

DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Az afamin potenciális szerepe a kardiometabolikus kockázat
felmérésében és a betegkövetésben felnőttkori növekedési hormon-
hiány és súlyos elhízás esetén**

Ratku Balázs

Témavezető: Dr. Somodi Sándor



DEBRECENI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
DEBRECEN, 2024.

**AZ AFAMIN POTENCIÁLIS SZEREPE A KARDIOMETABOLIKUS KOCKÁZAT
FELMÉRÉSÉBEN ÉS A BETEGKÖVETÉSBEN FELNŐTTKORI
NÖVEKEDÉSIHORMON-HIÁNY ÉS SÚLYOS ELHÍZÁS ESETÉN**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
egészségtudományok tudományágban.

Írta: Ratku Balázs okleveles kiterjesztett hatáskörű ápoló, mentőtiszt

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok doktori iskolája
Anyagcsere és Endokrin betegségek megelőzése és kontrollja program keretében.

Témavezető: Dr. Somodi Sándor, PhD

Az értekezés bírálói: Prof. Dr. Márk László, PhD
Prof. Dr. Jakab Attila, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Márk László, PhD

Prof. Dr. Jakab Attila, PhD

Dr. Szűcs Nikolette, PhD

Dr. Deli Tamás, PhD

Az értekezés védésének időpontja és helyszíne:

2024. november 20. 13:30

Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme.

1. BEVEZETÉS

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai alapján az elhízás az Európai régióban az összes halálozás több mint 13%-áért felelős. Bár az elhízás az egész Európai Unióban súlyos népegészségügyi problémát okoz, hazánk mutatói kifejezetten rosszak, a túlsúlyos és elhízott betegek aránya jelentősen meghaladja az Európai Unió átlagot. Az elhízással ellentétben a felnőttkori növekedéshormon-hiány (AGHD) egy ritka endokrin betegség, amely hazánkban kb. 1750 beteget érint. Az elhízás és az AGHD népegészségügyi jelentőségüket tekintve ugyan különbözőek, mindkettőre jellemző a kardiometabolikus kockázati tényezők halmozódása, amely fokozott cardiovascularis mortalitáshoz vezet.

Jól ismert, hogy mind az obesitas, mind pedig az AGHD gyakran szövődik metabolikus szindrómával, amelynek a megjelenése jelentősen fokozza a betegek cardiovascularis veszélyeztetettségét. A magas kockázatnak kitett betegek korai azonosítására mindkét kórkép esetében nagy szükség lenne, azonban a metabolikus szindróma klasszikus kritériumrendszerének e célú alkalmazhatósága mindkét esetben erősen vitatható.

Definíció szerint a biomarker egy olyan tulajdonság, amely objektíven mérhető és érzékeny jelzője lehet a normális biológiai folyamatoknak, patológiás folyamatoknak vagy a terápiára adott farmakológiai válasznak. A klinikai gyakorlatban AGHD és obesitas esetében olyan biomarker alkalmazására lenne szükség, amely elősegíti a kardiometabolikus kockázat felmérését, és jól reflektálja a kockázat kezelés során bekövetkező változásait is. Ideális biomarker híján, az elmúlt években a kutatók figyelme egyes organokinek vizsgálatára terelődött, amelyek az anyagcsere folyamatokban betöltött finomhangoló szerepük révén már szubklinikus eltéréseket is jelezhetnek, ezzel biomarkerként segíthetik, pontosíthatják a betegek kockázat alapú elkülönítését. Ezek közé az organokinek közé tartozik a hepaticus eredetű afamin is, amely szoros összefüggést mutat a metabolikus szindrómával, és alkalmas lehet a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) előrejelzésére is.

Annak ellenére, hogy mindkét kórkép esetében magasabb a metabolikus szindróma és a cukorbetegség kockázata, az afaminnal kapcsolatban obesitas esetében csak kevés információ áll rendelkezésre, míg AGHD betegekben az afamin koncentrációját és szerepét, mint potenciális biomarker ez idáig nem vizsgálták.

2. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

2.1. AFAMIN

A humán afamin egy májban szintetizálódó glikoprotein, amelyet 1994-ben fedeztek fel az albumin géncsalád negyedik tagjaként. Bár az elmúlt évtizedekben számos összefüggésre fény derült, az afamin fiziológiai szerepével kapcsolatos ismereteink továbbra is hiányosak. Tekintve, hogy az afamin képes E-vitamint kötni, felmerült, hogy szerepe lehet az E-vitamin plazmában és egyéb testfolyadékokban történő szállításában. A későbbi vizsgálatok során a follicularis folyadék és a liquor esetében igazolták az E-vitamin és afamin koncentráció közötti összefüggést, a plazma esetében azonban ilyen kapcsolatot nem találtak. Preklinikai vizsgálatok felvetették az afamin esetleges neuroprotektív hatását, amely miatt számos neurológiai kórkép, így például a Parkinson-kór és a sclerosis multiplex esetében is felmerült az afamin, mint potenciális biomarker szerepe. Vizsgálták továbbá az afamint, mint lehetséges tumormarkert többek között ovarium carcinomában és colorectalis tumorokban is, emellett ígéretes prediktív markernek találták preeclampsia esetében.

2014-ben Kronenberg és munkacsoportja az afamin gént fokozott mértékben expresszáló transzgenikus egerekben magasabb testsúlyt, illetve magasabb lipid- és vércukorszinteket detektáltak. Ezt követően egy nagy elemszámú epidemiológiai vizsgálatban igazolták, hogy az afamin koncentrációja pozitívan korrelál a metabolikus szindróma elemeinek a számával, és a metabolikus szindróma valamennyi elemével külön-külön is összefügg. Egy másik, szintén nagy elemszámú vizsgálatban szoros kapcsolatot találtak az afamin és a prediabetes, inzulinrezisztencia és a T2DM

incidenciája és prevalenciája között is. A közelmúltban emelkedett afamin koncentrációt észleltek a metabolikus szindróma hepaticus manifesztációjaként ismert nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) esetében is, míg elhízás esetében az egészségesekhez viszonyítva magasabb és azzal megegyező afamin koncentrációról is beszámoltak.

2.2. FELNŐTTKORI NÖVEKEDÉSIHORMON-HIÁNY

Az AGHD csökkent csontsűrűséggel, csökkent terhelhetőséggel, csökkent vázizomtömeggel, romló életminőséggel, fokozott testzsírtömeggel és fokozott kardiometabolikus rizikóval jellemezhető kórkép. Amellett, hogy ritka endokrin betegség kifejezetten heterogén is, amely a számos lehetséges etiológiai tényező mellett annak is tulajdonítható, hogy a növekedési hormon hiánya általában nem izoláltan, hanem egyéb hypophysishormon-hiánnyal együttesen fordul elő. A betegség nagyjából felnőttkorban alakul ki, ebben az esetben AoGHD-ről (adult onset growth hormone deficiency) beszélünk, ritkább altípusa a gyermekkorban kezdődő, de felnőttkorban is perzisztáló CoGHD (childhood onset growth hormone deficiency). A nagy nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján az összes AGHD eset több mint fele hypophysadenoma vagy craniopharyngeoma miatt alakul ki, azonban újabb eredmények rámutattak, hogy a korábban ritkának vélt okok (pl. koponyatrauma, stroke) valójában gyakoribbak, mint gondoltuk.

A pulzatis GH-szekréció miatt az alacsony GH koncentráció önmagában nem bizonyítja az AGHD fennállását, ezért a diagnózis felállításához általában dinamikus tesztek pl. inzulin tolerancia teszt (ITT) elvégzésére van szükség. Az alacsony inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) szint diagnosztikus értéke szintén igen limitált, mivel AGHD esetében élettani határértékeken belüli IGF-1 is előfordulhat, illetve az alacsony IGF-1-nek egyéb az AGHD-nál gyakoribb okai is lehetnek.

