetővé vált sok - akár több százezer - résztvevős nagy adatbankok, úgynevezett biobankok létrehozása. Munkám ezeknek egyikén, a UK Biobank-on alapul, ami egy prospektív epidemiológiai adatbázis, félmillió angol résztvevővel.

A biobankok elérhetősége új lehetőségeket nyit a preventív orvoslásban, ahol nagy szerepet kap a biomarkerek, azaz biológiai állapotok vagy állapotváltozások mérhető jelzőinek használata, amelyek segítségével megelőzhetők, sikeresebben kezelhetők a betegségek. A metabolitok, azaz anyagcsere-termékek, sok betegségnek fontos biomarkerei.

Biomarkerek szerepe az orvoslásban

Az orvostudományban régóta fontos szerepet kap a biomarkerek használata (Strimbu and Tavel, 2010). Biomarkerek használhatóak betegség diagnózisra vagy predikcióra is (Mayeux, 2004). Emberben könnyen mérhető biomarkerek például a

vérben jelenlévő molekulák, mint számos metabolit, lipid, lipoprotein és fehérje (Poste, 2011).

Epidemiológiai szempontból a biomarkerek széleskörűen definiálhatók, bármilyen biológiai szerkezetet vagy folyamatot magukban foglalva (Schatzkin, Freedman and Schiffman, 1993). A biomarkerek egy fontosabb alcsoportját az másodlagos végpontok képezik, melyek köztes jelzői a betegségeknek.

Például egy másodlagos végpont lehet egy biokémiai elváltozás, amelyet egy környezeti hatás okoz, és amely betegséghez vezet. Az ilyen végpontok azonosítása egyszerűsítheti az epidemiológiai tanulmányokat, mivel ezeket a betegség kimeneteleinek helyettesítőjeként használhatják, így csökkentve a tanulmány időtartamát és költségeit.

Epidemiológiai vizsgálatokban biomarkerről beszélhetünk nem csak végpontként, de prediktorként is (Würtz *et al.*, 2017). Ilyenkor az adott biomarker betegséggel való összefüggését vizsgáljuk. Ezzel a módszerrel például új biomarkerek fedezhetőek fel, és egy lépése is lehet biomarker validációnak. A továbbiakban biomarker alatt a prediktorként kezelt biomarkert értem.

Modellezési lehetőségek

A biobankokban elérhető, egyre növekvő mennyiségű omikai adat, mint például vér metabolit szintek egyik felhasználása különböző betegségek kockázatának előrejelzése. Új biomarkerek felfedezésének bevett módszere a kapcsolat keresése a metabolit szintek és a betegségek bekövetkezésének kockázata között túlélési modellek használatával. Ezzel a módszerrel megtalálhatók azok a molekulák, amelyek esetében a magas vagy alacsony szint magasabb kockázatot jelent a vizsgált betegségre. Az utánkövetéses tanulmányokkal adott betegség vizsgálatánál adatot kapunk arról, hogy a tanulmányba belépés után mennyi idő elteltével diagnosztizálták a résztvevőknél a betegséget. Az ilyen jellegű adaton való modellezésre a túlélési modellek használata a legjobb (Rao and Schoenfeld, 2007). A túlélési modellek figyelembe veszik nem csak azt, hogy egy betegséget diagnosztizáltak-e, hanem a diagnózisig eltelt időt is. Ha egy résztvevőnél nincs diagnózis a megfigyelés alatt, a túlélési modell ezt az információt is felhasználja.

A betegség kockázat becslésére az egyik legelterjedtebb módszer a Cox proporcionális kockázati modell használata, ami egy többváltozós túlélési modell (Abd

ElHafeez *et al.*, 2021). Előnye, hogy félig parametrikus modell, lehetővé téve a kovariánsok túlélési időre gyakorolt hatásának robusztus elemzését anélkül, hogy erős parametrikus feltételezéseket kellene tenni (Zhang, 2017). A Cox-modellt gyakran használják túlélési elemzésekben, illetve betegségek kialakulásának előrejelzésére (McLernon *et al.*, 2023). A Cox-modell különösen hasznos, ha a kutatók több kockázati tényezőt szeretnének egyszerre vizsgálni, és ezeknek a tényezőknek az egyéni betegség kockázatra mért hatásait szeretnék külön-külön kiértékelni, az egyes prediktorok, például biomarker szintek hatásának izolálásával. Vizsgálni lehet, hogy egy adott biomarker koncentrációjának emelkedése milyen hatással van a betegség kockázatra, mellette figyelembe véve egyéb fontos tényezőket is, mint a páciens életkora vagy neme.

A Cox-modell előnye, hogy képes kezelni a cenzúrázott adatokat is. Egy adatpontot akkor nevezünk cenzúrázottnak, ha az adott résztvevő esetében a prediktált esemény nem következett be a megfigyelési idő alatt. Ez gyakori a klinikai kutatásokban, mivel nem minden résztvevőnél következik be az esemény a vizsgálati idő alatt. Ugyanakkor korlátai is vannak, például feltételezi, hogy a kockázati arányok időben állandóak, ami nem mindig igaz a valós biológiai folyamatokban.

Egy példa Cox túlélési modell használatára nagy volumenű adaton a Nightingale Health PLC, a UK Biobank metabolom adatait mérő cég egy tanulmánya, amely relatív házárdokat (HR, hazard ratio), azaz a beteg és nem beteg csoportok közötti házárd ráta arányait használta a különböző betegségek különböző biomarkerekhez kapcsolódó kockázatainak leírására (Julkunen *et al.*, 2023). A HR egy esemény bekövetkezésének, például egy betegség kialakulásának kockázatában történő változás a vizsgált változó, ebben az esetben a biomarker szint, egységnyi változásával összefüggésben. A Nightingale tanulmánya azt vizsgálta, hogy bizonyos biomarkerek hogyan jelzik előre a betegségek előfordulásának valószínűségét.

Nemlineáris kapcsolatok és szerepük a biomarker kutatásban

A nemlineáris kapcsolatok kritikus fontosságúak az epidemiológia és a biostatisztika területén, mivel számos kockázati tényező és egészségügyi kimenetel közötti összefüggés nem követ egyszerű lineáris mintázatot (Keroui *et al.*, 2022). Ezeket az összefüggéseket gyakran jobban lehet jellemezni olyan modellekkel, amelyek figyelembe veszik a görbületeket vagy küszöbértékeket, amelyeket a lineáris modellek nem tudnak figyelembe venni. Például bizonyos biomarkerek és betegségkockázatok,

mint a vérnyomás vagy a koleszterinszint közötti kapcsolat gyakran U-alakú vagy J-alakú görbéket mutat, ahol mind a magas, mind az alacsony szintek magas kockázattal járnak, míg a mérsékelt szintek a legalacsonyabb kockázattal társulnak (WANG *et al.*, 2023). Ez a komplexitás megköveteli nemlineáris modellek, például szegmentált lineáris modellek (Liu, Wu and Zidek, 1997), polinomiális regresszió (Ostertagová, 2012) vagy bonyolultabb nemlineáris hatást leíró modellek használatát (Motulsky and Ransnas, 1987) az egészségügyi kimenetek biomarker adatok alapján történő pontos leírásához és előrejelzéséhez. Ezek a modellek hatékonyabban képesek kezelni a biológiai adatok bonyolultságát, lehetővé téve a betegségkockázatok jobb megértését.

Számos epidemiológiai vizsgálat kimutatta, hogy a különböző kockázati tényezők és az egészségügyi kimenetek között U- vagy J-alakú kapcsolat áll fenn, amelyben mind a magas, mind az alacsony kockázati tényező szintek erősebben összefüggnek a kedvezőtlen kimenetekkel, mint a köztes szintek. Például a testsúly, a szisztolés vérnyomás és a szérum inzulinszint U-alakú kapcsolatot mutat a szív- és érrendszeri események kockázatával (Shah, Thabane and Gerstein, 2022). Az U-alakú összefüggések azt sugallják, hogy mind a túl magas, mind a túl alacsony értékek növelhetik a betegségek kockázatát, és ezeket az összefüggéseket gyakran figyelembe veszik a klinikai ajánlások kialakításakor.

Célkitűzés

Munkám célja a biomarker és betegség kapcsolatok alakjának szisztematikus vizsgálata a UK Biobank kohorszon. Szemléletesen fogom ábrázolni a vizsgált kapcsolatok alakját. Az analízis eredményeként számszerűsíteni fogom a nem-lineáris kapcsolatok gyakoriságát és az U-alakú kapcsolatok gyakoriságát, megvizsgálva a lineáris módszerek használatának helyénvalóságát.

Módszerek és eszközök

UK Biobank kohorsz

Jelen munkánkat a UK Biobank, egy átfogó egészségügyi adatbázis adatain végeztük. A UK Biobank genetikai, környezeti, életmódbeli tényezők és az emberi betegségek összetett kölcsönhatásainak feltárása céljából készült, betegség prevencióval a fókuszban. 2006 és 2010 között félmillió, 40-69 éves résztvevőt vizsgáltak. A vizsgálat az egészségügyi adatok széles skáláját öleli fel, beleértve genotípusos adatokat, kérdőívekből származó fenotípusos adatokat, fizikai méréseket, a mintavételeket (pl. vér) és az ezekből származó klinikai és omikai méréseket (pl. metabolom), a gyorsulásmérést, a multimodális képalkotást és az egész genomra kiterjedő genotipizálást, valamint a longitudinális egészségügyi eredménykövetést. Az adatsor 10 éves utánkövetési periódus összes orvosi diagnózisát tartalmazza, amit felhasználva modelleztük a betegségek kialakulásának kockázatát metabolit koncentráció alapján.

NMR alapú plazma biomarker profilok

Kutatásunk során NMR (nukleáris mágneses rezonancia) technológiával mért biomarker szinteket vizsgáltunk, azaz azt néztük, hogy egyes biomarker szintek mely betegségek kockázatának indikátorai lehetnek emberekben.

Közel 300 000 ember vér metabolom profilja volt elérhető a UK Biobank adatbázisban, ezeken végeztük a munkánkat. Első lépésként metabolikus egészség alapján kiszűrtük a nem egészséges résztvevőket. Az egészséges résztvevők kiválasztására átfogó, több egészségügyi tényezőn alapuló kiválasztási folyamatot alkalmaztunk. Olyan résztvevőket vontunk be, akik nem dohányoznak, akiknek a BMI-je 30 alatti, akik nem szednek vérnyomás- vagy koleszterincsökkentő gyógyszereket vagy inzulint, és akik metabolikusan egészségesek. A metabolikus egészséget (Zhou *et al.*, 2021) alapján definiáltuk, az alábbiak szerint hat kritériumot figyelembevéve: (1) a résztvevők vérnyomása 130/80 mmHg alatt volt, (2) alacsony volt a CRP, (3) a trigliceridek, (4) az LDL-koleszterin, (5) a HDL-koleszterin és (6) a HbA1c-szintjük normális. Ezen kívül kizártuk azokat a személyeket, akiknek bármilyen meglévő krónikus betegségük volt.

A biomarker - betegség összefüggéseket a 80000 metabolikusan egészséges résztvevőn végeztük el.

