

CONTROVERSE PRIVITOARE LA FUNCȚIA BIOLOGICĂ A COLINESTERAZEI

IOANA BRUDAȘCĂ, MIRCEA CUCUIANU

Catedra de Biochimie Medicală, UMF Iuliu Hațieganu Cluj Napoca

Rezumat

Colinesteraza (CHE) hidrolizează esterii colinei și unele medicamente (anestezice locale, miorelaxante, analgezice). Activitatea CHE este un marker al proteosintezei hepatice, fiind scăzută la pacienții cu ciroză și hepatită cronică, în cazurile de malnutriție și/sau malabsorbție, precum și în tratamentul cu L asparaginază al bolnavilor cu leucemie acută, la care sinteza hepatică de proteine este perturbată. O scădere tranzitorie a activității CHE apare în reacția de fază acută (ca de exemplu la pacienți cu avort septic și în primele zile după debutul infarctului miocardic). Hipotiroidismul evoluează cu valori scăzute ale activității CHE, în timp ce în hipertiroidism valorile sunt crescute. Creșteri ale activității enzimei se constată în sindromul nefrotic, la pacienții cu hiperlipoproteinemii tip IIb și IV (asociate cu accelerarea sintezei hepatice de VLDL), precum și la pacienții cu obezitate abdominală. Studiile clinice și experimentale par a fi de acord că atât o accelerare a sintezei de acizi grași și implicit a trigliceridelor, cât și o accelerare a catabolismului acizilor grași se asociază cu creșteri ale activității serice a CHE, fenomen putând fi considerat un marker al sindromului metabolic, fără a fi implicat direct în patogeneza acestuia.

Cuvinte cheie: colinestrază, proteosinteză hepatică, sindrom metabolic.

CONTROVERSIES ABOUT THE BIOLOGICAL FUNCTION OF SERUM CHOLINESTERASE

Abstract

Serum cholinesterase hydrolyses choline esters and some drugs (local anaesthetics, myorelaxants, analgetics). CHE activity is a marker of hepatic protein synthesis, its activity being impaired in patients with cirrhosis and chronic hepatitis, in cases of malnutrition and/or malabsorption as well as in leukemic patients treated with L asparaginase (which is known to affect protein synthesis in the liver). A transient reduction of CHE activity accompanies the acute phase reaction (in women with septic abortion and in patients during the first days following the onset of a myocardial infarction). Hypothyroidism evolves with impaired activity of CHE, while in hyperthyroidism these values are enhanced. High values of CHE activity are noticed in patients with nephrotic syndrome, in patients with hyperlipoproteinemia type IIb and IV (associated with an accelerated hepatic synthesis of VLDL), and in subjects with abdominal obesity. Clinical and experimental studies seem to agree that an acceleration of fatty acids and subsequently of triglyceride synthesis, as well as an enhancement of fatty acids catabolism are associated with an enhanced CHE activity, which could be considered as a marker of the metabolic syndrome without being directly involved in its pathogenesis. .

Keywords: cholinesterase, hepatic protein synthesis, metabolic syndrome.

Acilcolinacil hidrolaza (E.C. 3.1.1.8, CHE) hidrolizează acetilcolina, butirilcolina, benzoilcolina, precum și unele medicamente: anestezice locale (procaina, tetracaina), miorelaxante (succinilcolina și mivacurium) sau analgezice (aspirina și cocaina). Întrucât butirilcolina este substratul preferat al colinesterazei (hidrolizat cu eficiență maximă) și fiind probabil și substratul fiziologic, enzima este denumită și butirilcolinesterază (BCHE). Enzima a fost detectată în ficat, adipocite și celulele musculare netede, rolul principal în producerea și menținerea nivelului plasmatic al enzimei fiind atribuit ficatului [1,2]. Deși determinarea activității CHE se utilizează de multă vreme în laboratorul clinic, iar semnificația modificărilor suferite de această enzimă a fost în mare măsură elucidată, persistă încă incertitudini cu privire la funcția ei biologică.

