

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Az oxidatív stressz és a késői glikációs végtermékek  
(AGE-k) változásának vizsgálata diabeteses neuropathiában és Hashimoto-thyreoiditisben**

Bak-Csiha Sára

Témavezető: Dr. Berta Eszter



**DEBRECENI EGYETEM**  
Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2026

**Az oxidatív stressz és a késői glikációs végtermékek  
(AGE-k) változásának vizsgálata diabéteses neuropathiában és Hashimoto-thyreoiditisben**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
az Egészségtudományok tudományágban

Írta: Bak-Csiba Sára okleveles molekuláris biológus

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok doktori iskolája  
(Anyagcsere és endokrin betegségek megelőzése és kontrollja program) keretében

Témavezető: Dr. Berta Eszter

Az értekezés bírálói:

Dr. Lekli István, PhD  
Dr. Magony Sándor PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Remenyik Éva, MTA doktora  
tagok: Dr. Lekli István, PhD  
Dr. Magony Sándor, PhD  
Dr. Katona Evelin, PhD  
Prof. Dr. Vecseryés Miklós, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK Debreceni Egyetem ÁOK,  
Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme  
2026. május 6. 13:00

## Bevezetés

A késői glikációs végtermékek (advanced glycation end products, AGE-k) fehérjék, lipidek vagy nukleinsavak nem-enzimatis reakciója során képződő irreverzibilis molekulák heterogén csoportja. Az AGE-k kulcsszerepet játszanak az öregedésben, fiziológias körülmények között is felhalmozódnak a szervezetben, azonban tartósan fennálló hiperglikémia, oxidatív stressz és gyulladásos állapotok tovább fokozzák a képződésüket. Ezen felül exogén módon élelmiszerekkel és dohányzással is bekerülnek a szervezetbe. Az AGE-k kóros felhalmozódása gyorsíthatja az öregedést, hosszú távon krónikus betegségek és szövődményeik kialakulásához, illetve azok progressziójához vezet. Az AGE-k képesek módosítani fehérjék szerkezetét és funkcióját, érrendszeri és szöveti károsodásokhoz vezetve, valamint a késői glikációs végtermékek receptora (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) aktiválásával különböző gyulladásos jelátviteli útvonalakat indítanak el.

Autoimmun pajzsmirigybetegségek, mint például a Hashimoto-thyreoiditis esetén a krónikus gyulladás és a fokozott oxidatív stressz elősegíti az AGE-k képződését és felhalmozódását a pajzsmirigy szövetében, ami hozzájárulhat a szöveti károsodások és a kóros autoimmun mechanizmusok fokozódásához. Ezzel összhangban a diabetes mellitus különböző típusaiban, különösen a 2-es típusú diabetes esetén, a tartósan jelen lévő emelkedett vércukorszint jelentősen fokozza az AGE-k képződését és akkumulációját. Az AGE-k ezáltal hozzájárulnak a makro- és mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásához, úgy, mint a retinopathia, nephropathia, neuropathia, illetve kardiovaszkuláris elváltozásokhoz.

A diabeteszes neuropathia és a Hashimoto-thyreoiditis kialakulásában egyaránt komoly szerepe van a glikációs végtermékek okozta oxidatív stressznek. Terápiás szempontból fontos olyan új stratégiák fejlesztése melyek elsősorban az AGE szintek csökkentésére, az oxidatív stressz mérséklésére és ezáltal a reaktív szabadgyökök felszabadulásának gátlására fókuszálnak. Többek között az alfa-liponsav, mint erős antioxidáns és mitokondriális koenzim, képes csökkenteni az AGE-k által indukált oxidatív károsodást, javítani a perifériás idegek anyagcseréjét, és mérsékelni a neuropathiás tüneteket. Összességében a késői glikációs végtermékek és azok szöveti hatásai központi szerepet játszanak mind a Hashimoto-thyreoiditis, mind a diabetes különböző típusainak szövődményeiben, különösen a neuropathás elváltozások kialakulásában.

## **Irodalmi áttekintés**

### **Az oxidatív stressz**

Az oxidatív stressz olyan fiziológiai állapot, amely a sejtek redox-egyensúlyának felborulásával jár és reaktív oxigén, illetve nitrogéngyökök (ROS és RNS) túlermelődéshez vezet, ami meghaladja a szervezet antioxidáns kapacitását. Ez a folyamat sejtszintű károsodásokat eredményez, beleértve a lipidperoxidációt, fehérjék módosulását és a dezoxiribonukleinsav (DNS) károsodását. Végsősoron pedig hozzájárul számos betegség és szövődményeinek kialakulásához, köztük szív- és érrendszeri, neurodegeneratív és autoimmun rendellenességek, a daganatos megbetegedések, a cukorbetegség megjelenéséhez, valamint kulcsszerepet játszik az öregedés folyamatában.

Hashimoto-thyreoiditisben (HT) a krónikus pajzsmirigy-gyulladás és az autoimmun folyamatok fokozzák a szabadgyök-termelést, ami hozzájárulhat a szöveti károsodáshoz és a hormonális egyensúlyzavarokhoz. Hasonlóan, 2-es típusú diabetes mellitusban a tartós hiperglikémia fokozza az AGE-k képződését és tovább növeli az oxidatív stressz szintjét, elősegítve a diabeteszes perifériás polyneuropathia (DSPN) kialakulását. Az oxidatív stressz molekuláris markereinek vizsgálata mindkét betegcsoportban lehetőséget nyújt a betegség patofiziológiájának részletesebb megértésére, valamint a terápiás beavatkozások, például a levothyroxin- vagy alfa-liponsavas (ALA) kezelés hatásainak megfigyelésére.

Az oxidatív stressz napjainkban kutatási területként intenzív figyelemnek örvend világszerte, így az ezzel kapcsolatba hozható betegségek gyakorisága folyamatosan emelkedik, és folyamatosan bővítve tudásunkat az oxidatív stressz pleiotrop kóroki szerepéről.

### **Késői glikációs végtermékek (AGE-k)**

Az AGE-k irreverzibilis adduktumok heterogén csoportját képezik, fehérjék, nukleinsavak és lipidek nem enzimatis glikációja és oxidációja során keletkeznek. Alapvetően exogén és endogén forrásból származnak, lassan ürülnek ki a véráramból, ezért élethosszig tartó felhalmozódásra képesek. Meghatározó szerepet játszanak az öregedésben, valamint különböző betegségek és szövődményeik kialakulásában. Az exogén forrásokból származó AGE-k, nagy mennyiségben található meg a feldolgozott, magas hőmérsékleten elkészített, grillezett, magas zsír- és fehérjetartalmú ételekben. Emellett a dohányzás is jelentős külső AGE-forrásnak számít. Az AGE-k kulcsszerepet töltenek be az öregedési folyamatban, valamint számos betegség és szövődmény kialakulásában, többek között a metabolikus szindrómában, a 2-es

típusú diabetes mellitusban, a daganatos betegségekben, az atherosclerosisban és az autoimmun pajzsmirigy-betegségekben.

Az AGE-k a klasszikus Maillard-reakció során jönnek létre, amikor a redukáló cukrok nem enzimatis módon kapcsolódnak a fehérjék, lipidek vagy nukleinsavak aminocsoportjaihoz. A folyamat egy Schiff-bázis kialakulásával indul, majd Amadori-átrendeződéssel és az azt követő oxidatív módosulásokkal (glikoxidáció) folytatódik, amelynek eredményeként AGE-k képződnek. Normál élettani viszonyok között az AGE-k csak mérsékelt mennyiségben képződnek, azonban tartósan fennálló hiperglikémia esetén a fokozott glükóz-hozzáférés miatt termelődésük jelentősen felgyorsul, így az AGE-k szintje jelentős emelkedést mutat cukorbetegknél, különösen, ha a veseműködés is károsodott.

Az AGE-k számos membránhoz kötött, sejtfelszíni receptorral rendelkeznek, amelyek, amelyek aktiválásukat követően különféle jelátviteli útvonalakat indíthatnak el. Egyes receptoraik, mint például az 1-es típusú előrehaladott glikációs végtermék receptor (AGER-1), segítenek az AGE-k eltávolításában a szervezetből, mások, mint például a RAGE, számos jelátviteli útvonalat indít el úgy, mint a MAPK/ERK, TGF- $\beta$ , c-Jun amino terminális kináz (c-Jun N-terminal kinases, JNK) és a nukleáris faktor kappa B (NF- $\kappa$ B) jelátviteli útvonal.

Ezek közül az NF- $\kappa$ B útvonal aktiválásával fokozzák a receptor expresszióját, a gyulladásoos citokinek felszabadulását, az oxidatív stresszt és a reaktív oxigéngyökök (ROS) képződését. Az így felfokozott oxidatív stressz további endogén AGE-k képződéséhez vezethet. Ezáltal egy öngerjesztő folyamat alakul ki, amely hosszú távon hozzájárulhat a krónikus betegségek és szövődényeik kialakulásához. Emellett az AGE-k képesek fehérjékkel keresztkötések kialakítására, így megváltoztatva azok működését, ami szintén szerepet játszik az AGE-hez köthető kórképek széles körének pathogenesisében.

A teljes RAGE receptor mellett számos természetesen előforduló RAGE variánst is leírtak, például a solubilis RAGE receptort (sRAGE). Az sRAGE képes kompetitíven megakadályozni az AGE-RAGE interakciót, ezáltal mérsékli a gyulladásoos citokinek és ROS termelődését. Az sRAGE szérumszintjének csökkenését több kórképben is kimutatták, így például esszenciális hipertóniában, koszorúér-betegségben, krónikus obstruktív tüdőbetegségben, pajzsmirigy-túlműködésben, reumás ízületi gyulladásban és Alzheimer-kórban. Újabb tanulmányok összefoglalták azokat a betegségeket, amelyekben az emelkedett AGE/sRAGE arány megbízható biomarkernek bizonyult, így többek között a nem ST-elevációs miokardiális infarktus,

hyperthyreosis, thoracalis aorta aneurizma és hypercholesterinaemia miatt kezelt betegek esetében.

### **Hashimoto - thyreoiditis**

A Hashimoto-thyreoiditis, (HT) más néven krónikus autoimmun vagy krónikus limfocitás pajzsmirigy-gyulladás, egy autoimmun eredetű kórkép, amelyben az immunközvetített folyamatok következtében a pajzsmirigy ellenes antitestek, az anti-thyreoida-peroxidáz (anti-TPO) és anti-tireoglobulin (anti-TG) képződése és a T-sejtek aktiválódása a pajzsmirigy folliculáris sejtjeinek fokozatos pusztulásához vezet. A HT az autoimmun pajzsmirigybetegségek leggyakoribb formája, előfordulása 1000 főre vetítve 0,3-0,5 eset. A jódban gazdag régiókban a HT a pajzsmirigy-alulműködés vezető oka. A betegség patogenezisében alapvető szerepet játszanak a genetikai hajlam és a környezeti tényezők, míg az előrehaladott életkor és a női nem szintén jelentős kockázati tényezők, az utóbbi esetében 8-10-szeres kockázatot feltételeznek. A Hashimoto-thyreoiditishez társuló pajzsmirigy-alulműködés klinikai jelei a hormonhiány következményei, és több szervrendszert érintenek. A HT okozta hypothyreosis gyakori tünetei közé tartozik a bőrszárazság, hajhullás, fáékonyság, hízás, a rekedt hang, és a bradycardia.

A Hashimoto-thyreoiditis diagnózisa a pajzsmirigy-alulműködés klinikai tüneteinek és a pajzsmirigy ellenes antitestek jelenlétének alapul, bár az esetek 5–10%-ában szeronegatív forma is előfordul. Az ultrahang segíthet a differenciáldiagnózisban, különösen anti-TPO-negatív betegekben, a HT jellegzetes ultrahang jelei a csökkent echogenitás, a heterogenitás, fokozott vascularizáció és kis ciszták jelenléte.