Az analízis során számos anyagszerep útvonulat képviselő metabolitot és egyéb biomarkert vizsgáltunk. Az analízisünkhöz használt biomarkerek 16 molekula csoportba tartoznak, ezek a koleszterin, trigliceridek, foszfolipidek, koleszterin észterek, szabad koleszterin, összlipid, egyéb lipidek, zsírsavak, apolipoproteinek, aminosavak, elágazó láncú aminosavak, aromás aminosavak, glikokízis metabolitjai, ketontestek, gyulladásos biomarkerek, lipoprotein alosztályok.

Betegség végpont definíciók

A betegség incidencia végpontokat a UK Hospital Episode Statistics (HES) adatbázisából definiáltuk, amely részletes információkat tartalmaz az NHS kórházakban kezelt betegek kórházi epizódjairól Angliában. Ez lehetővé teszi számunkra, hogy pontosan meghatározzuk a diagnózis időpontját és a betegség előzményeit.

Körülbelül 30 betegségcsoportot definiáltunk, amelyek közé elsősorban krónikus betegségek tartoznak (1. táblázat). A betegség diagnózisának idejét az ICD-10 (International Classification of Diseases) kódok alapján kérdeztük le a UK Biobank adatbázisából. Az ICD-10 egy nemzetközileg elfogadott rendszer, amely az egészségügyi állapotok és betegségek osztályozására szolgál. A betegségcsoportok használatának előnye az egyedi ICD-10 kóddal rendelkező betegségekkel szemben a nagyobb esetszám, mely fontos a modellezésnél.

Betegség	Diagnózis	Betegség	Diagnózis
Kardiovaszkuláris betegségek	10.18%	PAD (perifériás artériás betegség)	1.90%
Szürkehályog	8.93%	Szívelégtelenség	1.26%
Asztma	5.64%	2-es típusú diabétesz	1.16%
MACE (major cardiovasculáris esemény)	5.14%	Demencia	1.15%
Vesebetegség	4.62%	Agyi érkatasztrófa	1.11%
Összhalálozás	4.50%	Vénás trombózis	0.99%
CHD (koszorúér-betegség)	4.36%	Vastagbélrák	0.92%
Kamrafibrilláció	3.83%	Tüdőrák	0.71%
Bőrrák	3.64%	Melanóma	0.62%
Májbetegség	3.26%	Parkinson-kór	0.60%
COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	2.93%	AAA (abdominális aorta aneurizma)	0.38%
Mellrák	2.46%	Petefészekrák	0.31%
Glaukóma	2.11%	Nyelőcsőrák	0.22%
Prosztatarák	1.97%	Végbélrák	0.21%
		Gyomorrák	0.14%

1. táblázat: Betegségek megjelenésének aránya egészséges populációban a ~ 10 éves utánpótlásos periódus alatt.

Biomarker-betegség asszociáció analízis

A biomarker-betegség asszociációk elemzéséhez Cox proporcionális kockázati modellt alkalmaztunk. A prediktorok a biomarker értéke, a nem, az életkor, és az NMR mérési eszköz voltak a modellben. Az NMR mérési eszköz bevitelével figyelembe veszi a modellt, hogy a mintát a hétköznap melyik NMR készülékkel mérték. A modell kimeneti változójaként a betegség diagnózisáig eltelt időt használtuk. Az elemzéseket R statisztikai programnyelvben végeztük. A modellek illesztéséhez a “segmented” és “survival” R csomagokat használtuk (Fasola, Muggeo and Küchenhoff, 2018).

Az analízis első lépéseként a biomarker szinteket logaritmizáltuk. Ezt követően, először lineáris Cox modellt illesztettünk az egyes logaritmizált biomarker szintekre, a fenti segédváltozók használatával minden biomarker-betegség párra.

Ezután piecewise / szegmentált Cox modelleket illesztettünk a biomarker-betegség párokra. Ez azt jelenti, hogy a modellben a biomarker-betegség kapcsolatot egy tört vonal reprezentálja, a modell le tud írni nemlineáris kapcsolatot is. A töréspontot a modell illesztésére optimalizálva határoztuk meg mindegyik modellhez. A töréspontra számoltunk 95%-os konfidencia intervallumot.

Minden személyre a Cox modell kockázatot prediktál a személy biomarker szintjének és egyéb segédváltozóknak a figyelembevételével. E mellett a modell eredményeként relatív kockázatok (HR, hazard ratio) kapunk minden változóra, amely biomarker esetén a különböző szintek betegség kockázatra gyakorolt hatását méri. Lineáris modell esetén egy, szegmentált modell esetén két különböző relatív kockázatot kapunk egy biomarkerre egy adott modellből 95%-os konfidencia intervallummal, a szegmentált modell esetében az első a modell első szakaszának meredekségét, a második pedig a második szakasz meredekségét jellemzi. Ezzel jellemezhető a biomarker szint befolyása a betegség kockázatra a különböző koncentrációtartományokban.

A modellben a nemlineáris kapcsolatok azonosítására likelihood hányados próbát (LRT, likelihood ratio test) használtuk. A LRT segít megállapítani, hogy egy adott biomarker-betegség asszociáció esetén az egyszerűbb (lineáris) vagy a komplexebb (piecewise) modell magyarázza-e jobban a valós asszociációt. A szegmentált modell szignifikánsan jobb illeszkedése esetén megállapítjuk, hogy a kapcsolat nemlineáris. A

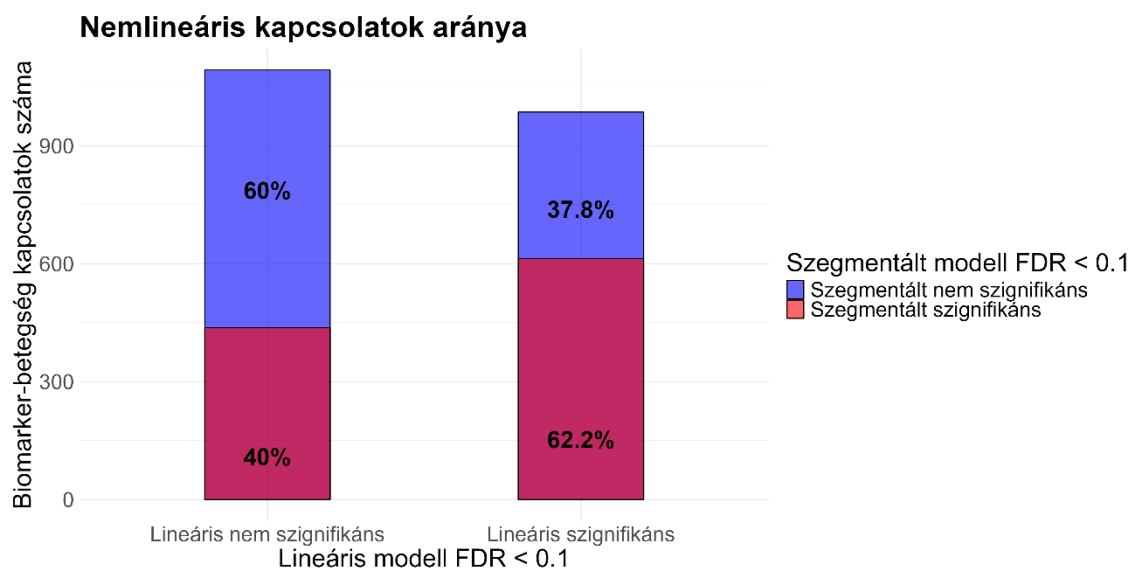
nemlinearitás teszteléséhez alkalmazott LRT-ből kapott p-értékekre a többszörös tesztelésből adódó fals pozitív eredmények megjelenésének elkerülésére hamis felfedezési arány (FDR) korrekciót alkalmaztunk.

A nemlineáris biomarker-betegség kapcsolatok esetében megvizsgáltuk, hogy az asszociációk U-alakúak-e, azaz mind az alacsony, mind a magas biomarker szintek magasabb betegség rizikóval járnak-e. Az U-alakú kapcsolat feltétele, hogy a törésponttól balra lévő szakasz meredekségének 95%-os konfidencia intervalluma kisebb legyen, mint nulla (azaz minél alacsonyabb a biomarker koncentrációja a töréspontnál kisebb koncentrációtartományban, annál nagyobb a kockázat), míg a törésponttól jobbra lévő szakasz meredekségének 95%-os konfidencia intervalluma nagyobb legyen, mint nulla (azaz minél magasabb a biomarker koncentrációja a töréspontnál nagyobb koncentrációtartományban, annál nagyobb a kockázat). E feltételek teljesülése esetén nevezhetjük a kapcsolatot U-alakúnak.

A dologozatomhoz saját elemzéseket csináltam R programnyelvvvel. Link az általam írt R scriptekhez: <https://github.com/magistak/disease-pred>. A bemutatott eredmények ezeknek az elemzéseknek az eredményei.

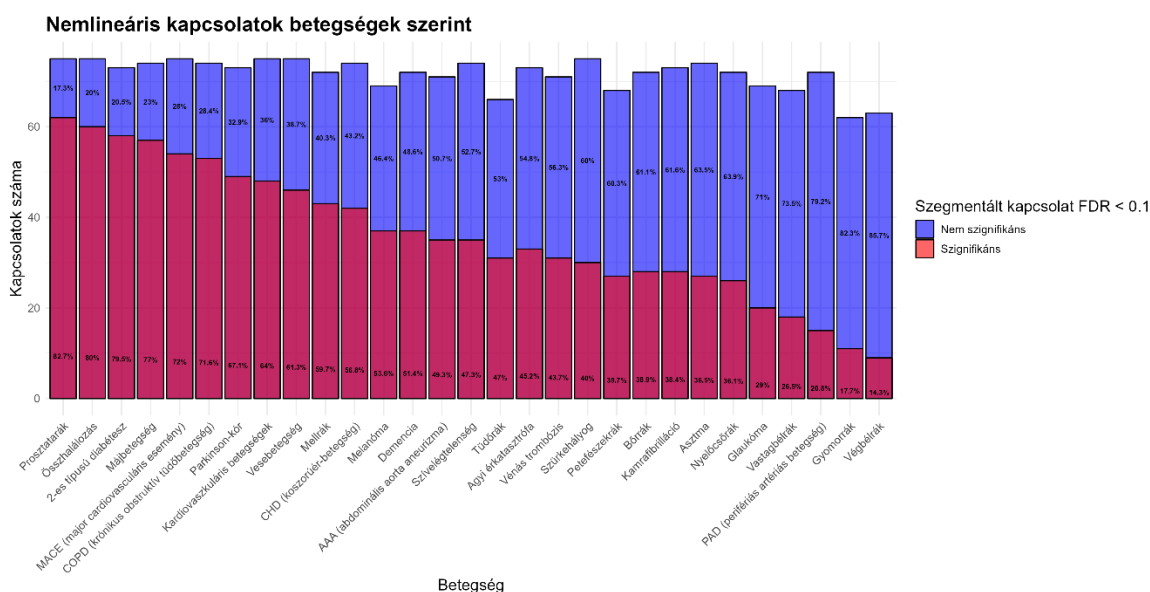
Eredmények

Munkánk eredményeként azt találtuk, hogy a vizsgált betegség – biomarker összefüggések 50.5%-a nemlineáris kapcsolat. Azokat a kapcsolatokat kategorizáltuk nem lineárisként, ahol a szegmentált modell és lineáris modell LRT FDR korrigált p-értéke kisebb mint 0.1. A nemlineáris kapcsolatok nagyobb arányban vannak olyan kapcsolatok között, ahol a lineáris modell is szignifikáns (62.2%), mint olyan kapcsolatok között ahol a lineáris modell nem szignifikáns (40%) (1. ábra). Míg az előbbi esetekben a lineáris megközelítés is kimutatott volna szignifikáns kapcsolatot a biomarker és betegség között, az utóbbiakban az egyszerűbb modell használata elfedte a valós kapcsolatot.