Argumente de ordin circumstanțial bazate pe observații clinice și de laborator

Determinarea activității serice a CHE a fost introdusă ca explorare de rutină în laboratorul Clinicii Medicale I din Cluj încă din 1967, aceasta dovedindu-se utilă pentru investigarea funcției proteosintetice a ficatului, putând fi folosită în diagnosticarea insuficienței hepatice și evaluarea prognosticului, în concordanță cu datele din literatură [3]. Scăderea activității CHE indică evoluția spre marea insuficiență hepatică cu comă, sindrom hemoragic și deces [4,5]. Alături de CHE, există și alți markeri ai deficitului hepatic de sinteză a proteinelor: factorii coagulării dependenți de vitamina K (II, VII, IX și X), factorul V al coagulării, inhibitorii fibrinolizei (mai ales α_2 antiplasmina), precum și factorul XIII (mai ales subunitatea B) [6,7]. S-a mai arătat că prealbumina și factorii coagulării (respectiv timpul de protrombină) devin patologici mai precoce decât scăderea activității CHE, fapt explicat prin diferența între timpul de înjumătățire biologic de 10-14 zile pentru CHE și de doar 6-8 ore pentru factorul VII [7].

Observații clinice și de laborator au evidențiat scăderi tranzitorii ale activității CHE în cursul reacției de fază acută, așa cum s-a putut constata în cazuri de avort septic [8], precum și în primele zile de la debutul unui infarct miocardic [9,10]. Fenomenul nu se datorează unei insuficiențe hepatice, ci doar unei comutări a proteosintezei spre producerea reactanților de fază acută ca fibrinogenul, proteina C reactivă (CRP), în timp ce alături de CHE scad nivelele plasmatice de albumină, transferină și factor XIII [7]. Cu toate aceste rezerve, determinarea activității CHE s-a dovedit utilă în evaluarea prognosticului în cazuri de hepatită cronică și de ciroză.

Nu toți autorii din domeniul medicinei de laborator sunt satisfăcuți de utilizarea acestui test, iar în unele volume de biochimie clinică din străinătate determinarea activității CHE (BCHE) nu este nici măcar inclusă între testele de explorare a funcției hepatice, fiind limitată ca indicații la situații ca depistarea unei scăderi marcate a activității CHE la subiecți expuși la compuși organofosforici (insecticide)

sau depistarea unor variante ale CHE (BCHE) cu activitate scăzută global sau în privința gradului de inhibare prin dibucaină sau fluoruri, subiecții riscând instalarea unei apneii prelungite după administrarea miorelaxantului succinilcolină în cadrul anesteziei [11,12].

Scăderi importante ale activității plasmatice a CHE s-au înregistrat în urma terapiei cu L-asparaginază a bolnavilor cu leucemie acută limfoblastică, la care în urma carenței de L-asparagină se perturbă sinteza de proteine, nu doar în celulele leucemice, dar și în hepatocite [13].

Malnutriția și malabsorbția duc de asemenea la scăderi importante ale activității CHE, în cadrul unei carențe generalizate de proteine [14]. Valori moderat scăzute ale activității CHE s-au semnalat în cazul bolnavilor cu hipotiroidism evoluând cu hipercolesterolemie și creșterea nivelului plasmatic al LDL, în condițiile unei perturbări în captarea și catabolizarea acestor particule.

Creșteri marcate ale activității CHE survin în cazul bolnavilor cu sindrom nefrotic, când accelerarea sintezei hepatice de proteine are un caracter compensator față de pierderea pe cale urinară și scăderea consecutivă a presiunii coloidosmotice. Ca urmare, concentrația plasmatică a proteinelor cu greutate moleculară relativ mai mică (albumina, antitrombina) scade, în timp ce concentrația celor cu masă moleculară ridicată cum sunt CHE, fibrinogenul, factorul V, factorul VIII și factorul XIII crește semnificativ [15-17].