### **Patomechanizmus, szövődmények**

A Hashimoto-thyreoiditis klinikai megjelenése változatos lehet, a betegek a pajzsmirigy működésének különböző stádiumait mutathatják, az euthyreoid állapottól a szubklinikai és manifeszt hypothyreosisig, ritkább esetekben pedig átmeneti hyperthyreosis is kialakulhat.

A Hashimoto-thyreoiditis autoimmun folyamata a genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatásának eredményeként alakul ki, amelyek a pajzsmirigysejtek károsodásához vezetnek, és autoantigének felszabadulását és megjelenését váltják ki. Az autoreaktív immunsejtek bejutása a pajzsmirigybe sejtes és humorális immunválaszt indít, citokintermelést stimulál, valamint citotoxikus hatás és apoptózis kialakulásához vezet. Sejtszinten az öntolerancia

elvesztését elsősorban az autoreaktív CD4<sup>+</sup> T-helper sejtek, különösen a Th1 és Th17 altípusok okozzák, amelyek beszivárognak a pajzsmirigybe és gyulladáskeltő citokineket, például IFN- $\gamma$ -t, IL-17-et és TNF- $\alpha$ -t termelnek. Ezek a citokinek aktiválják a citotoxikus CD8<sup>+</sup> T-sejteket és a helyi makrofágokat, ami a pajzsmirigysejtek fokozatos pusztulásához vezet. A szabályozó T-sejtek (Treg) csökkent működése tovább súlyosbítja az immunválasz egyensúlyának felborulását. Molekuláris szinten a CTLA4, CD40 és PTPN22 gének polimorfizmusai módosítják a kostimulációs jelátvitelt és az antigénprezentációt, elősegítve az autoimmun folyamatok felerősödését. Emellett a JAK/STAT jelátviteli útvonal kóros aktiválódása fokozza a gyulladással mediátorok transzkripcióját, fenntartva a krónikus autoimmun gyulladást. A Hashimoto-pajzsmirigy-gyulladás patogenezisében korábban fokozott oxidatív stresszt és csökkent antioxidáns szintet figyeltek meg. Hosszú távon a felborult redox egyensúly elősegíti az endogén módon termelődő előrehaladott glikációs végtermékek (AGE-k) keletkezését. Egy korábbi vizsgálatban 50 frissen diagnosztizált, euthyreoid HT-betegnél alacsonyabb sRAGE-szintet és magasabb AGE-koncentrációt találtak, azonban levotiroxin-kezelésben részesülő HT-páciensek esetében ezt az összefüggést még nem vizsgálták. Giannakou és munkatársai egy másik tanulmányban a levotiroxin (LT4) pótlásban részesülő betegek oxidatív paramétereit magasabbnak találták, mint a hormonpótlásra nem szoruló betegekéét, azonban az AGE- és sRAGE-értéket nem vizsgálták.

## **Terápiás lehetőségek**

A Hashimoto-thyreoiditis következtében kialakuló hypothyreosis kezelésére a terápiás irányelvek szerint a levothyroxin-monoterápia az ajánlott eljárás. A levothyroxin a trijódtironin (T3) előanyaga (prohormonja), míg a T3 a szervezetben élettanilag aktív pajzsmirigy-hormonként működik. A levotiroxin viszont önmagában nem minden esetben biztosít megfelelő anyagcsere-szabályozást a pajzsmirigy-alulműködésben szenvedő betegek egy kisebb csoportjánál. Egyes nemzetközi irányelvek szerint ilyen helyzetekben érdemes megfontolni a levotiroxin és a liotironin (T4-T3) kombinációs terápiáját. Ez a megközelítés azon a feltételezésen alapul, hogy egyes betegeknél csökkent lehet a T4-T3 átalakulás hatékonysága, illetve, ha a pajzsmirigy működése jelentősen károsodott, előfordulhat, hogy a szervezet nem képes elegendő mennyiségű T3-at előállítani a normális működéshez. A kombinált LT4+T3 pótlás korábbi klinikai vizsgálatok alapján nem mutatott egyértelmű előnyt, legfeljebb csekély klinikai javulást

eredményezett. Alkalmazása elsősorban alacsony FT3-szintek fennállása vagy dehidináz-enzim polimorfizmusok esetén, tehát elégtelen célszövevi T3-ellátottság mellett mérlegelhető.

## **A 2-es típusú diabetes mellitus**

A 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) előfordulása és prevalenciája világszerte növekvő tendenciát mutat, köszönhetően az ülő életmódnak és az egészségtelen táplálkozási szokásoknak. Az NCD Risk Factor Collaboration szerint 2022-ben világszerte mintegy 828 millió felnőtt élt felismert 2-es típusú diabetes-szel. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) előrejelzése alapján 2030-ra a cukorbetegség a hetedik vezető halálokként szerepel majd. A cukorbetegség egy összetett krónikus betegség, amely anyagcserezavarokkal és számos szövődménnyel jár. A T2DM-re jellemző tartós hiperglikémia hátterében az inzulinrezisztencia és a  $\beta$ -sejtek működésének károsodása áll. A tartósan emelkedett vércukorszint hozzájárul a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kialakulásához, amelyek a morbiditás és a mortalitás vezető okai. A neuropathia, amely a becslések szerint a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek felénél alakul ki, rontja az életminőséget és elősegíti a munkaképesség csökkenését és elvesztését, jelentősen növeli az egészségügyi ellátás költségeit. Négy fő típusa (autonóm neuropathia, proximális neuropathia, disztális perifériás neuropathia és fokális neuropathia) közül a disztális szimmetrikus polineuropathia (DSPN) a leggyakoribb forma. A diabeteszes szövődmények patofiziológiája összetett, azonban jól ismert, hogy az AGE-k meghatározó szerepet játszanak a neuropathia, a nephropathia, a retinopathia és az atherosclerosis kialakulásában és progressiójában.

## **A T2DM patomechanizmusa, szövődményei**

Noha a T2DM és szövődményeinek pathomechanizmusa rendkívül összetett, de feltételezhető, hogy az AGE-k, illetve az AGE/RAGE kölcsönhatása meghatározó szerepet játszik a folyamatok kialakulásában. A tartós hiperglikémia okozta AGE képződés és felhalmozódás a hasnyálmirigyben hozzájárul a béta-sejtek toxicitásához, elsősorban a gyulladáshoz vezető jelátviteli kaskádok és az oxidatív stressz aktiválásán, illetve fokozódásán keresztül. Az AGE-k emelkedett szintje fokozza a RAGE expresszióját a Langerhans-szigetekben, az AGE/RAGE tengely aktiválja az NF- $\kappa$ B jelátvitelt, ami krónikus gyulladáshoz, mitokondriális diszfunkcióhoz, béta-sejt károsodáshoz és apoptózishoz vezet. Az AGE/RAGE tengely által

kiváltott hiperglikémiás memória összefüggést mutat a cukorbetegség szövödményeinek kialakulásával. Az AGE/RAGE jelátvitel fokozza az oxidatív stresszt és a gyulladást a hasnyálmirigy béta-sejtjeiben, elősegítve a toxikus sziget-amiloid (IAPP)-fajta kialakulását és aggregációját. A RAGE ezekhez az intermedierekhez kötődve amiloid plakkok képződéséhez vezet, ami béta-sejt toxicitást eredményez. Az AGE/RAGE tengely aktivációja ezen kívül elősegíti a hasnyálmirigy beta-sejtjeinek további károsodását.

Tanulmányok kimutatták, hogy az AGE/RAGE tengely, valamint a MAPK- és NF- $\kappa$ B-jelátviteli utak aktiválódása fokozza az intracelluláris ROS-termelést, ami a gyulladással és profibrotikus mediátorok, például a VCAM-1, ICAM-1, PAI-1, MCP-1 és MMP-2 fokozott expressziójához vezet. Ezek a mediátorok hozzájárulnak az artériás merevség, az érlemezés és a plakkfelhalmozódás kialakulásához az atherosclerózisra hajlamos erekben. Az AGE/RAGE tengely aktivációja tovább fokozza az oxidatív stresszt, és elősegíti az LDL oxidációját, amely kulcsfontosságú szerepet játszik a kardiovaszkuláris betegségek patogenezisében. Az oxidált LDL ligandként kötődik a RAGE-hez, ezáltal számos intracelluláris jelátviteli útvonalat (például NF- $\kappa$ B, p38, JNK és MAPK) aktivál, amelyek fokozzák a TGF- $\beta$ , a C-reaktív protein (CRP), a gyulladással citokinek és a protein-kináz C (PKC) expresszióját. Ez a folyamat fokozza az érlemezést és az ér intima media rétegének merevségét, végső soron hozzájárulva a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásához. Ezen felül az AGE-k felhalmozódása a hosszú élettartamú mátrixfehérjéken, például a kollagénen és az elasztinon, keresztkötések kialakulásához vezet, ami fokozott artériás merevséget, endothel-diszfunkciót és az extracelluláris mátrix (ECM) és a sejtek közötti kölcsönhatások zavarához vezet. A kollagén nem enzimatisz módosulása nemcsak a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában játszik szerepet, hanem jelentős mértékben hozzájárul a nephropathia, a neuropathia és a retinopathia kialakulásához is. A szisztémás gyulladással összefüggő artériás merevség nyomásingadozásokat idézhet elő a különböző szervek, különösen a vese mikrovaskulációjában, ezáltal növelve a veseelégtelenség kockázatát, miközben a romló vesefunkció az eliminációt limitálja, tovább fokozva az AGE-k felhalmozódását.

### **A diabeteszes perifériális neuropathia (DSPN)**

A cukorbetegség mikrovaskuláris szövödményei rendkívül gyakran fordulnak elő, és a test bármely részét érinthetik. Négy, fő típusa közül a perifériás neuropathia a leggyakoribb

formája. A DSPN a T2DM egyik leggyakoribb szövődménye, amely a perifériás idegrendszer működésének károsodásához vezet. Főbb tünetei közé tartozik a bizsergés, zsibbadás, neuropathiás fájdalom, égő érzés, és paresztézia, leggyakrabban a lábujjak, lábfejek vagy a lábszárak területén. A cukorbetegséggel diagnosztizált betegek mintegy 50%-át érinti, és becslések szerint 2045-re körülbelül 350 millió DSPN-ben szenvedő beteg lesz a világon. A dorzális gyökérganglionok (DRG) neuronjai különösen érzékenyek az oxidatív stressz által kiváltott károsodásra, mivel nagy mitokondriumokkal rendelkeznek és intenzív oxidatív anyagcserét folytatnak. Ez a fokozott sérülékenység főként a hiperglikémia által kiváltott oxidatív stressz következménye, amely aktiválja a poli(ol)-, hexózamin-, PKC és AGE-útvonalakat, végső soron pedig endothel- és neuronális sejt-károsodást vagy apoptózist idéz elő. Az NF- $\kappa$ B és a NADPH-oxidáz aktiválása az oxidatív stressz fokozódásához vezet, amelynek következtében a diabeteszes neuropathia során az endoneuronális véráramlás, az idegszövet integritása és a regenerációs mechanizmusok károsodnak. Az AGE-k fokozott képződése tovább rontja az endoneuronális nitrogén-oxid (NO) metabolizmust, ami vasoconstrictiót okoz, a sejtadhéziós molekulák aktivációját és a koagulációs aktivitás fokozódását eredményezi. E folyamatok együttesen az idegrostok vérellátásának további romlását okozzák.