1. ábra: Nemlineáris kapcsolatok aránya a biomarker-betegség párok között ahol a lineáris modell nem szignifikáns és ahol a lineáris modell szignifikáns.

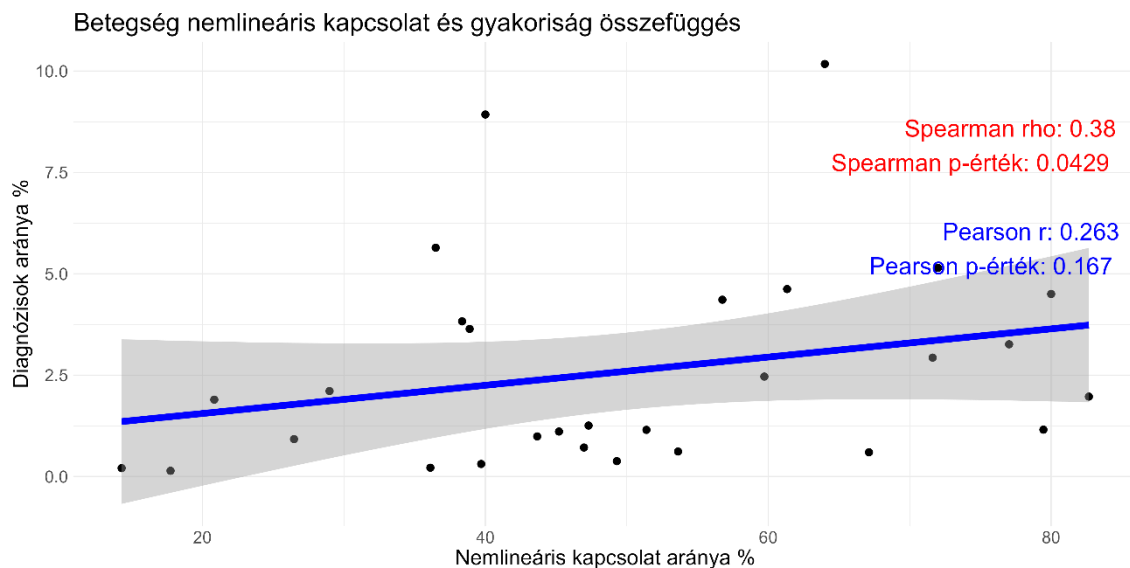
A nemlineáris kapcsolatok aránya betegségek között nagyon eltérő, legnagyobb arányban a prosztataráknál (82.7%), a legkisebb arányban a végbélráknál (14.3%) írtunk le ilyen összefüggést (2. ábra).



1. ábra: Nemlineáris biomarker-betegség kapcsolatok aránya a definiált betegségcsoportokban.

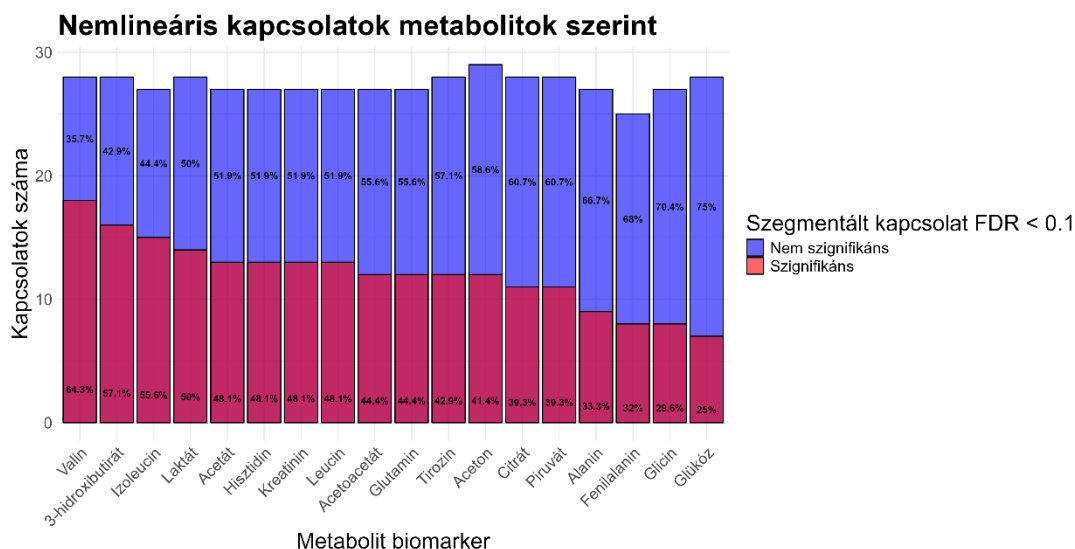
A nemlineáris kapcsolatok arányának eltérésére a betegségcsoportok között megvizsgáltuk azt a hipotézist, miszerint a több esetszámmal rendelkező, tehát jobban prediktálható betegségeknek nagyobb lesz a nemlineáris kapcsolatok aránya. Pearson és

Spearman korrelációval vizsgáltuk meg az összefüggést a betegségekhez tartozó diagnózisok arányát az adatunkon és a betegségekhez tartozó nemlineáris kapcsolatok arányát. A Pearson korreláció p-értéke 0.167, nem szignifikáns, míg a Spearman korreláció p-értéke 0.0429, marginálisan szignifikáns (3. ábra). Ezek alapján nem tudjuk kizárni a diagnózisok arányának hatását a szignifikáns kapcsolatok arányának eltérésére betegségek között.



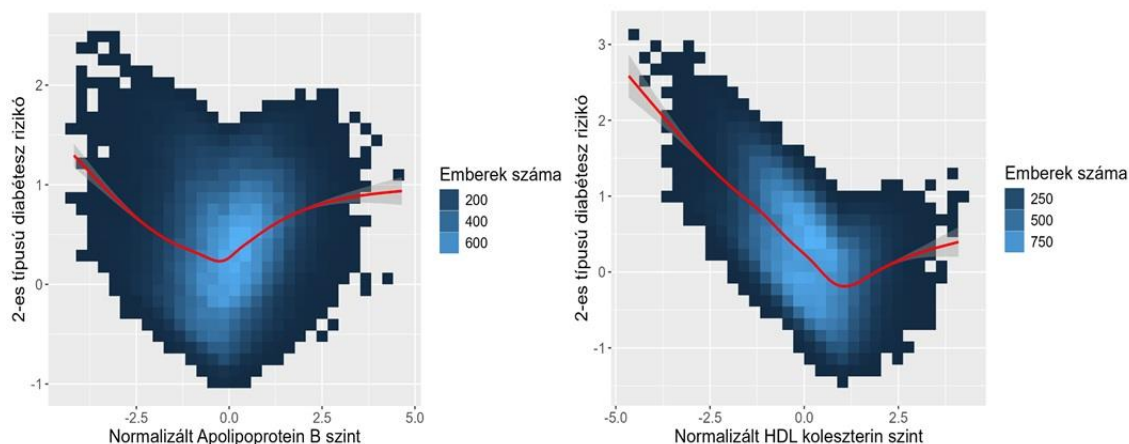
2. ábra: Nemlineáris biomarker-betegség kapcsolatok aránya és diagnózisok aránya különböző betegség csoportokban. Az x-tengelyen a nemlineáris kapcsolatok aránya van %-ban. Az y-tengelyen a diagnózisok aránya van %-ban a vérvételtől az utánkövetés végéig. A trendvonal az adatra illesztett lineáris regresszió konfidencia intervallummal. Az ábrán feltüntettük még az elvégzett Spearman és Pearson korreláció eredményeit.

Az egyes biomarkerek között is nagy eltérések vannak a nemlineáris kapcsolatok arányában. A legtöbb nemlineáris kapcsolattal a docozahexaénsav (77.8%) rendelkezik, a legkevesebb nemlineáris kapcsolattal a glükóz (25%) és albumin (25%).



4. ábra: Nemlineáris biomarker-betegség kapcsolatok aránya a metabolit típusú biomarkerek között. A többi biomarker-csoport-hoz tartozó nemlineáris kapcsolatok arányait a függelékben tüntettük fel.

A vizsgált 75 biomarkerből összesen 34 esetben (45,3%) találtunk legalább egy U-alakú összefüggést (5. ábra), míg a vizsgált 30 betegség diagnózis közül 15 esetben (50%) írtunk le U-alakú összefüggést. A lehetséges 2250 biomarker-betegség párból 56 párban (2,49%) volt U-alakú az összefüggés (5. ábra). Az 5 legtöbb U-alakú kapcsolattal rendelkező betegség a 2-es típusú diabetesz, ahol 11 (14,7%) U-alakú összefüggés van, a májbetegség 8 (10,7%) agyi érkatasztrófa: 6, kardiovaszkuláris betegségek 5 (6,7%), összhálalozás: 6 (8%) U-alakú összefüggéssel rendelkezik. Az 5 legtöbb U-alakú kapcsolattal rendelkező biomarker az összlipid közepes HDL (nagy sűrűségű lipoprotein)-ben: 5 (16,7%), összlipid kis HDL-ben: 4 (13,3%), telített zsírsavak: 3 (10%), kreatinin: 3 (10%) U-alakú összefüggés, koleszterin közepes HDL-ben: 3 (10%) U-alakú összefüggéssel.



6.a ábra: 2-es típusú cukorbetegség kockázatának és a normalizált Apolipoprotein B szint kapcsolata. Az x-tengelyen a $\log_{10}$ transzformált, studentizált biomarker szint, az y tengelyen a Cox modellből számolt relatív betegség kockázat látható. A piros vonal általánosított lineáris modell az adatra illesztve. A kék színek az emberek számát jelölik.

6.b ábra: 2-es típusú cukorbetegség kockázatának és a normalizált HDL koleszterin szint kapcsolata. Az x-tengelyen a $\log_{10}$ transzformált, studentizált biomarker szint, az y tengelyen a Cox modellből számolt relatív betegség kockázat látható. A piros vonal általánosított lineáris modell az adatra illesztve. A kék színek az emberek számát jelölik.

Diszkusszió

Munkám során szisztematikusan vizsgáltam a vér metabolit szintek és a betegségek kockázata közötti kapcsolatot a UK Biobank adatainak felhasználásával. Elsődleges hipotézisünk az volt, hogy a metabolit koncentrációk és a betegségkockázat között általánosan feltételezett lineáris kapcsolat nem tükrözi pontosan ennek az összefüggésnek a valódi természetét (McLernon *et al.*, 2023). Ehelyett azt feltételeztük, hogy a kapcsolat nem-lineáris, és bizonyos esetekben az összefüggés U-alakú, ahol mind a magas, mind az alacsony metabolit szintek fokozott kockázattal járnak.