Pornind de la date din literatură care semnalează o creștere a activității CHE în plasma subiecților obezi [18], s-a studiat legătura dintre anomaliile metabolismului lipidic și comportamentul activității CHE. Cercetări efectuate între 1968 și 2002 au putut demonstra că:

- activitatea CHE se corelează cu colesterolemia și cu logaritmul concentrațiilor de trigliceride [19];

- activitatea CHE este crescută în special în cazurile cu hiperlipoproteinemie de tip IIb și IV, evoluând cu hipertrigliceridemie și în a căror patogeneză intervine o accelerare a sintezei hepatice de VLDL. În cazurile de hipercolesterolemie familială (tip IIa), în care mecanismul constă într-un deficit de îndepărtare din plasmă a particulelor de LDL, neimplicând o sinteză accelerată de lipoproteine, activitatea CHE nu a diferit semnificativ față de cea a subiecților normolipemici și normoponderali [20];

- activitatea CHE este semnificativ mai crescută la bărbații cu obezitate intraabdominală (viscerală) decât la femeile obeze, la care adipozitatea este predominant dispusă pe coapse și fese [21,22]. Țesutul adipos visceral este mai susceptibil la lipoliza indusă de stimuli adrenergici, iar acizii grași eliberați în circulația portală determină o accelerare a sintezei hepatice de VLDL și posibil și o stimulare a sintezei hepatice de proteine [23];

- creșterea activității CHE în serul pacienților cu hipertiroidism [24,25], care nu prezintă hiperlipidemie, atrage atenția asupra complexității relațiilor dintre metabolismul lipidic și comportamentul CHE;

- în cazul bolnavilor cu diabet zaharat de tip 2 activitatea CHE se corelează cu insulinemia, cu peptidul C (marker al secreției de insulină) și cu nivelul acizilor grași liberi [26].

În figura 1 este ilustrată comportarea acestei enzime în câteva stări patologice selectate.

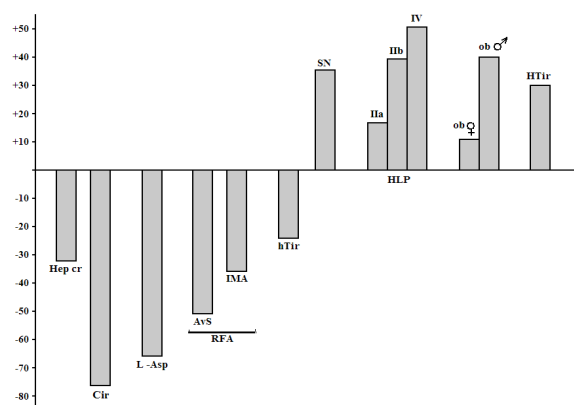


Fig 1. Comportarea activității colinesterazei în câteva stări patologice selectate. Activitatea este exprimată în procente de scădere sau de creștere față de media valorilor de la subiecți control sănătoși normoponderali normolipemici. Hep cr – hepatită cronică; Cir – ciroză hepatică; L-asp – pacienți tratați cu L asparaginază; RFA – reacție de fază acută; Avs – avort septic; IMA – infarct miocardic acut; hTir – hipotiroidism; HTir – hipertireoidism; SN – sindrom nefrotic; HLP – hiperlipoproteinemie; Ob – obezi.

La subiecții cu obezitate viscerală și creșterea trigliceridelor serice (stare compatibilă cu diagnosticul de sindrom metabolic), creșterea activității CHE se asociază și se corelează cu creșterea nivelului plasmatic și al altor enzime și proteine de secreție hepatică, cum sunt γ glutamil-transferaza [27], lecitincoilesterolaciltransferaza [28], fibronectina și factorul XIII al coagulării [29], factorii VII, VIII și X ai coagulării [30,31], inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI-1) [32,33]. De semnalat că și proteinele C și S cu activitate anticoagulantă au nivele crescute în plasma acestor subiecți [34,35]. Se ajunge astfel la un echilibru hemostatic precar, în care mecanismele anticoagulante devin inefficiente în caz de disfuncție endotelială [36], dezvoltându-se astfel o stare protrombotică, caracteristică sindromului metabolic [37].