### **Terápiás lehetőségek**

A DSPN kezelésének alapvető pillérei a vércukorszint megfelelő kontrollja, az életmódbeli tényezők rendezése, valamint a neuropathiás fájdalom csillapítása. Az életmódkezelés részeként kiemelt szerepet kap a kiegyensúlyozott étrend, a rendszeres testmozgás, továbbá a vérzsírértékek és a vérnyomás optimális beállítása.

Az oxidatív stressz a diabeteszes perifériás neuropathia kulcsfontosságú patofiziológiai tényezője, és számos tanulmány igazolta, hogy az antioxidáns-alapú beavatkozások kedvező hatásúak lehetnek állatmodellekben és DSPN-ben szenvedő betegeknél egyaránt. Az exogén antioxidáns pótlás és a testmozgás alapvető terápiás eszközöknek számítanak, mivel képesek csökkenteni a ROS-ok által kiváltott káros folyamatokat. Bár a legtöbb antioxidáns-kiegészítőt még nem vizsgálták randomizált, kontrollált vizsgálatokban, a preklinikai eredmények ígéretesek, és megerősítésük esetén értékes kiegészítői lehetnek a DSPN jövőbeli megelőzésének és kezelésének. A rendszeres testmozgás pedig javítja az anyagcsere-folyamatokat és mérsékli a

cukorbetegség szövődményeit az izmok mitokondriális oxidatív kapacitásának fokozásával és az NO biohasznosulásának növelésével.

### **Az alfa-liponsav (ALA)**

Az alfa-liponsav (1,2-ditiolán-3-pentánsav, ALA) rövid szénláncú zsírsav, amely számos farmakológiai előnnyel rendelkezik, többek között gyulladáscsökkentő, antidiabetikus, antioxidáns, daganatellenes, kognitív és neuroprotektív hatásokkal. Az ALA, más néven thioktánsav egy természetes antioxidáns, amelyet a mitokondriumok szintetizálnak, és széles körben megtalálhatók mind az állati, mind a növényi szövetekben. A humán szervezetben az ALA két fő forrásból származik: egyrészt az endogén szintézisből, másrészt exogén forrásokból. Exogén forrásból származó ALA mind az állati eredetű (vörös húсок, máj) mind a növényi eredetű (spenót, paradicsom, burgonya, cékla, sárgarépa, kelbimbó, élesztő) élelmiszerekben megtalálható. Az ALA nélkülözhetetlen kofaktora négy mitokondriális enzimkomplex működésének, amelyek az energia-anyagcsere folyamataiban vesznek részt: a glicinhasító rendszernek (GCS), a 2-ketoglutarát-dehidrogenáz komplexnek (2-KGDH), a piruvát-dehidrogenáz komplexnek (PDHC) és az elágazó láncú 2-ketoacid dehidrogenáznak (BCKDH). *In vitro* és *in vivo* állatkísérletek kimutatták, hogy az ALA-kezelés hatékonyan csökkentheti az AGE-szintet, ezáltal mérsékeli az oxidatív stresszt, ami kedvező hatással lehet a neuropathia patogenezisére. Klinikai vizsgálatok szerint az ALA hatékony és jól tolerálható kezelési lehetőség diabeteszes neuropathia esetén, jelentős javulást eredményezve a klinikai tünetekben. Exogén bevitel esetén az ALA könnyen felszívódik a bélrendszerből, Európában a diabeteszes polyneuropathia gyógyszeres kezelésében széles körben elterjedt alkalmazása.

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az ALA jelentősen gátolta az AGE-k által kiváltott NF- $\kappa$ B jelátviteli út aktivációját vaszkuláris endothelsejt vonalakon és retina endothelsejtekben. Egy másik tanulmányban pedig megfigyelték, hogy az ALA csökkentette az AGE-k által indukált VCAM-1 endothel expresszióját és a monociták endotheliumhoz való tapadását. Ezenkívül az ALA csökkentette az AGE-k által kiváltott indukálható nitrogén-monoxid-szintáz (iNOS) expresszióját, valamint az NO termelődését egér mikroglia sejtekben. Más vizsgálatok megfigyelték, hogy az ALA csökkentette az AGE-k által közvetített lipidperoxidációs termékek képződését a neuronokban is. Az ALA bizonyítottan képes megelőzni vagy mérsékelni a hiperglikémia által okozott sejtkárosodást, ezáltal javítva az idegműködést és csökkentve a

fájdalmat. Hatékony antioxidánsként semlegesíti a perifériás idegekben keletkező szabad gyököket, továbbá fokozza az idegnövekedési faktor (NGF) termelését, ami elősegíti az idegrostok regenerációját. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az ALA-kiegészítés jelentős fájdalomcsillapító hatással bír, és hozzájárul a cukorbetegség életminőségének javulásához. Ugyanakkor az ALA AGE-re gyakorolt hatását humán betegcsoportban még nem vizsgálták. Kutatócsoportunk korábban vizsgálta már az ALA-kezelés hatását 2-es típusú cukorbetegséghez társuló neuropathiában, különös tekintettel az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) és a progranulin (PGRN) szintjére. Sztanek F. és Nádró B. korábbi eredményei az ADMA szintjének csökkenését mutatták, amely az NO-szintáz gátlásán keresztül az atherosclerózis ismert rizikófaktora, valamint a progranulin szintjének emelkedését, amely hozzájárul a neuronok túléléséhez, működésük fenntartásához, és védi az endotéliumot a gyulladós folyamatoktól és az atherosclerózistól.

## Célkitűzések

Kutatásunk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Az AGE- és sRAGE-szintek, valamint az AGE/sRAGE arány meghatározása Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő, levothyroxin-kezelésben részesülő betegek és kor-, nem- és BMI-illesztett kontrollok körében, valamint ezek összefüggéseinek vizsgálata pajzsmirigyfunkciós és anyagcsere-paraméterekkel.
2. Az AGE- és sRAGE-szintek változásának és az AGE/sRAGE arány alakulásának vizsgálata perifériás neuropathiában szenvedő 2-es típusú diabeteszes betegekben, különös tekintettel a thioktánsav (ALA) kezelés hatására.
3. Az ALA-kezelés hatásának értékelése az AGE-k, az sRAGE, oxidatív stressz markerek és a vaszkuláris paraméterek szérumszintjére, valamint a neuropathia súlyosságára a current perception threshold (CPT) alapján.
4. Az AGE-k, az sRAGE és az atherosclerózishoz kapcsolódó vaszkuláris paraméterek közötti összefüggések feltárása.

## **Anyagok és Módszerek**

### **Beteg és kontroll csoportok**

#### **Hashimoto thyreoiditisben szenvedő betegcsoport és kontroll csoport**

Vizsgálatunk célja a szérumban AGE, sRAGE szintek és a pajzsmirigyfunkciós paraméterek közötti kapcsolat feltárása volt olyan betegeknek, akik Hashimoto-thyreoiditis következtében kialakult pajzsmirigy-alulműködés miatt levotiroxin-szubsztitúciós kezelésben részesülnek. A tanulmányban 73 páciens-t vontunk be (69 nő és 4 férfi; átlagéletkor:  $47 \pm 14$  év; átlagos testtömegindex:  $27,4 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup>), akiknél a betegség fennállásának átlagos időtartama  $6,6 \pm 4,4$  év volt. Kontrollcsoportként 82 pajzsmirigybetegségben nem szenvedő személyt szolgált (76 nő és 6 férfi; átlagéletkor:  $46 \pm 14$  év; átlagos testtömegindex:  $27,2 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup>), akiket életkor, nem és BMI szerint illesztettünk a betegcsoporthoz. A kontrollszemélyeknél a TSH, fT4, fT3 és anti-TPO szintek a referencia tartományon belül voltak.

Kizárásra kerültek a várandósok, valamint azok, akiknél korábban ismert cukorbetegség, daganatos megbetegedés vagy más egyidejűleg fennálló autoimmun betegség volt jelen. A kutatást a Debreceni Egyetem Regionális és Intézményi Etikai Bizottsága hagyta jóvá (RKEB.IKEB 6275-2022/DE), továbbá minden résztvevő – a betegek és a kontrollcsoport tagjai egyaránt – írásos beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez. Azt feltételeztük, hogy a HT-betegeknek az AGE szint magasabb, az sRAGE szint pedig alacsonyabb, mint az egészséges kontrollcsoportban. Továbbá összefüggéseket feltételeztünk az AGE szintjei és a pajzsmirigyfunkciós paraméterek, valamint az anyagcsere-paraméterek között.

#### **2-es típusú diabetes mellitusban és diabeteszes neuropathiában szenvedő beteg és kontroll csoport**

A neuropathiában szenvedő 2-es típusú cukorbetegség körében végzett vizsgálatba összesen 54, 2-es típusú diabeteszes, neuropathiában szenvedő beteget vontunk be (22 férfi és 32 nő; átlagéletkor:  $64,15 \pm 8,66$  év). A cukorbetegség fennállásának átlagos ideje a vizsgálat kezdetekor 12,4 év volt (interkvartilis tartomány: 4,1–14,7 év), míg a neuropathia átlagos időtartama  $3,2 \pm 1,4$  évnek bizonyult. Ezen felül a kontrollcsoportba 24, nem és életkor szerint illesztett, neuropathiában nem érintett 2-es típusú cukorbeteg vett részt, akiknél a diabetesz ismert időtartama 12,1 év volt (interkvartilis tartomány: 4,0–14,6 év).

A vizsgálat résztvevőit a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ Belgyógyászati Klinikájáról, a Debreceni Diabéteszes Neuropátia Központból toboroztuk. A résztvevők előzetesen tájékoztatásban részesültek a kutatás részleteivel kapcsolatban, és mindannyian írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételükhöz. A kutatási protokollt a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Etikai Bizottsága (DE RKEB/IKEB; 4775-2017), valamint az Országos Orvostudományi Kutatási Tanács Nemzeti Tudományos és Etikai Bizottsága (5287-2/2019/EÜIG) is jóváhagyta. A vizsgálat megfelelt a Helsinki Nyilatkozat előírásainak.

A kutatás nem került regisztrálásra klinikai vizsgálati adatbázisban, mivel az  $\alpha$ -liponsav (ALA) használata elterjedt, elfogadott terápiás lehetőség a neuropathia kezelésére. Az intervenciós csoport tagjai 600 mg ALA-t (WÖRWAG Pharma GmbH, Böblingen, Németország) kaptak szájon át, naponta, 6 hónapon át. A vizsgálat megkezdése előtt sem az intervenciós, sem a kontrollcsoport tagjai nem részesültek neuropathia kezelésben.

Valamennyi résztvevő a mindenkori terápiás irányelveknek megfelelő orális antidiabetikus kezelést kapott (metformin, szulfonilurea és/vagy DPP-4 gátlók), és a kezelés a követéses időszak alatt nem változott. Mindkét csoport életmód tanácsadásban is részesült. Nem kerültek beválogatásra a vizsgálatba azok a betegek, akik inzulinterápiában, SGLT-2 gátlón vagy GLP-1 receptor agonistán alapuló kezelésben részesültek. Továbbá kizárásra kerültek a diabéteszes nephropathiában (eGFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> vagy perzisztáló albuminuria), 1-es típusú diabéteszben, diabéteszes proliferatív retinopathiában, ismert májbetegségben, autoimmun betegségben érintett betegek, illetve azon páciensek, akik olyan hematológiai vagy neurológiai betegséggel rendelkeznek, amelyek önmagukban is befolyásolhatják a perifériás idegi funkciót. Szintén kizárásra kerültek a várandósok, illetve azok a páciensek, akik korábbi kardiovaszkuláris eseményen estek át (pl. miokardiális infarktus, stroke, perifériás artériás betegség), ismert koszorúér-betegségben vagy előrehaladott szívelégtelenségben (NYHA II–IV stádium) szenvedtek, továbbá akik alkoholproblémával, rosszindulatú daganattal érintettek vagy aktív dohányosok.