Eredményeink alátámasztják ezt a hipotézist, mivel megfigyeltük, hogy 2250-ből 976 (43,4%) metabolit-betegség páros között nem lineáris a kapcsolat (Függelék, 10. ábra) és 56 (2,49%) metabolit-betegség páros U-alakú kapcsolatot mutatott (5. ábra). Az U-alakú összefüggések megtalálhatóak a vizsgált metabolitok 45,3%-ánál és a vizsgált betegségek 50%-ánál. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a betegségek kockázatának

előrejelzésére gyakran alkalmazott lineáris túlélési modell nem minden esetben a legmegfelelőbb választás.

A legtöbb U-alakú összefüggést mutató betegségek a 2-es típusú cukorbetegség, a májbetegség, az agyi érkatasztrófa és a szív- és érrendszeri betegségek voltak, valamint az összhalálozás is sok U-alakú összefüggést mutatott. Ez arra utal, hogy a metabolit szintek és a betegségek kockázata közötti nem lineáris kapcsolatok különösen fontosak lehetnek ezeknél a betegségeknél. Az U-alakú összefüggések háttérében álló biológiai mechanizmusok megértése fontos a betegségmegelőzés szempontjából.

A legtöbb U-alakú összefüggést mutató metabolitok a következők voltak: összlipid közepes HDL-ben, összlipid alacsony HDL-ben, telített zsírsavak, kreatinin és koleszterin közepes HDL-ben. Ezek az eredmények rávilágítanak a nem lineáris kapcsolatok figyelembevételének fontosságára, amikor a specifikus metabolitok szerepét vizsgáljuk a betegségek kockázatának előrejelzésében.

Tanulmányunknak számos erőssége van, többek között a UK Biobank által biztosított nagy mintaszám és a számos anyagcsere-betegség páros vizsgálatának szisztematikus megközelítése. Vannak azonban korlátok is. Először is, elemzésünk egyetlen kohorton alapult, és megállapításaink más populációkra való általánosíthatóságát még nem ellenőriztük. Másodszor, bár számos tényezőt, ami potenciálisan torzíthatja az eredményeinket, például a nemet, az életkort és az NMR mérőeszközt figyelembe vettük, további tényezők is befolyásolhatják a metabolit szintek és a betegségek kockázata közötti kapcsolatot.

Kutatócsoportunk egy korábbi munkájában kimutatta, hogy a metabolit koncentrációja általában stabilizáló szelekció alatt áll, azaz az egészséges működéshez szükséges koncentráció optimummal rendelkeznek, így a túl magas és a túl alacsony metabolit szint is megnövekedett kockázatot jelent (Liska *et al.*, 2023). Ebben az esetben a metabolit koncentráció és a betegség kialakulásának kockázata közötti kapcsolat U-alakú, emiatt a linearitást feltételező túlélési modell, melyet gyakran használnak betegség kockázat előrejelzésére, nem a tényleges összefüggést mutatja ki. Tehát az epidemiológiai vizsgálatokban minden esetben figyelembe kell venni a potenciális nemlinearitást.

Összefoglalva, vizsgálatunk bizonyítékként szolgál arra, hogy a vér metabolit koncentráció és a betegségek kialakulásának kockázata közötti kapcsolat gyakran nem lineáris. Eredményeink hangsúlyozzák a nem lineáris modellek figyelembevételének fontosságát a betegségek kockázat előrejelzésére szolgáló biomarkerek vizsgálatakor. A

jövőben fontos lehet ezt az analízist független kohortokban megismételni, és feltárni a nem lineáris kapcsolatok hátterében álló mechanizmusokat.

Irodalom

Abd ElHafeez, S. *et al.* (2021) 'Methods to Analyze Time-to-Event Data: The Cox Regression Analysis', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, p. e1302811. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/1302811>.

Cao, C. *et al.* (2022) 'Non-linear relationship between high-density lipoprotein cholesterol and incident diabetes mellitus: a secondary retrospective analysis based on a Japanese cohort study', *BMC Endocrine Disorders*, 22, p. 163. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01074-8>.

Eisenstein, M. (2023) 'Illumina faces short-read rivals', *Nature Biotechnology*, 41(1), pp. 3–5. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01632-4>.

Fasola, S., Muggeo, V.M.R. and Küchenhoff, H. (2018) 'A heuristic, iterative algorithm for change-point detection in abrupt change models', *Computational Statistics*, 33(2), pp. 997–1015. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00180-017-0740-4>.

Gao, L. *et al.* (2021) 'Association of apolipoproteins A1 and B with type 2 diabetes and fasting blood glucose: a cross-sectional study', *BMC Endocrine Disorders*, 21, p. 59. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00726-5>.

Haase, C.L. *et al.* (2015) 'HDL Cholesterol and Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Study', *Diabetes*, 64(9), pp. 3328–3333. Available at: <https://doi.org/10.2337/db14-1603>.

Harris, D.T. (2018) 'Biobanking and omics', *Frontiers in Biology*, 13(4), pp. 287–292. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11515-018-1505-3>.

Huang, Y. *et al.* (2023) 'The U-shaped association of non-high-density lipoprotein cholesterol with all-cause and cardiovascular mortality in general adult population', *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, p. 1065750. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1065750>.

Julkunen, H. *et al.* (2023) 'Atlas of plasma NMR biomarkers for health and disease in 118,461 individuals from the UK Biobank', *Nature Communications*, 14(1), p. 604. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36231-7>.

Keroui, M. *et al.* (2022) 'Modelling the association between biomarkers and clinical outcome: An introduction to nonlinear joint models', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(4), pp. 1452–1463. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.15200>.

Ley, S.H. *et al.* (2010) 'Association of Apolipoprotein B with Incident Type 2 Diabetes in an Aboriginal Canadian Population', *Clinical Chemistry*, 56(4), pp. 666–670. Available at: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.136994>.

Liska, O. *et al.* (2023) 'Principles of metabolome conservation in animals', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(35), p. e2302147120. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.2302147120>.

- Liu, J., Wu, S. and Zidek, J.V. (1997) 'On Segmented Multivariate Regression', *Statistica Sinica*, 7(2), pp. 497–525. Available at: <https://www.jstor.org/stable/24306090> (Accessed: 15 May 2024).
- Liu, X. *et al.* (2023) 'U-shaped association between the triglyceride–glucose index and atrial fibrillation incidence in a general population without known cardiovascular disease', *Cardiovascular Diabetology*, 22(1), p. 118. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01777-9>.
- Mayeux, R. (2004) 'Biomarkers: potential uses and limitations', *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 1(2), pp. 182–188. Available at: <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.182>.
- McLernon, D.J. *et al.* (2023) 'Assessing Performance and Clinical Usefulness in Prediction Models With Survival Outcomes: Practical Guidance for Cox Proportional Hazards Models', *Annals of Internal Medicine*, 176(1), pp. 105–114. Available at: <https://doi.org/10.7326/M22-0844>.
- Motulsky, H.J. and Ransnas, L.A. (1987) 'Fitting curves to data using nonlinear regression: a practical and nonmathematical review', *The FASEB Journal*, 1(5), pp. 365–374. Available at: <https://doi.org/10.1096/fasebj.1.5.3315805>.
- Ostertagová, E. (2012) 'Modelling using Polynomial Regression', *Procedia Engineering*, 48, pp. 500–506. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2012.09.545>.
- Poste, G. (2011) 'Bring on the biomarkers', *Nature*, 469(7329), pp. 156–157. Available at: <https://doi.org/10.1038/469156a>.
- Rao, S.R. and Schoenfeld, D.A. (2007) 'Survival Methods', *Circulation*, 115(1), pp. 109–113. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614859>.
- Sboner, A. *et al.* (2011) 'The real cost of sequencing: higher than you think!', *Genome Biology*, 12(8), p. 125. Available at: <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-8-125>.
- Schatzkin, A., Freedman, L. and Schiffman, M. (1993) 'An epidemiologic perspective on biomarkers', *Journal of Internal Medicine*, 233(1), pp. 75–79. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00652.x>.
- Shah, R., Thabane, L. and Gerstein, H.C. (2022) 'Are U-shaped relationships between risk factors and outcomes artifactual?', *Journal of Diabetes*, 14(12), pp. 815–821. Available at: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13335>.
- Strimbu, K. and Tavel, J.A. (2010) 'What are biomarkers?', *Current opinion in HIV and AIDS*, 5(6), pp. 463–466. Available at: <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>.
- Thompson, A. (2009) 'Thinking big: large-scale collaborative research in observational epidemiology', *European Journal of Epidemiology*, 24(12), pp. 727–731. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10654-009-9412-1>.
- Trivedi, D.K., Hollywood, K.A. and Goodacre, R. (2017) 'Metabolomics for the masses: The future of metabolomics in a personalized world', *New Horizons in Translational Medicine*, 3(6), pp. 294–305. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nhtm.2017.06.001>.

WANG, S.-S. *et al.* (2023) ‘Cholesterol paradox in the community-living old adults: is higher better?’, *Journal of Geriatric Cardiology : JGC*, 20(12), pp. 837–844. Available at: <https://doi.org/10.26599/1671-5411.2023.12.003>.

Würtz, P. *et al.* (2017) ‘Quantitative Serum Nuclear Magnetic Resonance Metabolomics in Large-Scale Epidemiology: A Primer on -Omic Technologies.’, *American Journal of Epidemiology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1093/aje/kwx016>.

Xie, X. *et al.* (2023) ‘U-shaped association between triglyceride and risk of incident diabetes in normoglycemic males with NAFLD: A population-base cohort study’, *International Journal of Medical Sciences*, 20(11), pp. 1417–1424. Available at: <https://doi.org/10.7150/ijms.83371>.

Yin, B. *et al.* (2023) ‘Non-linear association of atherogenic index of plasma with insulin resistance and type 2 diabetes: a cross-sectional study’, *Cardiovascular Diabetology*, 22(1), p. 157. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01886-5>.

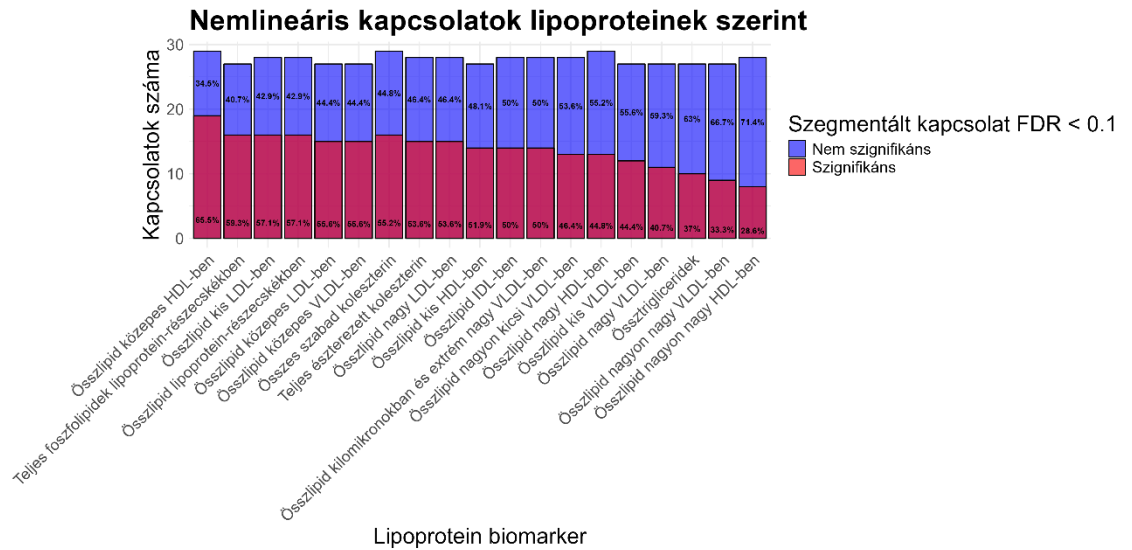
Zhang, P. *et al.* (2017) ‘Apolipoprotein status in type 2 diabetes mellitus and its complications (Review)’, *Molecular Medicine Reports*, 16(6), pp. 9279–9286. Available at: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7831>.