Ipo-teza unei legături patogenice între anomaliile metabolice, creșterea fluxului de acizi grași liberi spre ficat, stimularea sintezei hepatice de proteine și starea protrombotică a fost sugerată încă din 1991 [32] și dezvoltată ulterior [38]. S-a demonstrat că adaosul de acizi grași la hepatocite în cultură a stimulat sinteza de PAI-1 [39], fiind identificată și o regiune din gena care codifică PAI-1 și care este susceptibilă la stimularea de către acizi grași [40]. Adaosul de plasmă provenind de la subiecți cu hiperlipemie familială combinată la culturi de hepatocite HepG2 a stimulat sinteza de proteine în aceste celule [41].

Din datele de mai sus nu reiese dacă creșterea activității CHE în serul subiecților cu sindrom metabolic este doar un fenomen secundar perturbărilor metabolismului lipidic (un epifenomen) sau este implicată în secvența mecanismelor patologice, răspunsul la această întrebare depinzând de elucidarea funcției biologice a acestei enzime.

Date experimentale încercând să precizeze funcția biologică a colinesterazei

Nu s-au găsit argumente în favoarea atribuirii unui rol activ al CHE în sinteza proteinelor sau în reglarea acestui proces, astfel încât scăderea sau creșterea sintezei acestei enzime evoluează în funcție de perturbarea sau stimularea sintezei hepatice de proteine.

Pe de altă parte, în 1963 s-a emis o ipoteză privind rolul CHE în metabolismul lipidic [42], conform căreia CHE ar hidroliza esterii colinei cu acizii grași (în special butirilcolina formată în cursul metabolizării acizilor grași cu lanț lung de atomi de carbon). Acest proces ar preveni acumularea esterilor colinei ce ar putea avea efecte nedorite, iar acizii grași și colina astfel eliberată își vor urma căile metabolice, așa cum se arată în figura 2.

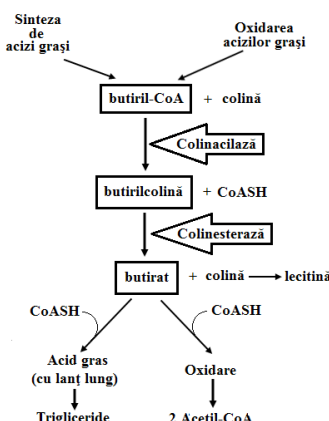


Fig 2. Reprezentare schematică și ipotetică a rolului CHE în metabolismul lipidic (după Clitherow [36] modificată). Se poate deduce că acumulările de butirilcolină (substrat) ar putea induce sinteza enzimei.

Ca o primă obiecție la această ipoteză s-a arătat că nivelul esterilor colinei (acilcolină) este extrem de scăzut în plasma și țesuturile animalelor. S-a putut însă dovedi că omogenatele de ficat pot sintetiza palmitoilcolină în prezența de palmitoil CoA, colină și colinacilază [43], iar același mecanism biochimic ar duce și la sinteza de butirilcolină. De notat că butiril CoA poate apare ca produs intermediar, atât în cursul degradării, cât și al sintezei de acizi grași și trigliceride, iar faptul că astfel de esterii ai colinei nu se acumulează s-ar datora tocmai intervenției prompte a CHE la nivelul ficatului. Mai greu de explicat

este însă lipsa acumulărilor unor astfel de esteri ai colinei și implicit lipsa de efecte nedorite la subiecți cu deficit genetic de CHE. De menționat că deficitul de CHE poate fi parțial compensat prin activitatea altor enzime, cum sunt paraoxonaza și albuminesteraza [44].