### **Mintagyűjtés és laboratóriumi paraméterek mérése**

A Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő betegcsoport és a hozzá tartozó kontroll csoport esetében a vérmintákat a klinika helyi irányelveinek megfelelően gyűjtöttük. A plazmát és a

szérumot 3500 g-n 10 percig végzett centrifugálással választottuk el, majd aliquotokra osztva - 80 °C-on tároltuk a további vizsgálatokig. Az AGE-k szérum szintjét autofluoreszcencián alapuló kvantifikálással határoztuk meg többfunkciós mikroplate-olvasó segítségével (Biotek Synergy H1, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). A szolubilis RAGE (sRAGE) szinteket enzimhez kötött immunoszorbens assay (ELISA) módszerrel mértük (Human RAGE Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) a gyártói protokoll szerint.

A pajzsmirigyhormonok - szabad tiroxin (fT4), szabad trijód-tironin (fT3) és TSH - koncentrációját elektrokemilumineszcens immunvizsgálatokkal határoztuk meg (FT4 G2, FT3, TSH Elecsys; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország). A laboratóriumi referenciatartományok a következők voltak: fT4: 12-22 pmol/l; fT3: 2,4-6,3 pmol/l; TSH: 0,3-4,2 mU/l. Az anti-TPO autoantitest szérumkoncentrációját kemilumineszcens immunoassay-el (LIAISON® Anti-TPO, DiaSorin, S.p.A, Saluggia, Olaszország) mértük.

A szérum kreatinin koncentrációja a Jaffé-féle kolorimetriás eljárással, míg a C-reaktív protein (CRP) szintje immunturbidimetriás technikával került meghatározásra.

A lipidprofil (triglicerid, összkoleszterin, LDL-C, HDL-C) meghatározása enzimalapú kolorimetriás módszerekkel történt, a szérum glükóz szintjét pedig hexokináz-alapú kinetikus eljárással mértük Cobas c6000 automata analizátor segítségével (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország).

A 2-es típusú diabeteszes neuropathiában szenvedő betegek esetében a vérvétel az ALA-kezelés megkezdése előtt, majd 6 hónappal később történt. A neuropathiában nem érintett T2DM-es kontrollszemélyek esetében bevonáskor szintén sor került vérminta begyűjtésére. A mintavétel mindkét csoportban éhgyomorral, vénás vérből történt. A feldolgozás és tárolás módja megegyezett a HT-csoport esetében alkalmazottal (centrifugálás: 3500×g, 10 perc; tárolás: - 80 °C).

A laboratóriumi paraméterek - HDL-C, LDL-C, triglicerid, összkoleszterin, glükóz, HbA1c, hsCRP, húgysav, kreatinin - meghatározása a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Tanszékén történt, Cobas c6000 analizátor segítségével, a gyártói protokollok alapján friss szérum minták felhasználásával. A nem-HDL-koleszterint a teljes és HDL-koleszterin különbségként számítottuk.

## **Antropometriai paraméterek mérése**

A testtömegindexet (BMI) a testtömeg (kg) és a testmagasság (m<sup>2</sup>) hányadosaként számoltuk. A haskörfogatot szabványos anatómiai ponton, vízszintes síkban, az alsó bordaív és a csípőlapát közötti távolság felénél mértük.

## **Szérum AGE és s RAGE szintek meghatározása**

A szérum AGE szintjének meghatározása autofluoreszcenciás kvantifikálással történt (Biotek Synergy H1, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), a mérési eredményeket pedig AU/μg fehérje egységben adtuk meg, a Münch és munkatársai által korábban leírt módszer alapján. Az interassay variabilitási együttható 8,9% volt (azonos napon végzett három párhuzamos mérés alapján,  $n = 35$ ). A napok közötti variáció (öt egymást követő napon) 10,5%-nak adódott ( $n = 35$ ).

A solubilis RAGE (sRAGE) koncentrációkat szendvics ELISA módszerrel határoztuk meg (Human sRAGE Quantikine ELISA kit, R&D Systems Europe Ltd., Abingdon, Egyesült Királyság), a gyártó előírásainak megfelelően. A szérummintákat háromszoros hígításban használtuk, az sRAGE-eredményeket pg/ml egységben fejeztük ki. Az intraassay variabilitási együtthatók 2,6–5,3% között mozogtak, míg az interassay precizitás 5,5–8,8% közötti tartományban volt. Az AGE/sRAGE arányt szintén kiszámítottuk és elemeztük.

## **A pajzsmirigyhormonok és az anti-TPO szérum szintjének meghatározása**

A szabad tiroxin (fT4), szabad trijód-tironin (fT3) és pajzsmirigy stimuláló hormon (TSH) szintek meghatározása elektrokemilumineszcens immunvizsgálatokkal (FT4 G2 Elecsys, FT3 Elecsys, TSH Elecsys, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) történt. A referenciaértékek: TSH: 0,3–4,2 mU/l, fT4: 12–22 pmol/l, fT3: 2,4–6,3 pmol/l voltak. Az anti-TPO autoantitest szérumkoncentrációját kemilumineszcens immunvizsgálattal határoztuk meg (LIAISON®-Anti-TPO, DiaSorin S.p.A., Saluggia, Olaszország).

## **Rutin laboratóriumi paraméterek meghatározása**

A szérum kreatinin Jaffé-féle kolorimetriás, míg a CRP szintje immunturbidimetriás módszerrel került meghatározásra. Triglicerid, összkoleszterin, LDL-C, HDL-C mérésére enzimes kolorimetriás tesztekkel, míg a glükóz koncentrációra hexokináz-alapú kinetikus eljárást

használtunk (Cobas c600 autoanalizátorral (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország).

### **Szérum progranulin, ADMA, sICAM-1, sVCAM-1, TNF $\alpha$ , oxLDL, és VEGF szintek mérése.**

A progranulin szérum szintjét kompetitív ELISA kittel (BioVendor, Brno, Csehország) határoztuk meg a gyártó utasításai szerint, a mérési intervallumon belüli variabilitási koefficiensek (CV) 3,4% és 4,4%, a mérési intervallumok közötti CV-k pedig 6,4% és 7,9% között voltak. Az értékeket ng/ml-ben fejeztük ki.

A szérum ADMA koncentrációját a kereskedelmi forgalomban kapható kompetitív ELISA módszerrel (ADMA-ELISA; DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Németország) mértük a gyártó ajánlása szerint, a mérési intervallumon belüli variációs koefficiensek (CV) 5,7% és 6,4%, a mérési intervallumok közötti CV-k pedig 8,3% és 10,3% között voltak. Az értékeket  $\mu$ mol/l-ben fejeztük ki. A szolubilis intercelluláris adhéziós molekula-1 (sICAM-1) és az sVCAM-1 szérum szintjének meghatározásához szendvics ELISA készleteket (Humán szolubilis ICAM-1 és VCAM-1 ELISA, R&D Systems Europe Ltd., Abington, Egyesült Királyság) használtunk. Az ELISA módszert a gyártó ajánlásának megfelelően végeztük. Az intra-assay és inter-assay variációs együtthatók 3,7–5,2% és 4,4–6,7% (sICAM-1), illetve 2,3–3,6% és 5,5–7,8% (sVCAM-1) között voltak. Az értékeket ng/ml-ben fejeztük ki.

A tumor nekrozis faktor alfa (TNF $\alpha$ ) szérumkoncentrációját a TNF $\alpha$  ELISA kittel (R&D Systems Europe Ltd., Abington, Egyesült Királyság) mértük a gyártó utasításai szerint. Az intraassay variációs együtthatók 1,9% és 2,2% között, az interassay variációs együtthatók pedig 6,2% és 6,7% között voltak. Az értékeket pg/ml-ben fejeztük ki.

A szérum oxLDL szintjét szendvics ELISA módszerrel (Merckodia AB, Uppsala, Svédország) határoztuk meg. Az intraassay koefficiens variációi 5,5% és 7,3% között, az interassay variációk pedig 4% és 6,2 között voltak. Az érzékenység 1 mU/l volt.

A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szérumkoncentrációját ELISA kittel (R&D Systems Europe Ltd., Abington, Egyesült Királyság) mértük a gyártó protokollja szerint. Az intraassay variációs együtthatók 3,5% és 6,5% között, az interassay variációs együtthatók pedig 6,7% és 8,5% között voltak. Az értékeket pg/ml-ben fejeztük ki.

## Nitrit koncentráció meghatározása

A nitrit szérumszintjét az NO-termelés indikátoraként a Griess-reakció szerint határoztuk meg. Az optikai sűrűséget spektrofotometriásan, 550 nm-en mértük. A nitrit koncentrációját nátrium-nitrit standard (10–100  $\mu\text{mol/l}$ ) alkalmazásával határoztuk meg. Az értékeket  $\mu\text{mol/l}$ -ben fejeztük ki.

## Autonóm és perifériás idegi funkciók mérése

A perifériás neuropathiát a Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4), és a Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6) kérdőívek, valamint aktuális áramzetet küszöbérték (CPT) és kvantitatív érzékszervi tesztelés alkalmazásával értékeltük. A retinopathiás betegek felismerését szemész szakorvos bevonásával *in vivo* cornea konfokális mikroszkópiával valósítottuk meg. Az igazolt retinopathiás betegeket kizártuk a vizsgálatból. A perifériás érzőideg-funkciót Neurometer® (Neurotron Inc., Baltimore, MD, USA) segítségével értékeltük, és meghatároztuk a CPT-t, míg az autonóm funkciót Ewing öt standard kardiovaszkuláris reflextesztjével értékeltük: a pulzusszám változása mély belégzés és kilégzés során, a pulzusszám válasza felállásra (30/15 arány), a Valsalva-manőver, a szisztolés vérnyomás ingadozása felállásra, és a diasztolés nyomás változása tartós kézfogás során. Az autonóm neuropathia súlyosságát a tesztek eredményeiből származó összetett autonóm pontszámként írták le (normális = 0, határeset = 1 és kóros = 2), 0 és 10 között, ahol a 0–1 pontszám normálisnak, a 2–3 enyhének, a 4–6 közepesnek és a 7–10 súlyos autonóm neuropathiának minősült.

A DN4 kérdőív egy 10 pontból álló klinikai értékelő eszköz mely alkalmas a neuropathiás fájdalom meglétének és súlyosságának szűrésére és. A 10-es összpontszám érzékszervi leíró és vizsgáló elemekből tevődik össze (fájdalom leírása, társuló paresztézia/diszesztézia, érzékszervi defecitek, kiváltott fájdalom, érintésre és szúrásra való érzékenység, hőérzékelési vizsgálat, valamint tapintási és nyomás allodínia), a neuropathiás fájdalom diagnózisának határértéke pedig a 4/10-es összpontszám. Az eszköz a szenzoros tüneteket és a kiváltott reakciókat vizsgálja (például paresztézia, fájdalomérékenység, hő- és tapintásérzet), és 4/10 pont feletti érték neuropathiás fájdalom jelenlétére utal. Az NTSS-6 skála a tünetek gyakoriságát is figyelembe veszi, pontértékei 0 és 21,96 között változnak, és 6 pont felett klinikailag releváns neuropathiás tünetekről beszélhetünk.

## Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzést a STATISTICA® 13.5.0.17 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA) szoftverrel végeztük, a grafikonokat pedig a GraphPad Prism 6.01 verziójával (GraphPad szoftver, San Diego, CA, USA) készítettük. Az eloszlás normalitása Kolmogorov–Smirnov teszttel történt, az adatokat pedig átlag  $\pm$  szórás vagy medián (interkvartilis tartományok) formájában fejeztük ki normál eloszlás esetén, mediánként és 25. és 75. percentilisként (interkvartilis tartomány, IQR) nem normál eloszlás esetén. A folytonos változók csoportok közötti összehasonlításához normális eloszlású adatok esetén Student-féle t-tesztet, míg nem normális eloszlású adatok esetén Mann-Whitney-U tesztet alkalmaztunk. A diszkrét változók sztochasztikus kapcsolatait Chi-négyszet próbával elemeztük. A folytonos változók közötti kapcsolat elemzéséhez Pearson-féle korrelációt végeztünk. Többszörös lineáris regresszióanalízist végeztünk az AGE-k vagy az sRAGE szint, mint függő változó, és több független változó közötti kapcsolat elemzésére. Az antropometriai és laboratóriumi paraméterek különbségeit a kontrolcsoport és az ALA-kezelés előtt neuropathiás betegek között párosítatlan t-próbával elemeztük normális eloszlás esetén (parametrikus próbák); nem normális eloszlás esetén a különbségeket Mann–Whitney U-próbával elemeztük (nem paraméteres próbák). A neuropathiás csoportban az ALA-kezelés előtt és után a különbségeket párosított t-próbával (normális eloszlású adatok esetén) vagy Wilcoxon párosított páros tesztel (nem normális eloszlású adatok esetén) határoztuk meg. A neuropathiás betegek AGE-értékeinek mintanagyságának kiszámítását a Bécsi Egyetem Statisztikai és Operációkutatási Tanszékének mintanagyság-kalkulátorával végeztük (1.062-es verzió). A kétmintás Wilcoxon Mann–Whitney U-próbához szükséges mintanagyság minimum  $n = 8$  volt, 80%-os (0,8) statisztikai erővel. A tényleges statisztikai erő 99,97% (0,9997),  $P(X > Y) = 0,9303$ , kétoldalas alfa = 0,05 és  $n = 54$ . A változók közötti kapcsolatok vizsgálatára Pearson-korrelációs együtthatót használtunk. A nullhipotézist  $p < 0,05$  kétoldalas értékek esetén elvettük. A statisztikai szignifikancia határát  $p < 0,05$  értékben határoztuk meg.

## Eredmények

### A Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő betegcsoport és kontroll csoport eredményei

Valamennyi Hashimoto-thyreoiditisben (HT) szenvedő beteg levotiroxin-pótló kezelésben részesült. A napi dózis medián értéke 1,15 µg/ttkg volt (interkvartilis tartomány [IQR]: 0,83–1,41; min–max: 0,32–3,28 µg/ttkg/nap). A kezelés idején a betegek 64%-a euthyreoid állapotban volt, míg szubklinikus hypothyreosis és hyperthyreosis 22%, illetve 6%-os gyakorisággal fordult elő. A manifeszt hypo- és hyperthyreosis aránya egyaránt 4% volt. A pajzsmirigyfunkciós paramétereket tekintve a HT-betegek csoportjában a TSH- és ft4-szintek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak a kontrollcsoportéhoz képest (TSH: 2,47 vs. 1,77 mU/l,  $p=0,024$ ; ft4: 17,6 vs. 15,5 pmol/l,  $p<0,0001$ ), míg az ft3-szint alacsonyabb volt (4,6 vs. 5,0 pmol/l,  $p<0,0001$ ).

A glikációs végtermékek és receptoruk szintjeiben is szignifikáns különbségek mutatkoztak. A szérums AGE-koncentráció alacsonyabb volt HT-betegekben (10,71 vs. 11,45 AU/µg fehérje,  $p=0,023$ ), míg az sRAGE-szint magasabbnak bizonyult (923 vs. 755 pg/ml,  $p<0,0005$ ) a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. Továbbá az AGE pozitív korrelációt mutatott az életkorral és a szérums kreatininszinttel, míg az sRAGE negatívan korrelált a BMI-vel mind a teljes vizsgált populációban, mind az alcsoportokban (kontrollok és HT-betegek) külön-külön.

Nem igazolódtott szignifikáns kapcsolat az AGE és az sRAGE szintek között ( $r=0,191$ ,  $p=0,086$  a kontrollokban;  $r=0,205$ ,  $p=0,083$  a HT-betegekben és  $r=0,140$ ,  $p=0,082$  a teljes populációban). Negatív korrelációt találtunk a szérums AGE-koncentráció és az ft3-szint, valamint az sRAGE és a TSH-szint között HT-betegéknél, míg a kontrollcsoportban sem az AGE, sem az sRAGE nem korrelált a pajzsmirigyfunkció paramétereivel.

Ezen felül pozitív korrelációt figyeltünk meg az anti-TPO antitestek (TPOAb) és az AGE szintek között HT-betegéknél. Az ft3-szint ezen betegek körében emellett korrelált az életkorral és a szérums kreatininszinttel is. Mivel a szérums AGE-koncentráció több tényezővel is összefüggést mutatott (életkor, kreatinin, TPOAb, ft3), többszörös lineáris regresszioanalízist végeztünk. A modell alapján a szérums kreatinin és a TPOAb szint szignifikáns prediktornak bizonyult az AGE-szint alakulásában.

Az sRAGE esetében ugyanezt vizsgáltuk a BMI-vel és a TSH-val összefüggésben, és mindkét paraméter hatását szignifikánsnak találtuk a többszörös regresszioanalízisben. A medián AGE/sRAGE arány alacsonyabb volt a HT betegekénél, mint a kontrollcsoportban (2,4, IQR 1,9–

3,1 vs 3,3, IQR 2,3–4,1 AU/pg;  $p < 0,0001$ ). Az AGE/sRAGE arány pozitív korrelációt mutatott az életkorral a kontrollokban ( $r=0,286$ ,  $p < 0,01$ ), míg HT-s betegekben a BMI-vel ( $r=0,275$ ,  $p=0,02$ ), a TSH-val ( $r=0,255$ ,  $p=0,03$ ), és fordítottan az FT3 szintekkel ( $r = -0,239$ ,  $p=0,04$ ).

## **2-es típusú diabetes mellitusban és diabeteses neuropathiában szenvedő beteg és kontroll csoport**

Vizsgálataink során nem figyeltünk meg szignifikáns különbséget a glükóz, a hemogloblin A1c (HbA1C), a kreatinin, a hsCRP, a lipidparaméterek, az sVCAM-1, az sICAM-1, a VEGF és az oxLDL tekintetében a neuropathiás és nem neuropathiás betegek, illetve a neuropathiás csoportban ALA-kezelés előtt és után. Ezzel szemben az ADMA és TNF $\alpha$  szérumszintje szignifikánsan magasabb volt a neuropathiás csoportban a kontrollcsoportéhoz képest. Hasonlóképpen, a küszöbérték meghatározására szolgáló áramerősség (CPT) és az összetett autonóm pontszám (CAS) is emelkedett értékeket mutatott a neuropathiás betegeknél.

A 6 hónapos napi orális ALA-kezelés eredményeként azt tapasztaltuk, hogy a TNF $\alpha$  és az ADMA plazmaszintje szignifikánsan csökkent, míg az NO és a PGRN szintje szignifikánsan emelkedett. Továbbá azt tapasztaltuk, hogy a CPT és a CAS értékek szignifikánsan csökkentek az ALA-kezelés után, vagyis a perifériás és autonóm idegi funkciók kedvező irányban változtak a kezelést követően. Az ALA-kezelés után szignifikáns javulást tapasztaltunk mind a DN4, mind az NTSS-6 pontszámokban, ami a fájdalom és a neuropathiás tünetek csökkenését tükrözi.

A neuropathiás 2-es típusú diabeteses betegek szérum AGE-koncentrációja a kiinduláskor 11,89 AU/ $\mu$ g fehérje volt (IQR: 9,44–12,88), amely szignifikánsan magasabb értéket mutatott, mint a neuropathia által nem érintett cukorbetegékből álló kontrollcsoporté (9,80 AU/ $\mu$ g fehérje; IQR: 8,56–10,97;  $p = 0,016$ ). Hat hónapos ALA kezelés után az AGE-szintek szignifikáns csökkenést mutattak, és 10,95 AU/ $\mu$ g fehérje értékre mérséklődtek (IQR: 9,81–12,82;  $p = 0,017$ ). Ezzel szemben az sRAGE-szintek nem változtak szignifikánsan az ALA-kezelés hatására: a kiindulási érték 814,20 pg/ml (IQR: 651,70–1094,10), míg a kezelés után 806,55 pg/ml volt (IQR: 637,20–1074,6;  $p = 0,660$ ). A neuropathiás betegcsoport sRAGE-szintje nem különbözött szignifikánsan a kontrollcsoport értékétől [685,60 pg/ml; IQR: 596,70–978,90;  $p = 0,438$ ]. Az AGE/sRAGE arány a neuropathiás betegek esetében [2,87 AU/pg; IQR: 2,42–3,54] hasonló volt a nem neuropathiás kontrollcsoportéhoz [2,70 AU/pg; IQR: 2,11–3,27], és az ALA-kezelés után sem mutatott szignifikáns változást [2,68 AU/pg; IQR: 2,12–3,18].

Az ALA-kezelést megelőzően az AGE- és a progranulin (PGRN) szintek között negatív korreláció volt megfigyelhető, miközben az AGE-szint pozitív összefüggést mutatott az sVCAM-1 koncentrációjával. A kezelés után az AGE-k és az oxidált LDL (oxLDL) között negatív korrelációt tapasztaltunk. Az sRAGE esetében az ALA-kezelés előtt összefüggést figyeltünk meg a VEGF-, NO- szintek között, míg a kezelést követően a sVCAM-1, sICAM-1, VEGF és NO értékek mutattak összefüggést az sRAGE-szinttel. Az AGE/sRAGE arány esetében az ALA-kezelést megelőzően negatív korreláció volt tapasztalható az sVCAM-1 és a VEGF szintekkel. Nem találtunk továbbá szignifikáns összefüggést sem az AGE-, sem az sRAGE-szintek, illetve a fő antropometriai és rutin laboratóriumi paraméterek között, sem a kezelés előtt, sem azt követően a neuropathiás betegek körében.

A CPT-értékek csökkenése és az ADMA-szintek változása negatív korrelációt mutatott az AGE-szintek változásával. Ezzel szemben a PGRN szint emelkedése pozitív korrelációt mutatott az AGE-szintek változásával.

### Új tudományos eredmények

1. Levotiroxin-terápiában részesülő, euthyreoid Hashimoto-thyreoiditises betegekben elsőként írtuk le, hogy az AGE-szintek alacsonyabbak, míg az sRAGE-koncentrációk magasabbak az egészséges kontrollcsoporthoz képest. Eredményünk ellentmond több korábbi vizsgálatnak, amelyek kezeletlen Hashimoto-thyreoiditisben emelkedett AGE- és csökkent sRAGE-szinteket találtak. Megfigyelésünk arra utal, hogy a levotiroxin-terápia nemcsak a pajzsmirigy-hormonháztartást, hanem a redox-homeosztázist is kedvezően befolyásolja.
2. Elsőként igazoltuk, hogy a levotiroxin-kezelésben részesülő Hashimoto-thyreoiditises betegekben az AGE/sRAGE arány szignifikánsan alacsonyabb, mint az egészséges kontrollokban. Ez az eredmény új értelmezési lehetőséget nyújt az AGE–RAGE tengely immunológiai és érfaleti hatásainak vizsgálatában, és arra utal, hogy az LT4-kezelés protektív mechanizmusokat aktiválhat.
3. Hashimoto-thyreoiditisben korábban nem publikált összefüggéseket azonosítottunk az AGE–RAGE tengely és a pajzsmirigy-státusz között:
  - negatív korreláció az AGE és az fT3 között,

- pozitív korreláció az sRAGE és a TSH között.