Zhang, Z. (2017) ‘Survival analysis in the presence of competing risks’, *Annals of Translational Medicine*, 5(3), p. 47. Available at: <https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.62>.

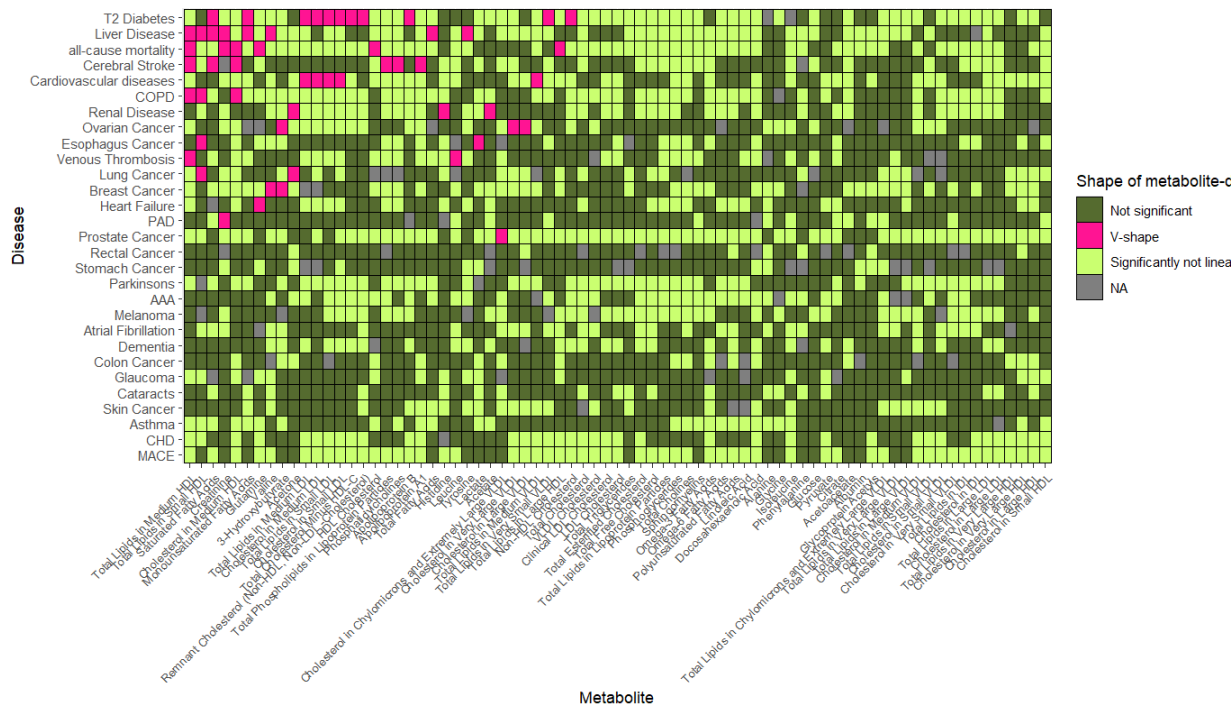
Zhou, Z. *et al.* (2021) ‘Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants’, *Diabetologia*, 64(9), pp. 1963–1972. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05484-6>.

Függelék





9. ábra: Nemlineáris biomarker-betegség kapcsolatok aránya lipoprotein típusú biomarkerek között.



10. ábra: Hő térkép az U-alakú metabolit szint- betegség kockázat kapcsolatok eloszlásáról a teljes metabolit és betegség szetten. Az x-tengelyen a vizsgált metabolitok találhatóak. Az y-tengelyen a vizsgált betegségek találhatóak. A színek a kapcsolat alakjára vonatkoznak. Rózsaszín: a 2 lineáris szakaszból álló piecewise függvény szignifikánsan U-alakú és szignifikánsan jobban illeszkedik az adatra mint a lineáris.

Világoszöld: a 2 lineáris szakaszból álló piecewise függvény nem U-alakú, viszont szignifikánsan jobban illeszkedik mint a lineáris. Sötétzöld: a 2 lineáris szakaszból álló piecewise függvény nem U-alakú, és nem illeszkedik jobban mint a lineáris. Szürke: a 2 lineáris szakaszból álló piecewise függvény illesztése nem sikerült.

2. táblázat: Nemlinearitás, U-alak és töréspont eredmények táblázatos bemutatása a nemlineáris biomarkerek-betegség kapcsolatokra. A feltüntetett LRT p-értékek, az FDR korrigált értékek, a nemlinearitásnál a szignifikáns határa $p < 0.1$, a meredekségek 95%-os konfidencia intervallummal vannak feltüntetve, a töréspont a logaritmizált és studentizált biomarker értékeken értendő, 95%-os konfidencia intervallummal van feltüntetve.

Biomarker	Betegség	LRT p- érték	Nemlin earitás szignifi káns	Bal meredekség	Jobb meredekség	U- alakú	Töréspont
Kreatinin	Mellrák	1.31E-32	igen	(-0.136, -0.041, 0.053)	(-1.230, -1.080, -0.935)	nem	(-0.305, -0.172, -0.038)
Összlipid közepes HDL-ben	Mellrák	2.91E-04	igen	(0.353, 0.431, 0.509)	(-0.128, 0.033, 0.195)	nem	(0.374, 0.737, 1.100)
Kreatinin	PAD (perifériás artériás betegség)	4.99E-03	igen	(-0.176, -0.110, -0.043)	(0.111, 0.416, 0.722)	igen	(0.927, 1.398, 1.869)
Kreatinin	Tüdőrák	9.54E-02	igen	(-0.151, 0.036, 0.222)	(-0.541, -0.326, -0.111)	nem	(-0.662, 0.061, 0.784)
Összlipid közepes HDL-ben	Tüdőrák	4.61E-02	igen	(-0.346, -0.204, -0.062)	(-0.037, 0.197, 0.431)	nem	(-0.366, 0.314, 0.994)
Összlipid kis HDL-ben	Tüdőrák	2.44E-02	igen	(-0.352, -0.191, -0.030)	(0.037, 0.217, 0.397)	igen	(-0.525, 0.114, 0.753)
Összlipid közepes HDL-ben	Vénás trombózis	1.33E-02	igen	(-0.340, -0.205, -0.071)	(0.005, 0.175, 0.346)	igen	(-0.675, -0.067, 0.541)
Kreatinin	Összevont betegségek	1.85E-02	igen	(-0.015, 0.003, 0.020)	(0.052, 0.119, 0.186)	nem	(0.983, 1.348, 1.712)
Összlipid közepes HDL-ben	Összevont betegségek	2.34E-03	igen	(-0.085, -0.064, -0.043)	(-0.019, 0.019, 0.056)	nem	(-0.181, 0.306, 0.793)
Összlipid kis HDL-ben	Összevont betegségek	4.34E-02	igen	(-0.087, -0.052, -0.017)	(-0.014, 0.007, 0.028)	nem	(-0.986, -0.308, 0.370)
Koleszterin közepes HDL-ben	Mellrák	3.39E-04	igen	(0.363, 0.439, 0.516)	(-0.141, 0.032, 0.206)	nem	(0.380, 0.741, 1.102)
Koleszterin közepes HDL-ben	Vénás trombózis	3.99E-02	igen	(-0.342, -0.185, -0.029)	(-0.001, 0.150, 0.302)	nem	(-0.711, -0.018, 0.675)
Telített zsírsavak	Összevont betegségek	8.16E-02	igen	(-0.034, -0.017, 0.001)	(-0.009, 0.046, 0.102)	nem	(-0.068, 0.746, 1.560)
Koleszterin közepes HDL-ben	Összevont betegségek	1.86E-02	igen	(-0.089, -0.065, -0.041)	(-0.028, 0.005, 0.038)	nem	(-0.205, 0.342, 0.888)
Egyszeresen telítetlen zsírsavak	Mellrák	8.90E-02	igen	(0.005, 0.070, 0.134)	(-0.394, -0.182, 0.029)	nem	(0.158, 0.821, 1.484)
Glutamin	Mellrák	7.69E-02	igen	(-0.139, 0.085, 0.310)	(-0.239, -0.181, -0.123)	nem	(-2.060, -1.294, -0.529)
3-hidroxiutirát	Mellrák	1.02E-04	igen	(-0.267, -0.168, -0.068)	(0.084, 0.164, 0.244)	igen	(-0.457, -0.048, 0.360)
Glutamin	Szívelégtelenség	2.13E-02	igen	(-0.207, -0.112, -0.018)	(0.054, 0.269, 0.483)	igen	(0.111, 0.645, 1.178)
Egyszeresen telítetlen zsírsavak	Összevont betegségek	3.74E-02	igen	(-0.090, -0.041, 0.008)	(0.014, 0.033, 0.051)	nem	(-1.254, -0.653, -0.053)
Aceton	Összevont betegségek	4.53E-03	igen	(-0.055, -0.030, -0.004)	(0.017, 0.045, 0.073)	igen	(0.027, 0.593, 1.159)