Mai puțin relevante au fost experimentele care au încercat să găsească o legătură între activitatea CHE și nivelul particulelor de lipoproteine cu densitate joasă (LDL, β lipoproteine). **S-a demonstrat că β lipoproteinele** formează complexe instabile cu CHE, iar inhibitorii CHE (neostigmina și parathion) determină o reducere a încorporării de 3 Hlizină în β lipoproteine [45]. Astfel de experiențe efectuate cu agenți toxici ar putea însă produce nu doar o inhibare a CHE, dar și o perturbare a sintezei hepatice de lipoproteine, punând astfel sub semnul întrebării o posibilă legătură funcțională între CHE și particulele de LDL. De altfel, așa cum s-a arătat anterior, hipertiroidismul evoluează cu creșterea activității CHE și scăderea nivelului plasmatic de LDL și colesterol.

S-a mai sugerat o posibilă favorizare a asimilării hranei de către CHE, activitatea sa crescând postalimentar [45]. Nu e exclus ca o creștere tranzitorie a acizilor grași liberi din vena portă (proveniți din digestia lipidelor alimentare) să stimuleze secreția de CHE, fără ca acest efect să se repercute asupra absorbției și asimilării hranei. De altfel, subiecții cu deficit de CHE nu prezintă manifestări de malabsorbție sau de malnutriție.

În contrast cu ipoteza de mai sus, s-a arătat că șoarecii cărora li s-a inactivat gena care codifică CHE (animal CHE $^{-/-}$) devin obezi doar dacă li se oferă un regim bogat în lipide, presupunându-se un rol al CHE în metabolizarea grăsimilor, dar fără a elucida mecanismele implicate [46]. De notat că subiecții dotați cu varianta C5 a colinesterazei prezintă o creștere a activității CHE cu 20-40% față de subiecții de control și par a fi protejați față de obezitate, greutatea lor fiind cu 10% mai mică decât a celor prezentând alte variante ale CHE [47]. Importanța acestei particularități genetice este discutabilă, având în vedere că atât oamenii obezi, cât și șoarecii obezi, prezintă creșteri marcate ale activității CHE [45]. Pe de altă parte, indivizii cu deficit genetic de CHE nu devin obezi [48].

Datele cercetărilor experimentale subliniază dificultatea transpunerii rezultatelor obținute pe animal la patologia clinică; fapt datorat particularităților metabolice în funcție de specie.

O contribuție relevantă cu privire la funcția biologică a CHE a fost furnizată de studiul anatomoclinic al unei bolnave de 43 de ani cu deficit genetic de CHE și glomerulonefrită mezangială proliferativă evoluând cu sindrom nefrotic și hiperlipidemie secundară, la care examenul histopatologic al biopsiei renale a evidențiat o importantă acumulare de lipide în rinichi. Terapia cu statine, probucol și colestiramină, asociată cu afereza particulelor de LDL a normalizat spectrul lipidelor plasmatic, în timp ce proteinuria și depunerea de lipide în rinichi s-a accentuat.

Spre deosebire de alte lipidoze genetice, încărcarea cu lipide nu a afectat alte organe (ficat, splină), limitându-se la rinichi [49]. În articol nu se precizează natura lipidelor depuse în rinichi, dar se poate presupune că în condițiile unei activități nedecelabile a CHE se ajunge la o creștere a concentrației intrahepatice de esteri ai colinei și în special de butirilcolină. Aceasta, având un lanț scurt de atomi de carbon și fiind dotată cu grupare polară, devine miscibilă în mediul apos al plasmei, iar greutatea sa moleculară relativ redusă permite filtrarea ei la nivel glomerular, fiind parțial recaptată în celulele tubulare și producând încărcarea rinichilor cu un material care se colorează cu Negru Sudan. Este evident că acest proces a fost mult accentuat în cazul pacientei cu proteinurie masivă.