Többszörös regressziós modellben elsőként mutattuk ki, hogy a TPOAb és a kreatinin az AGE-szintek, míg a BMI és a TSH az sRAGE-szintek szignifikáns prediktorai.

4. Kimutattuk, hogy a BMI minden vizsgálati csoportban – pajzsmirigy-státusztól és betegségrcsoporttól függetlenül – szignifikáns negatív korrelációt mutat az sRAGE-szintekkel. Ez az eredmény arra utal, hogy az elhízás önmagában is kedvezőtlenül befolyásolja az AGE–RAGE tengely működését, és fontos kockázati tényezője a gyulladós és érfaíi folyamatok felerősödésének.
5. Klinikai vizsgálatunk elsőként szolgáltatott bizonyítékot arra, hogy az alfa-liponsav (ALA) hat hónapos alkalmazása szignifikánsan csökkenti az AGE-szinteket 2-es típusú cukorbetegségben. Ez új farmakológiai összefüggésre utal az ALA antioxidáns hatásai és az AGE-képződés szabályozása között.
6. 2-es típusú cukorbetegekben nem találtunk különbséget az sRAGE-szintekben neuropathia fennállása szerint, ami eltér több korábbi vizsgálat eredményeitől. Új megfigyelésünk hozzájárul a neuropathia és az AGE–RAGE tengely kapcsolatáról szóló szakirodalmi vita tisztázásához.
7. Új vaszkuláris marker-kapcsolatot azonosítottunk: az AGE-szintek szignifikáns pozitív korrelációt mutattak az sVCAM-1 értékeivel 2-es típusú diabetesben. ALA-kezelés után mérsékelt negatív korreláció jelent meg az sRAGE és az sVCAM-1 között, ami az AGE–RAGE–adhéziós molekula tengely új, eddig nem jelzett dinamikáira utal.
8. A két vizsgálati populáció összehasonlítása során elsőként mutattuk ki, hogy a Hashimoto-thyreoiditises kontrollpopuláció AGE-szintje numerikusan magasabb, mint a 2-es típusú diabeteses betegcsoportok AGE-értékei. Eredményünk alapján valószínűsíthető, hogy a gyógyszeres terápia (levotiroxin, metformin, sztatin) és az életmódi tényezők összessége jelentős módosító hatással bír az AGE–RAGE tengely működésére, függetlenül az alapbetegségtől.

## **Megbeszélés**

### **A Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő betegcsoport és kontroll csoport**

A hypothyreosis az egyik leggyakrabban előforduló endokrin megbetegedés, amely komoly kockázati tényezőt jelent a szív- és érrendszeri betegségek, az elhízás, valamint a 2-es típusú diabetes kialakulásában. Amennyiben glükometabolikus zavar is fennáll, a pajzsmirigy-aluműködés tovább fokozhatja a klinikai szövődmények súlyosságát, különösen a háttérben zajló összetett patofiziológiai folyamatok révén. E mechanizmusokban az előrehaladott glikációs végtermékek (AGE-k) és az ezekhez társuló gyulladásoz válaszreakciók központi szerepet játszanak. Az artériás merevség fokozódása, amelyet a hypothyreosis következtében kialakuló hiperlipidémiás állapot, fokozott koagulációs hajlam és endothel diszfunkció tovább súlyosbíthat, erősítheti a hagyományos kardiovaszkuláris rizikótényezők érfalra gyakorolt hatását.

Az AGE-k mind szerkezeti, mind funkcionális szinten hozzájárulnak az érfali merevség fokozódásához. Strukturális szinten az AGE-k irreverzibilis kötődése (cross-linking) a kollagén- és elasztinrostokhoz jelentősen csökkenti az érfal rugalmasságát. Ezt a hatást tovább súlyosbítja a glikációval összefüggésben fokozódó kollagénszintézis és az elasztintermelés csökkenése. Funkcionális vagy dinamikus szinten az endothelfunkció romlásához vezet az NO csökkent termelődése, az endothelin-1 fokozott termelődése, valamint az eltérő neuroendokrin szabályozás, amelyek együttesen jelentős szerepet játszanak a vaszkuláris diszfunkció kialakulásában.

Egy friss, 22 tanulmányt összefoglaló szisztematikus áttekintés alapján az elhízás szignifikáns mértékben növeli a hypothyreosis előfordulását, és szoros összefüggést mutat a Hashimoto-thyreoiditis megjelenésével is. Elhízás esetén a pajzsmirigyhormonok sejtmembránon keresztüli transzportja is károsodik az enyhe gyulladás miatt, ami pajzsmirigyhormon-rezisztenciához vezet. Vizsgálatunk során negatív korrelációt figyeltünk meg a testtömeg-index (BMI) és a szolubilis RAGE (sRAGE) szintek között mind a betegek, mind a kontrollcsoport esetében. Ez az eredmény arra utal, hogy a túlsúlyos vagy elhízott állapot önmagában is hajlamosító tényező lehet a gyulladáson és oxidatív stresszen alapuló kórfolyamatokra - függetlenül a Hashimoto-thyreoiditis (HT) jelenlététől. Az általunk megfigyelt korrelációk minden testsúlycsoportban jelen voltak. Mind a beteg, mind a kontrollcsoportban az AGE-k szintje pozitív korrelációt mutatott az életkorral és a szérum kreatininszinttel. Az AGE-k növekedése az életkor előrehaladtával alaposan körüljárt jelenség az irodalomban, az AGE-k

élethosszig tartó felhalmozódása és a vesefunkció romlása következtében. HT-ben szenvedő betegek esetében az FT3-szintek szintén pozitív korrelációt mutattak mind az életkorral, mind a szérum kreatininszinttel, ami a pajzsmirigyfunkció és a veseműködés közötti komplex kapcsolatra utal.

További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy a kezelt Hashimoto-thyreoiditisben (HT) szenvedő betegek körében megfigyelt módosult AGE- és sRAGE-mintázatok az autoimmun pajzsmirigybetegséghez társuló krónikus, alacsony szintű gyulladás következményei, vagy inkább a fiziológiához képest a levothyroxin-kezelés hatására módosult hormonális környezet eltéréseihez köthetők. A vizsgált HT-betegek többségére jellemző volt a normál TSH-szinttel társuló euthyreoid állapot, a csoport FT4- és FT3-szintjei egyaránt a levotiroxinnal szubsztituált hypothyreosis jellemző hormonprofilját tükrözték.

Összességében elmondható, hogy a pajzsmirigyhormonok szintjének változásai hozzájárulhatnak az elhízás, az érlemezés és a gyulladásos folyamatok kialakulásához. Ezen túlmenően a pajzsmirigyfunkció zavara fokozhatja az immunrendszer aktivációját, ami kétirányú kölcsönhatást eredményezhet az elhízás és a pajzsmirigy autoimmunitása között.

Összességében az sRAGE és a BMI közötti összefüggés arra utalhat, hogy a normál testsúly fenntartása védelmet nyújthat a HT metabolikus és kardiovaszkuláris szövődményeivel szemben. Meg kell jegyezni, hogy az életmódbeli tényezők, például a táplálkozási szokások és a földrajzi és éghajlati különbségek is befolyásolhatják az eredményeket, ezt figyelembe kell venni a következtetések levonásakor. Kontrollcsoportunk kedvezőtlen eredményei eltérhetnek az olasz tanulmány vizsgálati csoportjának adataitól, ami magyarázható a hazai, telített zsírokban gazdag, egészségtelen táplálkozási szokásokkal, szemben a mediterrán országok egészségesebb étrendi mintázataival.

Tanulmányunkban az a HT-betegek körében alacsonyabb AGE-szinteket és emelkedett sRAGE-koncentrációkat mértünk, ami alátámaszthatja az LT4-kezelés lehetséges antioxidáns hatását. Továbbá összefüggést mutattunk ki a TPOAb és az AGE szint között. Elsőként vizsgáltuk az AGE és RAGE szinteket LT4-gyel kezelt HT betegek körében. Eredményeink arra utalnak, hogy az AGE/RAGE tengely eltolódása, valamint a carotis intima-media vastagság (cIMT) növekedése hozzájárulhat az atherosclerotikus folyamatokhoz HT-ben. Bár az anti-TPO szintek korreláltak az AGE-értékekkel, az AGE-szintek összességében nem voltak magasabbak az LT4-kezelés alatt álló HT-betegeknél, mint az egészséges kontrollcsoportban, ami összhangban van az

oxidatív stressz csökkenésére vonatkozó megfigyeléseinkkel ebben a betegcsoportban. Az elvégzett többszörös regresszióanalízis eredményei alapján a szérum kreatininszint és a pajzsmirigy-peroxidáz elleni autoantitest (TPOAb) szintje szignifikáns prediktorai voltak az AGE-szinteknek, míg a testtömeg-index (BMI) és a TSH-szint szignifikáns előrejelzőként jelentek meg az sRAGE-koncentráció tekintetében.

A vizsgálat korlátai a viszonylag alacsony betegszám, a vizsgált populáció széles életkor-tartománya, illetve a levotiroxin-szubsztitúció nélküli HT-betegcsoport hiánya, valamint az oxidatív és gyulladásos paraméterek értékelése. Egy nagyobb mintaszámú, prospektív, longitudinális vizsgálat, amely magában foglalná az artériás merevség és a carotis intima-media vastagság (cIMT) mérését is, tovább pontosíthatná az élethosszig tartó AGE-felhalmozódás kardiovaszkuláris kockázatokra gyakorolt hatásának megértését HT-ben szenvedő betegeknél. Tanulmányunk erőssége, hogy elsőként mutattuk ki a kezelt HT-betegek körében alacsonyabb AGE/sRAGE arányt a kontrollcsoportéhoz képest, valamint az AGE és az FT3-szintek közötti negatív korrelációt, az sRAGE és a TSH-szintek közötti korrelációval együtt. Eredményeink alapján feltételezzük, hogy a levotiroxin-kiegészítés hozzájárulhat a kedvezőbb AGE/sRAGE arányhoz a kezelt HT-betegeknél, ugyanakkor a betegspecifikus korrelációk arra utalnak, hogy a kezelt betegek körében a magasabb FT3-szint, valamint a referencia tartományon belüli alacsonyabb TSH-szint kedvezőbb hatással lehet az oxidatív stresszre. Az AGE–RAGE tengely kedvező irányú modulálása nemcsak farmakológiai úton, hanem életmódbeli változtatásokkal is elérhető.

## **2-es típusú diabetes mellitusban és diabeteszes neuropataiban szenvedő beteg és kontroll csoport**

Bebecslések szerint a cukorbetegséggel élő betegek mintegy felénél élete során kialakul neuropathia, amely jelentősen rontja az életminőséget és növeli a morbiditást. A diabeteszes neuropathia megelőzésének és kezelésének elsődleges célja a hiperglikémia mérséklése és a neuropathiás fájdalom csökkentése, ugyanakkor a glikémiás kontroll önmagában nem bizonyult hatékonynak a fájdalom kezelésében

Az AGE-k számos membránhoz kötött sejtfelszíni receptorral rendelkeznek, amelyek különféle jelátviteli útvonalakat aktiválnak. Az előrehaladott glikációs végtermékek receptora (RAGE), olyan jelátviteli útvonalakat indukálnak, mint az NF- $\kappa$ B kaskád. Ezáltal fokozzák a receptor

expresszióját, elősegítik gyulladáscsökkentő citokinek felszabadulását, reaktív oxigéngyökök (ROS) képződését, valamint a NADPH-oxidáz aktiválásán keresztül oxidatív stresszt váltanak ki. A tartós oxidatív stressz pedig tovább serkenti az endogén AGE-k képződését, így kialakítva egy önfenntartó, „ördögi kört”, amely végső soron meghatározó szerepet játszik számos krónikus betegség és azok szövődésének kialakulásában. Vizsgálatunkban a neuropathiás és nem neuropathiás 2-es típusú cukorbetegség sRAGE-szintje hasonló volt, ami eltér a korábbi irodalmi adatoktól, mivel Aubert és munkatársai pozitív kapcsolatot találtak az sRAGE és a perifériás neuropathia előfordulása között. Az AGE- és sRAGE-szintek lehetséges biomarkerként szolgálhatnak a betegség rizikó és a kedvezőtlen kimenetek előrejelzésében, azonban a folyamatok pontos tisztázásához további kutatások szükségesek.