Összlipid közepes LDL-ben	Összevont betegségek	5.94E-02	igen	(-0.074, -0.050, -0.025)	(-0.023, 0.008, 0.038)	nem	(-0.483, 0.178, 0.839)
Összlipid kis LDL-ben	Összevont betegségek	2.57E-02	igen	(-0.107, -0.071, -0.035)	(-0.025, -0.003, 0.018)	nem	(-1.041, -0.456, 0.128)
Koleszterin kis LDL-ben	Összevont betegségek	2.77E-02	igen	(-0.101, -0.068, -0.035)	(-0.027, -0.004, 0.019)	nem	(-0.947, -0.331, 0.285)
HDL-koleszterin	Mellrák	1.57E-07	igen	(0.548, 0.713, 0.878)	(0.103, 0.184, 0.264)	nem	(-0.360, -0.067, 0.227)
Teljes foszfolipidek lipoprotein-részecskékben	Mellrák	4.08E-02	igen	(0.242, 0.294, 0.346)	(-0.798, -0.272, 0.254)	nem	(1.222, 1.705, 2.189)
Foszfátidilkolinok	Mellrák	7.52E-03	igen	(0.290, 0.348, 0.405)	(-0.489, -0.138, 0.212)	nem	(0.932, 1.378, 1.824)
Apolipoprotein A1	Mellrák	3.27E-05	igen	(0.376, 0.451, 0.527)	(-0.153, 0.012, 0.177)	nem	(0.483, 0.824, 1.166)
Valin	Mellrák	9.82E-02	igen	(-0.231, -0.184, -0.137)	(-0.117, 0.362, 0.842)	nem	(1.296, 2.055, 2.814)
Laktát	Mellrák	8.46E-02	igen	(-0.129, -0.066, -0.003)	(-0.027, 0.154, 0.334)	nem	(-0.170, 0.620, 1.409)
Összlipid közepes VLDL-ben	Mellrák	8.67E-02	igen	(-0.152, 0.428, 1.009)	(-0.169, -0.119, -0.070)	nem	(-2.374, -1.804, -1.234)
Acetát	PAD (perifériás artériás betegség)	7.36E-02	igen	(-0.162, -0.092, -0.023)	(-0.017, 0.134, 0.285)	nem	(-0.196, 0.495, 1.185)
Teljes foszfolipidek lipoprotein-részecskékben	Vénás trombózis	3.59E-02	igen	(-0.272, -0.179, -0.087)	(-0.043, 0.284, 0.610)	nem	(0.269, 0.882, 1.495)
Foszfátidilkolinok	Vénás trombózis	2.20E-02	igen	(-0.281, -0.186, -0.090)	(-0.046, 0.262, 0.570)	nem	(0.066, 0.702, 1.338)
Apolipoprotein A1	Vénás trombózis	1.33E-02	igen	(-0.370, -0.235, -0.100)	(-0.031, 0.150, 0.330)	nem	(-0.693, -0.061, 0.570)
Foszfátidilkolinok	Szívelégtelenség	8.67E-02	igen	(-0.728, -0.433, -0.138)	(-0.144, -0.059, 0.025)	nem	(-2.085, -1.317, -0.549)
HDL-koleszterin	Összevont betegségek	8.92E-02	igen	(-0.094, -0.072, -0.050)	(-0.056, -0.018, 0.020)	nem	(-0.554, 0.252, 1.057)
Foszfátidilkolinok	Összevont betegségek	4.68E-02	igen	(-0.075, -0.057, -0.039)	(-0.040, 0.008, 0.057)	nem	(-0.745, 0.579, 1.904)
Apolipoprotein A1	Összevont betegségek	5.85E-03	igen	(-0.090, -0.071, -0.051)	(-0.045, 0.006, 0.056)	nem	(-0.446, 0.338, 1.121)
Valin	Összevont betegségek	7.89E-02	igen	(-0.080, -0.051, -0.023)	(-0.024, 0.001, 0.026)	nem	(-0.756, -0.051, 0.655)
Összlipid közepes VLDL-ben	Összevont betegségek	3.37E-02	igen	(-0.109, -0.064, -0.019)	(-0.013, 0.007, 0.026)	nem	(-1.235, -0.595, 0.045)
Koleszterin közepes LDL-ben	Összevont betegségek	4.45E-02	igen	(-0.072, -0.052, -0.032)	(-0.034, 0.008, 0.050)	nem	(-0.511, 0.215, 0.941)
Kreatinin	Vesebetegség	6.08E-07	igen	(0.009, 0.114, 0.219)	(0.407, 0.461, 0.515)	nem	(-0.532, -0.208, 0.115)
Kreatinin	Összhalálozás	7.52E-03	igen	(-0.141, -0.099, -0.057)	(0.062, 0.309, 0.555)	igen	(1.190, 1.630, 2.069)
Összlipid közepes HDL-ben	Összhalálozás	6.49E-04	igen	(-0.225, -0.158, -0.090)	(-0.002, 0.075, 0.152)	nem	(-0.523, -0.066, 0.391)
Összlipid kis HDL-ben	Összhalálozás	1.59E-06	igen	(-0.342, -0.256, -0.171)	(-0.003, 0.054, 0.112)	nem	(-0.766, -0.424, -0.081)
Telített zsírsavak	Összhalálozás	3.01E-03	igen	(-0.491, -0.307, -0.123)	(-0.014, 0.028, 0.070)	nem	(-1.587, -1.131, -0.675)
Koleszterin közepes HDL-ben	Összhalálozás	2.65E-03	igen	(-0.179, -0.127, -0.075)	(-0.007, 0.108, 0.222)	nem	(-0.110, 0.387, 0.883)
3-hidroxi-butirát	Vesebetegség	1.39E-02	igen	(-0.027, 0.011, 0.049)	(0.120, 0.424, 0.729)	nem	(1.235, 1.730, 2.224)
Aceton	Vesebetegség	3.23E-06	igen	(-0.222, -0.148, -0.075)	(0.076, 0.140, 0.204)	igen	(-0.082, 0.302, 0.686)
Összlipid közepes LDL-ben	Vesebetegség	3.99E-02	igen	(-0.340, -0.208, -0.076)	(-0.059, -0.013, 0.034)	nem	(-1.584, -0.894, -0.205)

Összlipid kis LDL-ben	Vesebetegség	2.00E-03	igen	(-0.369, -0.251, -0.134)	(-0.047, 0.001, 0.050)	nem	(-1.218, -0.737, -0.256)
Koleszterin kis LDL-ben	Vesebetegség	4.40E-03	igen	(-0.378, -0.252, -0.127)	(-0.056, -0.009, 0.039)	nem	(-1.363, -0.835, -0.308)
Egyszeresen telítetlen zsírsavak	Összhalálózás	8.46E-02	igen	(-0.139, -0.069, 0.002)	(-0.004, 0.077, 0.159)	nem	(-0.624, 0.104, 0.831)
Glutamin	Összhalálózás	8.81E-02	igen	(-0.091, -0.046, -0.002)	(-0.009, 0.151, 0.310)	nem	(0.280, 0.897, 1.514)
3-hidroxi-butirát	Összhalálózás	9.45E-03	igen	(-0.050, 0.006, 0.061)	(0.107, 0.222, 0.338)	nem	(0.167, 0.758, 1.350)
Aceton	Összhalálózás	1.81E-02	igen	(-0.127, -0.043, 0.041)	(0.071, 0.129, 0.187)	nem	(-0.381, 0.249, 0.879)
Összlipid közepes LDL-ben	Összhalálózás	4.44E-04	igen	(-0.540, -0.382, -0.224)	(-0.086, -0.044, -0.001)	nem	(-1.680, -1.213, -0.745)
Összlipid kis LDL-ben	Összhalálózás	6.52E-04	igen	(-0.354, -0.259, -0.163)	(-0.066, -0.009, 0.047)	nem	(-0.922, -0.470, -0.019)
Koleszterin kis LDL-ben	Összhalálózás	8.93E-04	igen	(-0.360, -0.259, -0.158)	(-0.071, -0.016, 0.039)	nem	(-0.993, -0.506, -0.019)
Összkoleszterin mínusz HDL-koleszterin	Vesebetegség	1.45E-02	igen	(-0.322, -0.210, -0.098)	(-0.061, -0.010, 0.042)	nem	(-1.219, -0.617, -0.015)
Maradék koleszterin (nem-HDL, Non-LDL-koleszterin)	Vesebetegség	3.95E-02	igen	(-0.337, -0.213, -0.090)	(-0.060, -0.011, 0.039)	nem	(-1.444, -0.866, -0.289)
Foszfatidilkolinok	Vesebetegség	7.88E-02	igen	(-0.314, -0.206, -0.097)	(-0.101, -0.049, 0.004)	nem	(-1.444, -0.695, 0.053)
Apolipoprotein B	Vesebetegség	4.40E-03	igen	(-0.312, -0.211, -0.111)	(-0.039, 0.017, 0.073)	nem	(-1.012, -0.534, -0.057)
Valin	Vesebetegség	8.38E-02	igen	(-0.288, -0.192, -0.096)	(-0.103, -0.027, 0.049)	nem	(-1.370, -0.621, 0.129)
Tirozin	Vesebetegség	1.86E-02	igen	(-0.160, -0.108, -0.056)	(-0.024, 0.080, 0.185)	nem	(0.008, 0.613, 1.219)
Acetát	Vesebetegség	7.55E-02	igen	(-0.072, -0.040, -0.007)	(0.019, 0.295, 0.572)	igen	(1.065, 1.942, 2.819)
Koleszterin közepes LDL-ben	Vesebetegség	4.22E-02	igen	(-0.346, -0.215, -0.083)	(-0.066, -0.020, 0.027)	nem	(-1.662, -0.961, -0.260)
Nem-HDL koleszterin	Vesebetegség	1.45E-02	igen	(-0.321, -0.211, -0.102)	(-0.062, -0.010, 0.042)	nem	(-1.216, -0.628, -0.040)
Összkoleszterin mínusz HDL-koleszterin	Összhalálózás	5.92E-04	igen	(-0.334, -0.245, -0.155)	(-0.061, -0.001, 0.059)	nem	(-0.827, -0.369, 0.089)
Maradék koleszterin (nem-HDL, Non-LDL-koleszterin)	Összhalálózás	1.43E-02	igen	(-0.313, -0.205, -0.097)	(-0.062, -0.008, 0.046)	nem	(-1.075, -0.456, 0.162)
HDL-koleszterin	Összhalálózás	1.81E-02	igen	(-0.116, -0.079, -0.042)	(0.066, 0.557, 1.050)	igen	(1.378, 1.826, 2.275)
Teljes foszfolipidek lipoprotein-részecskéiben	Összhalálózás	7.59E-05	igen	(-0.498, -0.358, -0.219)	(-0.060, -0.014, 0.032)	nem	(-1.435, -1.034, -0.632)
Foszfatidilkolinok	Összhalálózás	1.57E-05	igen	(-0.433, -0.322, -0.210)	(-0.053, -0.002, 0.049)	nem	(-1.176, -0.789, -0.402)
Apolipoprotein B	Összhalálózás	3.10E-03	igen	(-0.344, -0.238, -0.132)	(-0.062, -0.007, 0.048)	nem	(-0.971, -0.474, 0.023)
Apolipoprotein A1	Összhalálózás	9.38E-04	igen	(-0.232, -0.161, -0.090)	(-0.008, 0.067, 0.143)	nem	(-0.417, 0.050, 0.517)
Teljes zsírsavak	Összhalálózás	4.00E-04	igen	(-0.577, -0.399, -0.221)	(-0.049, -0.007, 0.036)	nem	(-1.601, -1.218, -0.836)
Valin	Összhalálózás	8.29E-03	igen	(-0.243, -0.186, -0.130)	(-0.080, 0.019, 0.118)	nem	(-0.084, 0.463, 1.009)
Tirozin	Összhalálózás	2.77E-02	igen	(-0.187, -0.117, -0.048)	(-0.025, 0.050, 0.125)	nem	(-0.343, 0.276, 0.896)
Összlipid közepes VLDL-ben	Összhalálózás	4.42E-03	igen	(-0.444, -0.301, -0.159)	(-0.076, -0.028, 0.020)	nem	(-1.431, -0.941, -0.452)