Aparent controversate și cu rezultate contrarii, studiile clinice și experimentale par a fi de acord că atât o accelerare a sintezei de acizi grași și implicit a trigliceridelor, cât și o accelerare a catabolismului acizilor grași, se asociază cu creșteri ale activității serice a CHE, iar golirea depozitelor de trigliceride din adipocite și cașexia duc la scăderi ale acestei activități. De fapt, așa cum se vede în figura 2, atât în cursul sintezei, cât și al degradării acizilor grași, rezultă butiril CoA ca produs intermediar, iar sub acțiunea unei colinacilaze se formează butirilcolina, substratul preferat al CHE. Creșterea activității CHE în astfel de condiții ar putea fi un exemplu de inducere a enzimei prin creșterea concentrației substratului. Soarta butiratului eliberat prin hidroliza butirilcolinei, respectiv dirijarea spre sinteza de trigliceride sau spre catabolism nu mai depinde de CHE, ci de echilibrul hormonal și de gradul de activare a sistemelor enzimatice implicate în căile metabolice respective.

Ca urmare, creșterea activității CHE apare ca un fenomen secundar unor modificări ale metabolismului lipidic, un epifenomen care poate fi un marker al sindromului metabolic [50,51], deși nu joacă un rol esențial în patogeneza acestuia. De notat însă că activitatea crescută a CHE în plasma obezilor și a celor cu diabet tip 2 contribuie la scindarea acidului acetilsalicilic, reducând astfel eficiența terapiei antitrombotice cu aspirină în cazul acestor pacienți [52].

Bibliografie

1. Augustinson KB. Cholinesterase: a study in comparative enzymology. *Acta Physiologica Scandinavica* 1948; 15 (suppl 52): 1-182
2. Davis L, Britten JJ, Morgan M. Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia* 1997; 52: 244-260
3. Richterich R. *Enzymopathologie*. Ed. Springer. Berlin, Gottingen, Heidelberg 1958
4. Cucuianu M, Hărăguș S, Popescu TA. Pseudocolinesteraza serică și funcția proteosintetică a ficatului. *St. Cerc Med Int* 1969; 10 (1):15-28
5. Schmidt E, Schmidt FW. Enzyme diagnosis of liver diseases, *Clinical Biochemistry* 1993; 26: 284-286