Vizsgálatunk elsőként mutatta ki az ALA AGE-csökkentő hatását 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekben, összhangban az ALA jól ismert antioxidáns tulajdonságaival. A disszertáció első felében részletesen leírt kutatásunkban a nem cukorbeteg, Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő betegek átlagos AGE-értéke 10,7 AU/ $\mu$ g, sRAGE-szintje pedig 923 pg/ml volt, míg egészséges kontrollszemélyeknél ezek az értékek rendre 11,4 AU/ $\mu$ g és 755 pg/ml-t tettek ki; ezek a különbségek jól összevethetők jelen cukorbeteg-populációnk adataival. Előző vizsgálatunkban az egészséges kontrollcsoport tagjaihoz képest a betegek körében észlelt kedvezőbb AGE-szinteket oxidatív stressz mérséklődésével magyaráztuk, mely vélhetően a levotiroxin hatására jelentkezett. A HT vizsgálat egészséges kontrollcsoportjának tagjai AGE-értékei T2DM vizsgálatunk kezelt neuropathiás (10,9 pg/ml) és nem neuropathiás betegcsoportjainak AGE-szintjeinél (9,8 pg/ml) is magasabbak voltak numerikusan. Quade-Lyssy és munkatársai kimutatták, hogy a sztatinok növelik az sRAGE-szintet, ami magyarázhatja a sztatinok gyulladáscsökkentő hatását. Jelen vizsgálatban a betegek metformint és sztatinot kaptak az irányelveknek megfelelően, ami feltehetően már önmagában is javította AGE- és sRAGE-értékeiket, ezáltal kedvezően befolyásolva az AGE/sRAGE arányt, hasonlóan ahhoz, amit a levotiroxinnal kezelt, nem cukorbeteg Hashimoto-betegeknél korábban tapasztaltunk. Feltételezhető az is, hogy a különböző farmakológiai kezelések, illetve az életmódbeli változások, például a táplálkozás során bevitt exogén forrásból származó AGE-k csökkentése az oxidatív stressz mértékére gyakorolt jótékony hatása is egymást erősítő módon előnyös lehet. Ugyanakkor az ALA AGE-szintre gyakorolt önálló hatásának értékelése cukorbeteg populációban korlátozott, mivel az antihyperglykémiai kezelés és a lipidparaméterek korrekciója a terápia alapvető és korai

elemei a szövődmények megelőzése érdekében. A RAGE fokozott expressziója mellett alacsony sRAGE-szintet figyeltek meg cukorbetegségben, ami a redox státusz megváltozásához vezethet. Vizsgálatunk során viszont nem találtunk különbséget az az sRAGE-szint tekintetében az egyes csoportok között.

Az érrendszeri paraméterek esetében korábbi *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az ALA-kezelés csökkenti az AGE-indukált VCAM-1 endoteliális expresszióját, valamint a monociták endotéliumhoz való kötődését. Tanulmányunkban az sVCAM-1 szintje nem különbözött a neuropathiás és a nem neuropathiás betegeknél, és nem tapasztaltunk változást az sVCAM-1 szintjében az ALA-kezelés előtt és után. Az ALA endotél-adhéziós molekulák expressziójára gyakorolt, korábban leírt kedvező hatása alapján alacsonyabb gyulladási marker-szintekre számítottunk 6 hónapos kezelés után. Bár a TNF $\alpha$ -szintek jelentősen csökkentek, a vizsgálati időtartam feltehetően nem volt elegendő az sVCAM-1, sICAM-1 és VEGF koncentrációk változásának számottevő kimutatásához. Azonban szignifikáns korreláció volt megfigyelhető az AGE és az sVCAM-1 között, valamint az sRAGE és az sVCAM-1 között pedig mérsékelt, nem szignifikáns összefüggést találtunk az ALA-kezelést követően. Az AGE/sRAGE arány negatív korrelációt mutatott az sVCAM-1-gyel az ALA-kezelés előtt neuropathiás betegekben. Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy az sVCAM-1 erősebb korrelációt mutat az AGE-ekkel, amikor az ALA-kezelés jótékony hatásai jelen vannak.

Jelen vizsgálatunkban összefüggést találtunk az sRAGE és az sVCAM-1, illetve az sICAM-1 és a VEGF, az ér- és vér-ideg gát permeabilitásának induktora között. *In vitro* modellekben az AGE-k fokozzák, míg az sRAGE csökkenti a VEGF expresszióját. Betegcsoportjainkban a VEGF és az AGE-k között nem találtunk összefüggést, de korrelációt figyeltünk meg a VEGF és az sRAGE között. A neuropathiás csoportban, az ALA-kezelés előtt, az AGE/sRAGE arány negatívan korrelált a VEGF-fel, ami alátámasztja azt a hipotézist, miszerint 2-es típusú cukorbetegségben az sRAGE az endotél-diszfunkció és az érrendszeri események potenciális kockázati tényezője lehet. Dedert és munkatársai *in vitro* eredményei szerint a PGRN segít az AGE-k sejtekből való kiürülésében, amelyet vizsgálatunk is részben megerősít a progranulin, és AGE-szintek közötti korrelációval. Eredményeink alapján az ALA-kezelés indukálta PGRN-növekedés elősegíti az AGE-k kiürülését, amely 6 hónap után alacsonyabb szérumszintekben nyilvánult meg. Feltételezhető, hogy a kezelés kezdeti szakaszában az sRAGE-szint emelkedett volt, melynek igazolása a jövőben további vizsgálatot

igényel. A NO vazoprotektív hatást fejt ki az érfalra, és ez a jótékony hatás hozzájárul az endothelfunkció javulásához ACE-gátlóval és sztatinnal kezelt betegekben. Vizsgálatunkban neuropathiás betegeknel az ALA-kezelést követően emelkedett NO-szintet észleltünk. Összefüggést találtunk a NO és az sRAGE között az intervenció csoportban az ALA-kezelés előtt. Emellett a progranulin szintje emelkedett, az ADMA szintje pedig csökkent az ALA-kezelés után; mindkettő jótékony változása korrelált az AGE-k változásával. Ren és munkatársai korábbi tanulmányukban kimutatták, hogy az AGE-k csökkentik az endothel nitrogén-monoxid-szintáz expresszióját humán koszorúér-endothelisejtekben, míg az ADMA a NO-termelés endogén inhibitora.

A fent említett adatok mind alátámasztják eredményeinket, és arra utalnak, hogy az ALA komplex hatást fejt ki NO-szintázra több, egymással összefutó útvonalon keresztül fejthet ki kedvező hatást. Az AGE-k krónikus gyulladásban és atherosclerózisban betöltött szerepének, valamint az ALA neuroprotektív és endothelfunkciót javító mechanizmusainak pontos feltérképezése további vizsgálatokat igényel. Eredményeink egyértelműen tükrözik az ALA szinergikus neuro- és atheroprotektív hatásainak meglétét, amelyben az AGE-csökkentő hatása alapvető fontosságú lehet.

Azonban néhány limitáló tényezőt meg kell említeni. A megfelelő hatásméret ellenére, amit a minta méretének kiszámítása is megerősített, egy nagyobb betegpopuláció javíthatja a vizsgálat statisztikai erejét. Tanulmányunk a kaukázusi populációra összpontosított; ezért az eredmények más etnikai csoportokra vonatkozó értelmezése csak korlátozott mértékben lehetséges. Tanulmányunk keresztmetszeti és prospektív jellege miatt minden ok-okozati összefüggést óvatosan kell megközelíteni. Ezenkívül az ALA-kezelés során változatlan sRAGE-szintek oka részben ismeretlen. A szolubilis RAGE-formát humán szérumból mértük, a képződés pontos mechanizmusa további *in vitro* kísérleteket igényel. További kutatások szükségesek annak vizsgálatára is, hogy az ALA megelőzheti-e a szövődmények kialakulását diabeteszben. Hipotézisünket nagyobb betegcsoportban kell megerősíteni, és célszerű lenne a 2-es típusú cukorbetegség diagnosizakor bevonnai a betegeket, hogy az ALA hatását étrendi változtatásokkal és testmozgással kombinálva pontosabban lehessen értékelni. Az ALA AGE-kre és az endotéliumra gyakorolt pontos hatásmechanizmusának tisztázása érdekében további *in vitro* kutatásokra van szükség, ahol a RAGE expressziója is értékelhető.

## Összefoglalás

Mind a Hashimoto-thyreoiditisben, mind a 2-es típusú diabeteszben kritikus kérdés az AGE-szintek és az oxidatív stressz csökkentése. Ez elsősorban életmódváltással, megfelelő stresszkezeléssel és rendszeres testmozgással érhető el. Az egészséges, főként növényi alapú étrend és a dohányzás kerülése jelentősen mérsékli az exogén AGE-bevitelt, míg a testmozgás bizonyítottan csökkenti a keringő AGE-k szintjét és növeli az sRAGE értékeket, míg elhízás esetén irodalmi források az sRAGE szintek csökkenéséről számoltak be. Ezen felül egyre több kutatás vizsgálja a farmakológiai lehetőségeket az AGE-k szisztémás csökkentésére.

A hypothyreosis az egyik leggyakoribb endokrin zavar, amely jelentősen növeli a szív- és érrendszeri betegségek, az elhízás és a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázatát. Pajzsmirigy-alulműködés esetén az AGE-k és az ezekhez kapcsolódó gyulladási folyamatok kulcsfontosságúak a szövődmények kialakulásában, hozzájárulva az érfal merevségéhez, a carotis intima-media vastagság (cIMT) növekedéséhez és az atherosclerotikus folyamatok felgyorsulásához. Az AGE-k szerkezeti módosulásokat okoznak a kollagén- és elasztinrostokban, miközben romlik az endothelfunkció, csökken a nitrogén-monoxid (NO) biohasznosulása, és nő az endothelin-1 termelése. Hashimoto-thyreoiditisszel rendelkező betegekben a cIMT emelkedett lehet a klasszikus kardiovaszkuláris rizikótényezőktől függetlenül, és az alacsony T3-szint elősegítheti az atherosclerózis progresszióját, míg a T3 hormon védő szerepet tölthet be.

Levotiroxin-kezelés hatására Hashimoto-betegekben az AGE-szintek alacsonyabbak, az sRAGE-koncentráció magasabb, ami a kezelés antioxidáns jellegére utal, és összefügg az anti-TPO szintek változásaival.