Tekintve, hogy AGHD esetében az egyes szív- és érrendszeri kockázati tényezők, mint a zsigeri elhízás, atherogen lipidprofil és inzulinrezisztencia együttes fennállása jellemző, a kórkép nagyban hasonlít a metabolikus szindrómához. Az elmúlt

évtizedek intenzív kutatásai azt bizonyították, hogy az AGHD során észlelt fokozott cardiovascularis morbiditás és mortalitás hátterében a klasszikus szív-és érrendszeri rizikótényezők mellett az endotheldiszfunkció, fokozott oxidatív stressz, kóros adipokin profil, csökkent fibrinolitikus aktivitás, szubklinikus systolés diszfunkció és krónikus kisméretű gyulladás is fontos szerepet játszik. Jelen tudásunk szerint a növekedési hormon pótlása a szív- és érrendszeri rizikótényezőket kedvezően befolyásolja.

2.2.1. KARDIOMETABOLIKUS KOCKÁZATI TÉNYEZŐK AGHD ESETÉBEN

Felnőttkori növekedési hormon-hiány esetében jellemzően dyslipidaemia alakul ki, amelyet az AGHD során fennálló kedvezőtlen cardiovascularis rizikóprofil legjelentősebb tényezőjeként tartanak számon. GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegek esetében – a betegség során fennálló krónikus kisméretű gyulladásnak tulajdoníthatóan – a C-reaktív protein (CRP) jelentős emelkedése is megfigyelhető, amely a dyslipidaemiával megegyezően GH-szubsztitúció mellett javulást mutat. Az AGHD jellegzetes következménye továbbá a kóros testösszetétel kialakulása, ami magában foglalja az életkor alapján várhatóanál 7-10 %-kal magasabb testzsírtömeget, alacsony vázizomtömeget, a csontok csökkent ásványianyag-tartalmát és a csökkent teljes test víztartalmát is. A zsírszövet felhalmozódása és a zsigeri elhízás kialakulása mellett a GH-hiány a zsírszövet endokrin funkcióját befolyásolva, kóros adipokin profil kialakulását is eredményezheti.

A GH/IGF-1 tengely intakt működése kiemelten fontos a cardiovascularis rendszer integritásának a fenntartásában. Összességében a GH/IGF-1-tengely fiziológiás működése védő funkciót tölt be az atherosclerosis szemben, emellett hozzájárul a fiziológiás balkamrai szívizomtömeg és systolés funkció megtartásához. Ennek megfelelően AGHD esetében több vizsgálat beszámolt a balkamrai szívizomtömeg csökkenéséről, szubklinikus systolés diszfunkcióról és csökkent coronaria áramlási rezervőről is, amelyet tartós GH-szubsztitúciót követően javultak.

A GH-szubsztitúció inzulinrezisztenciával való viszonya összetett: több, döntően rövidtávú vizsgálat beszámol GH-szubsztitúció során az inzulinrezisztencia romlásáról, hosszantartó kezelés (> 1 év) és alacsony GH-dózisok esetén azonban ez a mellékhatás kevésbé jelentős. Másrészt, a GH-szubsztitúció tartós elmaradása esetén a zsigeri elhízás, csökkent vázizomtömeg, csökkent IGF-1 szintek és a csökkent fizikai aktivitás miatt az inzulinérzékenység jelentősen romlik, és a 2-es típusú cukorbetegség kockázata is fokozódik.

AGHD esetében a metabolikus szindróma prevalenciája jelentősen emelkedett, bizonyos tanulmányok szerint a normál populációhoz viszonyítva annak kétszeresével vagy azt is meghaladó prevalenciával számolhatunk. Bár a jelenlegi eredmények alapján a GH-szubsztitúció hozzájárul a kardiometabolikus kockázat csökkentéséhez, követéses vizsgálatok eredményei szerint a GH-szubsztitúció nem csökkenti a metabolikus szindróma prevalenciáját. Több kutatócsoport esetében felmerült a kérdés, hogy AGHD betegek esetében megfelelő eszköz-e a metabolikus szindróma kritériumrendszerének az alkalmazása a kockázatbecslésben, és hogy a metabolikus szindróma prognosztikai jelentősége vajon megfelel-e az átlagpopulációnál tapasztaltaknak. A kérdésekre jelenleg nem lehet konszenzusos választ adni, azonban nyilvánvaló, hogy a metabolikus szindróma jelenléte, a nem metabolikus szindrómás AGHD betegekhez képest fokozott kockázatot jelent a cukorbetegséggel, valamint a cardiovascularis és cerebrovascularis betegségekkel szemben is. Mivel az AGHD esetében jelenleg rutinszerűen alkalmazott biomarker, az IGF-1 szintje nem kellően informatív a betegek kardiometabolikus rizikóprofiljáról, nagy szükség lenne olyan biomarkerek alkalmazására, amelyek alkalmasak a kardiometabolikus kockázat felmérésére és jól reflektálják a GH-szubsztitúció kardiometabolikus kockázati tényezőkre kifejtett hatásait is.