6. Paramo JA, Rocha E. Hemostasis in advanced liver disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1993; 19: 184-190
7. Cucuianu M, Trif I, Cucuianu A. Hemostaza. *Biochimie, Fiziopatologie, Clinică*. Ed. Dacia, Cluj Napoca 1994
8. Crîsnic I, Cucuianu M, Manasia M, Uza G. Disseminated intravascular coagulation and acute renal failure. *Thromb Diathes Haemorrh* 1971; 26: 332-340
9. Mutalik JS, Diwate PG, Nayak NJ, Sainani GS, Postwalla NJ. Studies on pseudocholinesterase in patients with coronary artery disease. *J Association of Physicians of India* 1972; 24: 567-572
10. Dican L, Cucuianu M, Brudașcă I, Coca M. Contribution to the pathophysiology of plasma factor XIII, with special reference to cardiovascular disease. *Fiziologia- Physiology* 2000; 10(2):10-17
11. King ME. Cholinesterase, in Kaplan LA, Pesce A (Editors). *Clinical Chemistry. Theory, analysis and correlation*. C.V. Mosby Company 1984
12. Williams DL, Marks V. *Biochemistry in clinical practice*. William Heineman Medical Books 1983
13. Cucuianu M, Bornuz F, Macavei I. Effect of L-asparaginase therapy upon serum pseudocholinesterase and ceruloplasmin levels in patients with acute leukemia. *Clin Chim Acta* 1972; 38:97-102
14. Waterlow JC. Liver cholinesterase in malnourished infants. *Lancet* 1950; 258: 408-409
15. Kunkel HG, Ward SM. Plasma esterase activity in patients with liver disease and the nephrotic syndrome. *J Exp Med* 1947; 86: 325-337
16. Appel GB, Blum CB, Chien S, Kunis CL, Appel AS. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure and viscosity. *N Engl J Med* 1985; 312: 1544-1548
17. Cucuianu M, Manasia M, Spînu C, Trif I, Mărcușu C, Roman S, Rus HG. Hemostatic variables in nephrotic syndrome. *Rev Roum Med Int* 1991; 29(1-2): 55-64
18. Berry WTC, Cowin PJ, Davies DR. A relationship between body fat and plasma pseudocholinesterase. *Br J Nutr* 1954; 8:79-82
19. Cucuianu M, Popescu TA, Hărăguș S. Pseudocholinesterase in obese and hyperlipemic subjects. *Clin Chim Acta* 1968; 22: 151-155
20. Cucuianu M, Popescu TA, Opincaru A, Hărăguș S. Serum pseudocholinesterase and ceruloplasmin levels in various types of hyperlipoproteinemia. *Clin Chim Acta* 1975; 59:19-27
21. Cucuianu M, Mărcușu C, Griga M. Difference between obese men and obese women concerning serum cholinesterase activity and diluted blood clot lysis time. *Rev Roum Med Int* 1993; 31:25-34
22. Cucuianu M, Bodizs G, Duncea I, Colhon D. Plasma fibronectin in overweight men and women: correlation with serum triglyceride levels and serum cholinesterase activity. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996; 7: 779-785
23. Lonqvist F, Thorne A, Nilsell K, Hoffstedt J, Arner P. A pathogenic role of visceral fat $\beta 3$ adrenoceptors in obesity. *J Clin Invest* 1995; 95:1109-1116
24. Thompson JC, Whittaker M. Pseudocholinesterase activity in thyroid disease. *Journal of Clinical Pathology* 1965; 18:811-812
25. Vlaicu R, Popescu E, Popescu TA, Cucuianu M: Serum electrophoretic lipoprotein fractions and pseudocholinesterase in thyroid disease. *Rev Roum Med Int* 1978; 6: 147-151
26. Cucuianu M, Nistor T, Hâncu N, Orbai P, Musculeu C, Stoian I. Serum cholinesterase activity correlates with serum insulin, C peptide and free fatty acids levels in patients with type 2 diabetes. *Rom J Int Med* 2002; 40:43-51
27. Cucuianu M, Zdrengea D, Pop M, Opincaru A. Increased serum gamma glutamyltransferase in hypertriglyceridemia; comparison with serum pseudocholinesterase. *Clin Chim Acta* 1976; 71: 419-427
28. Cucuianu M, Opincaru A, Tapalagă D. Similar behavior of lecithin-cholesterol acyl transferase and pseudocholinesterase in liver disease and in hyperlipoproteinemia. *Clin Chim acta* 1978; 85: 73-79
29. Cucuianu M, Rus HG, Cristea A, Niculescu F, Bedeleanu D, Poruțiu D, Roman S. Clinical studies on plasma fibronectin and factor XIII; with special reference to hyperlipoproteinemia. *Clin Chim Acta* 1985; 147:273-281
30. Cucuianu M, Popescu TA, Roman S, Bedeleanu D, Păiș R. Increased plasma level of clotting factors VIII and X in hyperlipoproteinemia. *Rev Roum Med Int* 1985; 23:37-43
31. Coca M, Cucuianu M, Hâncu N. Effect of abdominal obesity on prothrombotic tendency in type 2 diabetes. Behavior of clotting factors VII and VIII, fibrinogen and von Willebrand factor. *Rom J Int Med* 2005; 43: 115-126
32. Cucuianu M, Knauer O, Roman S. Alpha 2 antiplasmin, plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and dilute blood clot lysis in selected disease states. *Thromb Haemost* 1991; 66(5): 586-591
33. Cucuianu M, Lanczek M, Roman S. Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in obese men and obese women. *Rev Roum Med Int* 1993; 31 (3): 183-192
34. Cucuianu M, Brudașcă I, Trif I, Stancu A. Clinical studies on plasma protein C. Correlation with serum cholinesterase. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993; 35:481-486
35. Brudașcă I, Cucuianu M, Stancu A, Colhon DM. Plasma protein S antigen (PS:Ag) in selected disease states. *Rev Roum Med Int* 1994; 34(1): 29-35
36. Brudașcă I, Cucuianu M. Anticogulant mechanisms are modulated by vascular endothelial cells. *Rev Rom Med Lab* 2010; 18(3-4):7-14
37. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A): 18B-25B
38. Brudașcă I, Cucuianu M. Pathogenic role of abnormal fatty acids and adipokines in the portal flow. Relevance for the metabolic syndrome, hepatic steatosis and steatohepatitis. *Rom J Int Med* 2007; 45:149-157
39. Schneider DJ, Sobel BE. Synergistic augmentation of PAI-1, induced by insulin, VLDL, and fatty acids. *Coron Artery Dis* 1996; 7:813-817
40. Chen YB, Billadello JJ, Schneider DJ. Identification and localization of fatty acids response region in human PAI -1 gene. *Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2697-26701
41. van Greevenbroek MMJ, Vermeulen VMMJ, De Bruin TWA. Familial combined hyperlipidemia stimulates protein secretion by HepG2 cells: identification of fibronectin in the differential secretion proteome. *J Lipids Res* 2002; 43: 1846-1854
42. Clitherow JW, Mitchard M, Harper NJ. The possible biological function of pseudocholinesterase. *Nature* 1963; 199:1000-1001
43. Berry JF, Whittaker VP. The acyl group specificity of choline acylase. *Biochem J* 1959; 73: 447-458
44. Li B. Sedlacek M, Manoharan I, Boopathy R, Duysen EG, Masson P, Lockridge O. Butyrylcholinesterase, paraoxonase and