Hasonló mechanizmusok szerepelnek a diabeteszes neuropathiában is a tartós hiperglikémia elősegíti az AGE-k felhalmozódását, amelyek RAGE-receptorokon keresztül gyulladási és oxidatív stressz útvonalakat aktiválnak, fokozva a szövetkárosodást. Életmódbeli beavatkozások, kiegyensúlyozott étrend, testmozgás, testsúlycsökkentés, valamint farmakológiai kezelések, például ALA, sztatín vagy metformin, csökkenthetik az AGE-k szintjét, növelhetik az sRAGE-t, javíthatják az endothelfunkciót és mérsékelhetik az oxidatív stresszt. Az ALA különösen előnyös, mivel egyszerre fejti ki neuroprotektív, érvédő és antioxidáns hatását, javítja a NO-termelést, növeli a progranulin szintjét és csökkenti az ADMA koncentrációt. Az AGE-k szubcelluláris hatásainak pontos mechanizmusát a különböző neuropathia-altípusok kialakulásában és progressziójában továbbra is vizsgálni kell.

Kutatásaink során levotiroxinnal kezelt HT-beteg szérum AGE- és sRAGE-szintjét vizsgáltuk, összehasonlítva életkor-, nem- és BMI-illesztett egészséges kontrollal. Az eredmények szerint a HT-csoportban az AGE-szint szignifikánsan alacsonyabb volt míg az sRAGE-koncentráció magasabb. Az AGE-szint pozitívan korrelált az életkorral, az sRAGE-szint pedig mindkét csoportban negatív korrelációt mutatott a BMI-vel. A HT-betegek esetében az AGE-szint és az FT3-szint között negatív, valamint az sRAGE és a TSH között negatív korreláció volt kimutatható. A medián AGE/sRAGE arány szignifikánsan alacsonyabb volt a HT-betegekben, mint a controlokban, pozitív korrelációval a BMI-vel és negatív korrelációval az FT3-szinttel. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a referencia-tartományon belüli alacsonyabb TSH- és magasabb FT3-értékek kedvező AGE/RAGE egyensúlyt biztosítanak, mérsékelve a glikáció okozta sejtkárosodást.

T2DM-ben, különösen diabeteszes polineuropathia (DSPN) esetén, a tartós hiperglikémia elősegíti az AGE-k felhalmozódását, amelyek a RAGE-receptorokon keresztül gyulladós és oxidatív stressz útvonalakat aktiválnak, fokozva a szövethkárosodást. Kutatásaink másik felébe neuropathiás T2DM-ben szenvedő betegeket vontunk be, akik napi 600 mg orális ALA-kezelésben részesültek hat hónapon keresztül. Emellett neuropathiában nem érintett T2DM-betegét vizsgáltunk kontroll csoportként. Eredményeink azt mutatták, hogy az ALA-kezelés szignifikánsan csökkentette a szérum AGE-szintet miközben az sRAGE és az AGE/sRAGE arány változatlan maradt. Az AGE-csökkenés pozitív korrelációt mutatott az áramérzékelési küszöb (CPT) és a progranulin-szint javulásával, valamint negatív korrelációt az ADMA változásával, ami az endothelfunkció javulását jelzi. Ez arra utal, hogy az ALA az AGE-k mérséklésén keresztül képes javítja a neuropathia mértékét és enyhíti a tüneteit.

Összességében a pajzsmirigyfunkció, az elhízás, az étrend és a farmakológiai kezelés komplex módon szabályozza az AGE-RAGE tengelyt, az oxidatív stresszt és az immunválaszt, így döntő szerepet játszik a metabolikus és kardiovaszkuláris szövődmények, valamint a diabeteszes neuropathia kialakulásában és progressziójában. Az életmód- és gyógyszeres beavatkozások célzott alkalmazása lehetőséget kínál ezen folyamatok mérséklésére és a szövődmények megelőzésére.

## **Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretném kifejezni hálámat mindazoknak, akik szakmai és tudományos munkám megvalósításában segítségemre voltak.

Köszönöm Prof. Dr. Balla Józsefnek, a DE KK Belgyógyászati Klinika igazgatójának, Prof. Dr. Bácskay Ildikónak a Gyógyszerésztudományi Kar dékánjának, Prof. Dr. Nagy Endrének a DE ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Endocrinológiai Tanszék vezetőjének, Dr. Bodor Miklós egyetemi docensnek a DE Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerészi Klinikai Alapismeretek Tanszék vezetőjének, valamint Prof. Dr. Paragh Györgynek, a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék vezetőjének, amiért lehetővé tették számomra a tanszéken folyó tudományos munkában való részvételt.

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Berta Eszter egyetemi adjunktusnak, aki szakmai iránymutatásával, támogatásával, értékes tanácsaival, és szüntelen biztatásával hozzájárult kutatásaim sikeréhez.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Harangi Mariann egyetemi tanárnak és Dr. Lőrincz Hajnalkának, akik odaadó közreműködésére mindig számíthattam a laboratóriumi munkákban, és szakmai kérdésekben egyaránt.

Köszönöm Dr. Sztanek Ferenc egyetemi docensnek értékes szakmai támogatását, amelyek jelentősen hozzájárultak kutatásaim sikeréhez.

Hálás vagyok Dr. Katkó Mónikának, és DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Kutatólaboratóriumának valamennyi munkatársának a laboratóriumi és szakmai munkában nyújtott segítségükért.

Köszönet illeti tudományos közleményeim társszerzőit, akik szakmai támogatásukkal és együttműködésükkel segítették kutatásaim megvalósítását.

Külön hálával tartozom családomnak és barátaimnak. Köszönöm szüleimnek, testvéreimnek, akik mindig bátorítottak. Köszönöm férjemnek és kislányomnak, Ágotának türelmüket és szeretetüket, amellyel rendületlenül végig kísérték ezen az úton.



Nyilvántartási szám: DEENK/566/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Csiba Sára  
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10088808

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Csiha, S.**, Hernyák, M., Molnár, Á., Lőrincz, H., Katkó, M., Paragh, G., Bodor, M., Harangi, M., Sztanek, F., Berta, E.: Alpha-Lipoic Acid Treatment Reduces the Levels of Advanced End Glycation Products in Type 2 Diabetes Patients with Neuropathy. *Biomedicines*. 13 (2), 1-16, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines13020438>  
IF: 3.9 (2024)
2. **Csiha, S.**, Molnár, I., Halmi, S., Hutkai, D., Lőrincz, H., Somodi, S., Katkó, M., Harangi, M., Paragh, G., Nagy, E. V., Berta, E., Bodor, M.: Advanced glycation end products and their soluble receptor (sRAGE) in patients with Hashimoto's thyroiditis on levothyroxine substitution. *Front. Endocrinol.* 14, 1-9, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1187725>  
IF: 3.9

### További közlemények

3. Diószegi, Á., Lőrincz, H., Kaáli, E., **Csiha, S.**, Kaluha, J., Varga, É., Páll, D., Tarr, T., Harangi, M.: Assessment of Serum Endocan Levels and Their Associations with Arterial Stiffness Parameters in Young Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med.* 14 (17), 1-16, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14175955>  
IF: 2.9 (2024)





10. Csengő, E., Lőrincz, H., Csósz, É., Guba, A., Kárai, B., Tóth, J., **Csiha, S.**, Paragh, G., Harangi, M., Nagy, G. G.: Newly Initiated Statin Treatment Is Associated with Decreased Plasma Coenzyme Q10 Level After Acute ST-Elevation Myocardial Infarction.  
*Int. J. Mol. Sci.* 26 (1), 1-18, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms26010106>  
IF: 4.9
11. Ratku, B., Lőrincz, H., **Csiha, S.**, Borbásné Sebestyén, V., Berta, E., Bodor, M., Nagy, E. V., Szabó, Z., Harangi, M., Somodi, S.: Serum afamin and its implications in adult growth hormone deficiency: a prospective GH-withdrawal study.  
*Front Endocrinol (Lausanne)*. 15, 1-13, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2024.1348046>  
IF: 4.6
12. Lőrincz, H., **Csiha, S.**, Ratku, B., Somodi, S., Sztanek, F., Seres, I., Paragh, G., Harangi, M.: Gender-Dependent Associations between Serum Betatrophin Levels and Lipoprotein Subfractions in Diabetic and Nondiabetic Obese Patients.  
*Int. J. Mol. Sci.* 24 (22), 1-13, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms242216504>  
IF: 4.9
13. Lőrincz, H., Ratku, B., **Csiha, S.**, Seres, I., Szabó, Z., Paragh, G., Harangi, M., Somodi, S.: Impaired Organokine Regulation in Non-Diabetic Obese Subjects: halfway to the Cardiometabolic Danger Zone.  
*Int. J. Mol. Sci.* 24 (4), 1-13, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24044115>  
IF: 4.9
14. Galgóczi, E., Katkó, M., Papp, F. R., Csiki, R., **Csiha, S.**, Erdei, A., Bodor, M., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Györy, F., Nagy, E. V.: Glucocorticoids Directly Affect Hyaluronan Production of Orbital Fibroblasts: a Potential Pleiotropic Effect in Graves' Orbitopathy.  
*Molecules*. 28 (1), 1-12, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28010015>  
IF: 4.6

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 61,8**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 7,8**

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.11.04.





4. Borbásné Sebestyén, V., Ujvárosy, D., Ratku, B., Lőrincz, H., **Csiha, S.**, Tari, D., Majai, G., Somodi, S., Szűcs, G., Harangi, M., Szabó, Z.: Inflammatory Biomarkers and Lipid Parameters May Predict an Increased Risk for Atrial Arrhythmias in Patients with Systemic Sclerosis.  
*Biomedicines*. 13 (1), 1-15, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines13010220>  
IF: 3.9 (2024)
5. Dániel, E., Sztanek, F., **Csiha, S.**, Ratku, B., Somodi, S., Paragh, G., Harangi, M., Lőrincz, H.: Long-Term Effects of Semaglutide and Sitagliptin on Circulating IGFBP-1, IGFBP-3 and IGFBP-rp1: results from a One-Year Study in Type 2 Diabetes.  
*Int. J. Mol. Sci.* 26 (21), 1-14, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms262110404>  
IF: 4.9 (2024)
6. Tóth, L., Harsányi, A., **Csiha, S.**, Molnár, Á., Lőrincz, H., Nagy, A. C., Paragh, G., Harangi, M., Sztanek, F.: Semaglutide Improves Lipid Subfraction Profiles in Type 2 Diabetes: insights from a One-Year Follow-Up Study.  
*Int. J. Mol. Sci.* 26 (13), 1-18, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms26135951>  
IF: 4.9 (2024)
7. Lőrincz, H., **Csiha, S.**, Ratku, B., Somodi, S., Sztanek, F., Paragh, G., Harangi, M.: Associations between Serum Kallistatin Levels and Markers of Glucose Homeostasis, Inflammation, and Lipoprotein Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes and Nondiabetic Obesity.  
*Int. J. Mol. Sci.* 25 (11), 1-12, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25116264>  
IF: 4.9
8. Hernyák, M., Tóth, L., **Csiha, S.**, Molnár, Á., Lőrincz, H., Paragh, G., Harangi, M., Sztanek, F.: Kallistatin as a Potential Marker of Therapeutic Response During Alpha-Lipoic Acid Treatment in Diabetic Patients with Sensorimotor Polyneuropathy.  
*Int. J. Mol. Sci.* 25 (24), 1-14, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms252413276>  
IF: 4.9
9. Berta, E., Halmi, S., Molnár, I., Hutkai, D., **Csiha, S.**, Bhattoa, H. P., Lőrincz, H., Somodi, S., Katkó, M., Harangi, M., Paragh, G., Nagy, E. V., Bodor, M.: Low Serum Fibroblast Growth Factor 21 Level and Its Altered Regulation by Thyroid Hormones in Patients with Hashimoto's Thyroiditis on Levothyroxine Substitution.  
*Metabolites*. 14 (10), 1-10, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo14100565>  
IF: 3.7