2.3. KARDIOMETABOLIKUS KOCKÁZATI TÉNYEZŐK OBESITAS ESETÉN

Az elhízás a cardiovascularis megbetegedések széles skálájával szoros összefüggést mutat, mindemellett gyakran vezet obesitas-hypoventilációs szindróma és obstructív alvási apnoe kialakulásához is, amelyek szintén negatívan hatnak a cardiovascularis rendszer működésére.

Jelen tudásunk szerint az elhízás a cukorbetegség előfordulásában megfigyelhető exponenciális növekedés egyik legfontosabb mozgatója. Bár az obesitas és a cukorbetegség közötti kapcsolat nem teljesen tisztázott, számos tanulmány szerint az inzulinrezisztencia és cukorbetegség kialakulásában komoly szerepe van a zsírszövetben végbemenő strukturális és funkcionális változásoknak. Obesitas során a zsírsejtek megnagyobbodása, a zsírtömeg növekedése és ezzel egyidejűleg csökkenő oxigénellátottsága diszfunkcionális zsírszövet kialakulását eredményezi, amely reaktív oxigéngyököket és gyulladáshoz vezető citokineket juttat a keringésbe. A gyulladás során kialakuló makrofáginfiltráció, a makrofágok által is szekretált proinflammatorikus citokinek súlyosbítják az obesitast kísérő metabolikus gyulladást, és károsítva az inzulin jelátvitelt, inzulinrezisztenciát eredményeznek. Az ektópiás zsírdepozíció eredményezte lipotoxicitás, az egyes sejtorganellek jellegzetes károsodása (endoplasmaticus reticulum stressz, mitochondriális diszfunkció) pedig a β -sejtek dedifferenciációjához és pusztulásához vezet, amely végül manifeszt cukorbetegség kialakulását eredményezheti. Mindemellett számos vizsgálat felveti, hogy az inzulinrezisztencia és a cukorbetegség kialakulásában a bélmikrobiomnak is szerepe lehet. Ezt a hipotézist támogatva jelentős eltérést találtak az elhízott és normál testsúlyú egyének baktériumflórája között. Ez az eltérés obesitasban a bélfal permeabilitásának a fokozódását eredményezi, emiatt a lipopoliszacharidok (endotoxinok) abszorpciója fokozódik, amely a proinflammatorikus citokinek fokozott szekrécióját és az inzulinjelátvitel további zavarát idézheti elő.

Az atherosclerosis fontos rizikótényezőjeként elhízott betegekben is jellemző a dyslipidaemia megjelenése, amely emelkedett triglicerid, csökkent HDL-C szintekkel, HDL diszfunkcióval, valamint normális vagy kissé emelkedett LDL-C és emelkedett kicsi denz LDL szintekkel jellemezhető. Az atherosclerosis és artériás thrombosis fokozott rizikója mellett elhízásban a vénás thromboembolia (VTE) rizikója is nagymértékben megnő, amelyben közrejátszik a krónikus gyulladás, a prothromboticus molekulák, például a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) fokozott jelenléte, csökkent fibrinolyticus aktivitás és a thrombocyták fokozott aktivitása is.