albuminesterase but not carboxyl esterase are present in human plasma. *Biochemical Pharmacology* 2005; 70: 1673-1684

45. Kutty KM. Biological function of cholinesterase. *Clin Biochem* 1980; 13 (6):239-243

46. Li B, Duysen EG, Lockridge O. The butyrylcholinesterase knockout mouse is obese on a high-fat diet. *Chemico-Biological Interactions* 2008; 175: 88-91

47. Chautard Freire Maia EA, Promo Perino SL, Picheth G, Lourenco MA, Vieira MM. The C5 isosyme of serum cholinesterase and adult weight. *Hum Hered* 1991; 26:359-382

48. Manoharan I, Boopathy R, Darvesh S, Lockridge O. A medical health report on individuals with silent butyrylcholinesterase in the Vysya community of India. *Clin Chim Acta* 2007; 378: 128-135

49. Honda K, Yumura W, Arai J, Sanaka T, Nihei H, Sugino N. Hereditary serum cholinesterase deficiency associated with severe lipid deposition in the kidney. *Internal Medicine* 1993; 32:145-151

50. Cucuianu M. Serum gamma- glutamyltransferase and/or serum cholinesterase as markers of the metabolic syndrome (letter to the Editor). *Diabetes Care* 1999; 22: 1381-1382

51. Randell EW, Mathews MS, Zhang H, Seraj JS, Sun G. Relationship between serum butyrylcholinesterase and the metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry* 2005; 38:799-805

52. Gresner P, Dolnik M, Waczulikova I, Briszewska M, Sikurova L, Watala C. Increased blood plasma hydrolysis of acetylsalicylic acid in diabetic patients. A role of plasma esterases. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760: 207-215