Koleszterin közepes LDL-ben	Összhalálozás	9.38E-04	igen	(-0.512, -0.363, -0.215)	(-0.093, -0.050, -0.006)	nem	(-1.712, -1.231, -0.749)
Nem-HDL koleszterin	Összhalálozás	5.92E-04	igen	(-0.333, -0.245, -0.157)	(-0.061, -0.001, 0.059)	nem	(-0.827, -0.372, 0.084)
Kreatinin	Petefészekrák	2.45E-02	igen	(-0.451, -0.016, 0.420)	(-0.999, -0.761, -0.523)	nem	(-1.354, -0.820, -0.285)
Összlipid kis HDL-ben	Nyelőcsőrák	4.32E-02	igen	(-0.696, -0.355, -0.014)	(0.058, 0.318, 0.578)	igen	(-0.930, -0.205, 0.521)
3-hidroxibutirát	Petefészekrák	3.60E-02	igen	(-0.618, -0.344, -0.070)	(0.006, 0.217, 0.427)	igen	(-0.882, -0.201, 0.480)
Aceton	Petefészekrák	8.10E-02	igen	(-0.527, -0.299, -0.071)	(-0.072, 0.241, 0.555)	nem	(-0.315, 0.623, 1.561)
Glutamin	Nyelőcsőrák	1.28E-02	igen	(-0.395, -0.212, -0.029)	(0.265, 0.890, 1.520)	igen	(0.474, 1.012, 1.551)
Apolipoprotein A1	Petefészekrák	9.34E-02	igen	(0.213, 0.387, 0.562)	(-1.280, -0.459, 0.362)	nem	(0.611, 1.210, 1.808)
Koleszterin nagyon nagy VLDL-ben	Petefészekrák	6.04E-02	igen	(-0.258, -0.133, -0.009)	(0.334, 2.290, 4.250)	igen	(1.145, 1.522, 1.899)
Koleszterin nagy VLDL-ben	Petefészekrák	4.19E-02	igen	(-0.270, -0.143, -0.016)	(0.563, 2.330, 4.100)	igen	(1.219, 1.562, 1.904)
Összlipid közepes VLDL-ben	Petefészekrák	2.95E-02	igen	(-0.254, -0.108, 0.038)	(0.252, 1.140, 2.020)	nem	(0.851, 1.332, 1.812)
Laktát	Nyelőcsőrák	1.86E-02	igen	(-0.660, -0.338, -0.016)	(0.135, 0.420, 0.706)	igen	(-0.762, -0.110, 0.543)
Kreatinin	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	1.43E-02	igen	(-0.141, -0.092, -0.044)	(0.160, 0.555, 0.950)	igen	(1.457, 1.989, 2.521)
Összlipid közepes HDL-ben	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	1.36E-03	igen	(-0.143, -0.077, -0.010)	(0.096, 0.230, 0.363)	igen	(0.106, 0.553, 0.999)
Összlipid kis HDL-ben	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	5.31E-05	igen	(-0.369, -0.241, -0.113)	(0.058, 0.121, 0.183)	igen	(-0.952, -0.557, -0.163)
Kreatinin	Kardiovaszkuláris betegségek	8.23E-02	igen	(-0.048, -0.015, 0.017)	(0.021, 0.129, 0.236)	nem	(0.695, 1.249, 1.803)
Összlipid közepes HDL-ben	Kardiovaszkuláris betegségek	6.39E-05	igen	(-0.162, -0.128, -0.094)	(-0.000, 0.079, 0.159)	nem	(0.124, 0.493, 0.862)
Telített zsírsavak	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	5.80E-02	igen	(-0.140, -0.052, 0.035)	(0.041, 0.137, 0.232)	nem	(-0.590, 0.097, 0.784)
Koleszterin közepes HDL-ben	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	2.20E-02	igen	(-0.152, -0.087, -0.022)	(0.002, 0.149, 0.296)	igen	(-0.168, 0.453, 1.075)
Koleszterin közepes HDL-ben	Kardiovaszkuláris betegségek	2.34E-03	igen	(-0.155, -0.121, -0.087)	(-0.034, 0.048, 0.129)	nem	(0.043, 0.490, 0.938)
Egyszeresen telítetlen zsírsavak	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	2.57E-02	igen	(-0.483, -0.221, 0.040)	(0.091, 0.141, 0.192)	nem	(-1.622, -1.060, -0.498)
Aceton	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	8.90E-02	igen	(-0.141, -0.021, 0.099)	(0.082, 0.147, 0.212)	nem	(-0.635, 0.182, 0.998)
Összlipid közepes LDL-ben	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	7.84E-04	igen	(-0.391, -0.296, -0.201)	(-0.094, -0.013, 0.068)	nem	(-0.759, -0.287, 0.185)
Összlipid kis LDL-ben	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	4.44E-04	igen	(-0.360, -0.277, -0.193)	(-0.073, 0.021, 0.114)	nem	(-0.386, 0.050, 0.486)
Koleszterin kis LDL-ben	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	4.19E-04	igen	(-0.386, -0.291, -0.197)	(-0.078, 0.006, 0.089)	nem	(-0.490, -0.031, 0.428)
Aceton	Kardiovaszkuláris betegségek	8.38E-02	igen	(-0.153, -0.061, 0.031)	(0.025, 0.055, 0.084)	nem	(-0.973, -0.367, 0.240)
Összlipid közepes LDL-ben	Kardiovaszkuláris betegségek	1.35E-02	igen	(-0.119, -0.067, -0.015)	(0.011, 0.058, 0.105)	igen	(-0.610, -0.043, 0.523)
Összlipid kis LDL-ben	Kardiovaszkuláris betegségek	4.71E-03	igen	(-0.104, -0.060, -0.017)	(0.020, 0.077, 0.133)	igen	(-0.375, 0.140, 0.654)
Koleszterin kis LDL-ben	Kardiovaszkuláris betegségek	7.52E-03	igen	(-0.159, -0.099, -0.038)	(0.001, 0.044, 0.087)	igen	(-0.981, -0.482, 0.017)
Összkoleszterin mínusz HDL-koleszterin	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	1.54E-03	igen	(-0.334, -0.258, -0.183)	(-0.088, 0.019, 0.126)	nem	(-0.300, 0.172, 0.643)

Maradék koleszterin (nem-HDL, Non-LDL-koleszterin)	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	2.93E-03	igen	(-0.317, -0.238, -0.159)	(-0.076, 0.028, 0.133)	nem	(-0.336, 0.158, 0.652)
Teljes foszfolipidek lipoprotein-részecskéiben	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	1.77E-02	igen	(-0.331, -0.217, -0.103)	(-0.065, 0.007, 0.079)	nem	(-0.971, -0.351, 0.269)
Foszfatidilkolinok	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	7.97E-04	igen	(-0.360, -0.254, -0.147)	(-0.039, 0.035, 0.110)	nem	(-0.848, -0.380, 0.088)
Apolipoprotein B	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	5.73E-04	igen	(-0.339, -0.262, -0.186)	(-0.069, 0.039, 0.147)	nem	(-0.229, 0.213, 0.654)
Apolipoprotein A1	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	3.04E-02	igen	(-0.172, -0.100, -0.027)	(-0.007, 0.115, 0.236)	nem	(-0.257, 0.393, 1.043)
Teljes zsírsavak	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	2.44E-02	igen	(-0.351, -0.200, -0.049)	(-0.022, 0.040, 0.103)	nem	(-1.181, -0.528, 0.125)
Valin	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	7.46E-02	igen	(-0.292, -0.235, -0.178)	(-0.175, 0.010, 0.194)	nem	(0.206, 0.913, 1.621)
Acetát	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	9.11E-02	igen	(-0.219, -0.176, -0.132)	(-0.140, 0.072, 0.284)	nem	(0.278, 0.999, 1.720)
Összlipid közepes VLDL-ben	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	5.31E-04	igen	(-0.590, -0.421, -0.252)	(-0.101, -0.043, 0.015)	nem	(-1.401, -0.955, -0.509)
Koleszterin közepes LDL-ben	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	7.07E-04	igen	(-0.391, -0.299, -0.207)	(-0.098, -0.016, 0.066)	nem	(-0.737, -0.264, 0.210)
Nem-HDL koleszterin	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	1.54E-03	igen	(-0.328, -0.259, -0.189)	(-0.103, 0.019, 0.140)	nem	(-0.338, 0.168, 0.673)
Összkoleszterin mínusz HDL-koleszterin	Kardiovaszkuláris betegségek	9.48E-02	igen	(-0.041, -0.015, 0.012)	(-0.017, 0.149, 0.316)	nem	(0.529, 1.205, 1.881)
HDL-koleszterin	Kardiovaszkuláris betegségek	4.50E-02	igen	(-0.143, -0.108, -0.073)	(-0.059, 0.028, 0.116)	nem	(0.155, 0.714, 1.273)
Foszfatidilkolinok	Kardiovaszkuláris betegségek	8.16E-02	igen	(-0.140, -0.095, -0.049)	(-0.053, -0.001, 0.051)	nem	(-0.766, -0.034, 0.698)
Apolipoprotein B	Kardiovaszkuláris betegségek	4.73E-02	igen	(-0.049, -0.011, 0.027)	(0.049, 0.131, 0.214)	nem	(0.468, 0.952, 1.436)
Apolipoprotein A1	Kardiovaszkuláris betegségek	7.61E-04	igen	(-0.172, -0.134, -0.095)	(-0.037, 0.030, 0.096)	nem	(-0.165, 0.296, 0.758)
Koleszterin nagy VLDL-ben	Kardiovaszkuláris betegségek	7.36E-02	igen	(-0.071, -0.030, 0.011)	(0.004, 0.078, 0.151)	nem	(-0.574, 0.133, 0.840)
Összlipid közepes VLDL-ben	Kardiovaszkuláris betegségek	1.31E-02	igen	(-0.128, -0.072, -0.015)	(0.013, 0.059, 0.106)	igen	(-0.676, -0.116, 0.443)
Koleszterin közepes LDL-ben	Kardiovaszkuláris betegségek	1.43E-02	igen	(-0.174, -0.100, -0.026)	(-0.001, 0.035, 0.070)	nem	(-1.177, -0.558, 0.061)
Összlipid közepes HDL-ben	Agyi érkatasztrófa	4.53E-03	igen	(-0.240, -0.136, -0.032)	(0.092, 0.306, 0.521)	igen	(-0.047, 0.472, 0.990)
Összlipid kis HDL-ben	Agyi érkatasztrófa	7.20E-02	igen	(-0.367, -0.192, -0.017)	(-0.012, 0.103, 0.219)	nem	(-1.078, -0.348, 0.382)
Telített zsírsavak	Agyi érkatasztrófa	3.21E-02	igen	(-0.424, -0.221, -0.018)	(0.022, 0.131, 0.241)	igen	(-1.033, -0.372, 0.290)
Koleszterin közepes HDL-ben	Agyi érkatasztrófa	1.43E-02	igen	(-0.233, -0.124, -0.016)	(0.075, 0.283, 0.491)	igen	(-0.072, 0.468, 1.008)
Teljes foszfolipidek lipoprotein-részecskéiben	Agyi érkatasztrófa	2.20E-02	igen	(-0.258, -0.143, -0.028)	(0.017, 0.202, 0.387)	igen	(-0.395, 0.251, 0.896)
Foszfatidilkolinok	Agyi érkatasztrófa	1.28E-02	igen	(-0.233, -0.125, -0.017)	(0.066, 0.268, 0.471)	igen	(-0.098, 0.465, 1.029)
Apolipoprotein A1	Agyi érkatasztrófa	8.41E-03	igen	(-0.254, -0.136, -0.018)	(0.094, 0.279, 0.464)	igen	(-0.018, 0.510, 1.038)
Laktát	Agyi érkatasztrófa	8.72E-02	igen	(-0.031, 0.041, 0.114)	(-2.920, -1.280, 0.356)	nem	(1.314, 1.751, 2.187)
Kreatinin	Májbetegség	3.10E-03	igen	(-0.114, -0.067, -0.021)	(0.287, 0.644, 1.000)	igen	(1.586, 2.016, 2.447)
Összlipid közepes HDL-ben	Májbetegség	9.45E-03	igen	(-0.147, -0.100, -0.054)	(0.053, 0.348, 0.642)	igen	(0.875, 1.327, 1.780)

Összlipid kis HDL-ben	Májbetegség	1.20E-06	igen	(-0.392, -0.285, -0.178)	(0.027, 0.090, 0.153)	igen	(-0.841, -0.498, -0.154)
Telített zsírsavak	Májbetegség	4.00E-04	igen	(-0.260, -0.170, -0.080)	(0.035, 0.114, 0.192)	igen	(-0.535, -0.099, 0.338)
Koleszterin közepes HDL-ben	Májbetegség	1.81E-02	igen	(-0.165, -0.121, -0.076)	(0.043, 0.435, 0.826)	igen	(1.087, 1.493, 1.900)
Egyszeresen telítetlen zsírsavak	Májbetegség	2.89E-04	igen	(-0.175, -0.097, -0.018)	(0.107, 0.198, 0.290)	igen	(-0.207, 0.213, 0.633)
Glutamin	Májbetegség	5.59E-02	igen	(-0.352, -0.217, -0.081)	(-0.063, -0.007, 0.048)	nem	(-1.742, -1.020, -0.297)
3-hidroxiutirát	Májbetegség	9.36E-02	igen	(-0.061, -0.012, 0.037)	(-0.036, 0.235, 0.507)	nem	(0.300, 1.240, 2.180)
Aceton	Májbetegség	6.71E-02	igen	(-0.099, -0.028, 0.042)	(0.042, 0.141, 0.240)	nem	(-0.248, 0.646, 1.541)
Teljes foszfolipidek lipoprotein-részecskéiben	Májbetegség	2.57E-02	igen	(-0.217, -0.167, -0.117)	(-0.121, 0.097, 0.315)	nem	(0.114, 0.841, 1.567)
Foszfatidilkolinok	Májbetegség	1.15E-02	igen	(-0.254, -0.188, -0.121)	(-0.073, 0.040, 0.152)	nem	(-0.253, 0.299, 0.852)
Apolipoprotein A1	Májbetegség	2.45E-02	igen	(-0.178, -0.129, -0.081)	(-0.032, 0.246, 0.524)	nem	(0.776, 1.322, 1.868)
Teljes zsírsavak	Májbetegség	3.39E-04	igen	(-0.236, -0.165, -0.094)	(0.026, 0.128, 0.229)	igen	(-0.195, 0.233, 0.662)
Valin	Májbetegség	4.40E-03	igen	(-0.196, -0.117, -0.038)	(0.032, 0.119, 0.206)	igen	(-0.209, 0.309, 0.827)
Tirozin	Májbetegség	1.39E-02	igen	(-0.126, -0.066, -0.007)	(0.044, 0.170, 0.295)	igen	(0.135, 0.716, 1.298)
Összlipid közepes VLDL-ben	Májbetegség	4.94E-02	igen	(-0.391, -0.240, -0.088)	(-0.075, -0.017, 0.040)	nem	(-1.523, -0.842, -0.161)
Összlipid közepes HDL-ben	2-es típusú diabétesz	8.17E-02	igen	(-0.396, -0.317, -0.238)	(-0.251, 0.156, 0.562)	nem	(0.310, 0.955, 1.599)
Telített zsírsavak	2-es típusú diabétesz	2.72E-03	igen	(-0.400, -0.216, -0.032)	(0.100, 0.209, 0.318)	igen	(-0.821, -0.291, 0.238)
Koleszterin közepes HDL-ben	2-es típusú diabétesz	6.71E-02	igen	(-0.438, -0.363, -0.289)	(-0.315, 0.205, 0.725)	nem	(0.397, 1.038, 1.679)
Egyszeresen telítetlen zsírsavak	2-es típusú diabétesz	3.41E-03	igen	(-1.079, -0.602, -0.125)	(0.150, 0.223, 0.296)	igen	(-1.855, -1.378, -0.902)
3-hidroxiutirát	2-es típusú diabétesz	4.53E-03	igen	(0.025, 0.170, 0.315)	(-0.429, -0.256, -0.083)	nem	(-0.298, 0.187, 0.671)
Összlipid közepes LDL-ben	2-es típusú diabétesz	3.58E-03	igen	(-0.381, -0.231, -0.082)	(0.044, 0.174, 0.303)	igen	(-0.748, -0.219, 0.309)
Összlipid kis LDL-ben	2-es típusú diabétesz	7.84E-04	igen	(-0.444, -0.285, -0.126)	(0.050, 0.170, 0.290)	igen	(-0.741, -0.267, 0.208)
Koleszterin kis LDL-ben	2-es típusú diabétesz	1.30E-03	igen	(-0.341, -0.213, -0.085)	(0.074, 0.225, 0.377)	igen	(-0.320, 0.155, 0.631)
Összkoleszterin mínusz HDL-koleszterin	2-es típusú diabétesz	1.63E-04	igen	(-0.486, -0.344, -0.201)	(0.017, 0.147, 0.277)	igen	(-0.623, -0.187, 0.249)
Maradék koleszterin (nem-HDL, Non-LDL-koleszterin)	2-es típusú diabétesz	3.84E-04	igen	(-0.500, -0.345, -0.190)	(0.009, 0.132, 0.256)	igen	(-0.737, -0.282, 0.173)
HDL-koleszterin	2-es típusú diabétesz	1.49E-02	igen	(-0.570, -0.488, -0.406)	(-0.283, 0.177, 0.637)	nem	(0.479, 0.997, 1.514)
Teljes foszfolipidek lipoprotein-részecskéiben	2-es típusú diabétesz	2.46E-02	igen	(-0.402, -0.302, -0.202)	(-0.151, 0.058, 0.268)	nem	(-0.239, 0.374, 0.986)
Foszfatidilkolinok	2-es típusú diabétesz	5.02E-02	igen	(-0.402, -0.313, -0.223)	(-0.232, 0.036, 0.305)	nem	(-0.259, 0.477, 1.213)
Apolipoprotein B	2-es típusú diabétesz	4.57E-04	igen	(-0.457, -0.302, -0.147)	(0.045, 0.171, 0.298)	igen	(-0.616, -0.161, 0.293)
Apolipoprotein A1	2-es típusú diabétesz	3.19E-02	igen	(-0.471, -0.388, -0.305)	(-0.278, 0.116, 0.509)	nem	(0.223, 0.892, 1.560)

Teljes zsírsavak	2-es típusú diabétesz	4.19E-02	igen	(-0.152, -0.059, 0.035)	(0.054, 0.308, 0.561)	nem	(0.103, 0.768, 1.434)
Laktát	2-es típusú diabétesz	8.67E-02	igen	(0.013, 0.088, 0.163)	(0.141, 0.644, 1.150)	nem	(0.890, 1.560, 2.231)
Összlipid közepes VLDL-ben	2-es típusú diabétesz	2.54E-02	igen	(-0.398, -0.179, 0.040)	(0.099, 0.206, 0.313)	nem	(-1.142, -0.506, 0.129)
Összlipid nagyon kicsi VLDL-ben	2-es típusú diabétesz	1.15E-03	igen	(-0.550, -0.358, -0.166)	(0.009, 0.114, 0.219)	igen	(-1.007, -0.533, -0.060)
Koleszterin közepes LDL-ben	2-es típusú diabétesz	2.72E-03	igen	(-0.372, -0.231, -0.090)	(0.044, 0.179, 0.315)	igen	(-0.654, -0.135, 0.384)
Nem-HDL koleszterin	2-es típusú diabétesz	1.63E-04	igen	(-0.492, -0.344, -0.197)	(0.020, 0.147, 0.273)	igen	(-0.629, -0.189, 0.250)

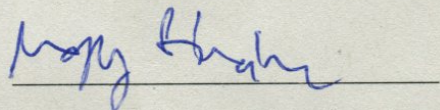
A 37. OTDK
BIOLÓGIA SEKCIÓ FELHÍVÁSÁNAK
2. SZÁMÚ MELLÉKLETE

TÉTELES SZERZŐI HOZZÁJÁRULÁS

Alulírott **Magyary István Gellért** nyilatkozom, hogy a 37. OTDK-ra benyújtott **Az emberi metabolom és betegségek kapcsolatának vizsgálata a UK Biobank adatsor segítségével** című pályamunkámban leírtak esetében az alábbi munkafolyamatok elvégzésében vettem részt:

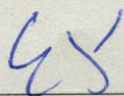
Részfeladat ¹ *	A részvétel mértéke (ötfokozatú skálán [#] jellemezve)
UK Biobank adatok feldolgozás ¹	4
Teljes statisztikai analízis elvégzése	5
Használt statisztikai módszerek kiválasztása ²	1
Eredmények ábrázolása	5
Eredmények értelmezése ³	2

Kelt: Szeged, 2024.06.19.



Pályamunkát benyújtó hallgató (név)
aláírása

A nyilatkozatban foglaltak helyességét megerősítem: **SZAPPANOS BALÁZS,**
HUN-REN SZBK



Témavezető (név, munkahely)
aláírása

#Magyarázat:

A munkafolyamatokban való részvétel mértékét ötfokozatú skálán kérjük értékelni. A skála egyes értékeinek jelentése:

- 5 – Felkészítés után a feladat teljes egészét önállóan végeztem a pályamunkához szükséges mennyiségben.
- 4 – Felkészítés után a feladat több mint felét önállóan végeztem a pályamunkához szükséges mennyiségben.
- 3 – Felkészítés után a részfeladat felét önállóan végeztem a pályamunkához szükséges mennyiségben.
- 2 – Felkészítés után a részfeladat kevesebb mint felét önállóan végeztem a pályamunkához szükséges mennyiségben.
- 1 – A részfeladatot folyamatos segítséggel végeztem a pályamunkához szükséges mennyiségben.

¹A UK Biobanktól az adat lekérése és táblázatba helyezése után a szerző hallgató az adatot önállóan dolgozta fel.

²A statisztikai módszerek kiválasztásáról szóló beszélgetésekben és ötletelésekben a szerző hallgató aktívan részt vett, illetve irodalmazó munka után javasolt megoldásokat.

³A szerző hallgató önállóan prezentálta az eredményeket, egyes elemzéseket témavezetői javaslat után végzett el, az eredmények értelmezésében aktívan részt vett.