Az elhízás által előidézett hemodinamikai változások a cardiovascularis rendszert kóros szerkezeti és működésbeli változásokra kényszerítik. A megnövekedett keringő vértérfogat, a szimpatikus túlsúly miatt emelkedő szívfrekvencia és fokozott perifériás rezisztencia a perctérfogat növekedését eredményezi. A keringő térfogat, perctérfogat és a falfeszülés növekedése miatt a bal kamra progresszív dilatatioja és hypertrophiája figyelhető meg, amelyek tartós fennállás esetén dyastolés majd systolés diszfunkciót eredményeznek. A bal pitvar dilatatioja is gyakran kialakul, amely a pitvarfibrilláció és ezzel együtt a szívelégtelenség és stroke kockázatát is fokozza. Az obesitashoz társuló cardiomyopathia kifejlődésében a hemodinamikai változásokon felül a myocardium zsíros infiltrációja, fokozott fibrosis és csökkent vezetési sebesség is szerepet játszik, amelyek ritmuszavarok kialakulására is hajlamosítanak. A kialakuló cardiomyopathia eredményeként minden elhízásban eltöltött két év 7%-kal fokozza a cardiovascularis mortalitás kockázatát. Elhízás esetén továbbá, normális testsúlyú egyénekhez viszonyítva a szívelégtelenség kb. 10 évvel korábban jelentkezik. A szív elektromos működését érintő változások, mint az ioncsatornák átalakulása, vegetatív idegrendszeri diszfunkció hozzájárulnak a kamrai arrhythmia gyakori megjelenéséhez, amely miatt a hirtelen szívhalál kockázata obesitas esetében manifeszt szívelégtelenség nélkül is kb. negyvenszeres.

2.3.1. OBESITAS FENOTÍPUSOK ÉS KAPCSOLATUK A KARDIOMETABOLIKUS KOCKÁZATTAL

Az obesitas és a metabolikus szindróma együttes fennállása az elhízott betegek között egy olyan fenotípus megjelenését eredményezi, akik esetében a kardiometabolikus kockázat jelentősen fokozott. Az elhízott betegeknek ezen csoportját az irodalom gyakran metabolikusan nem egészséges elhízottként (metabolically unhealthy obese, MUO) definiálja, kutatócsoportunk azonban a fenotípus azonosítására, egységes definíció híján a nem diabeteses obesitas (NDO) elnevezést alkalmazza. Az elhízott betegeknek létezik ugyanakkor egy olyan fenotípusa is, amelyben nyilvánvaló cardiovascularis és anyagcsere szövődmények nem észlelhetők. Ezt a fenotípust nevezik metabolikusan egészséges obesitának (metabolically healthy obesity, MHO). A MHO klinikai relevanciáját ma gyakran megkérdőjelezzük, főként azért, mert a metabolikus egészségnek nincs általánosan elfogadott, egységes definíciója. Rey-López és mtsai 2014-ben publikált közleményükben 30 olyan definíciót találtak, amelyet korábban az MHO meghatározására alkalmaztak. Az MHO különböző kritériumai és definíciói között az egyetlen minden definícióban megjelenő elem, a 30 kg/m^2 feletti BMI volt, és attól függően, hogy melyik kritériumrendszert alkalmazták, az MHO prevalenciája az elhízottak körében 10-51% között változott. Függetlenül az alkalmazott definíciótól, megállapítható, hogy az MHO nem ritka állapot. A prevalencia nőknél magasabb, mint férfiaknál és az életkorral jelentősen csökken. Az MHO továbbá nem tekinthető stabil állapotnak és a kardiometabolikus kockázat szempontjából benignus állapotnak sem. Egy követéses vizsgálat során 10 év elteltével az eredendően MHO-ként definiált betegek 65%-a már nem felelt meg az MHO kritériumainak, más vizsgálatokban pedig kiderült, hogy a normál testsúlyú egyénekhez képest az MHO egyének esetében magasabb az atheroscleroticus szívbetegség, cerebrovascularis betegségek és a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulása is.

Az MHO koncepció klinikai alkalmazhatósága jelenleg vitatott. Tekintve azonban, hogy az obesitas népbetegség, a rendelkezésre álló erőforrások pedig végesek, a leghatékonyabb kezelési modalitások (pl. bariátriai kezelés) esetében szükség lehet a legkedvezőtlenebb kardiometabolikus rizikóprofilal bíró betegek azonosítására, és az előnyben részesítésükre is. Az említett ellentmondások ismeretében azonban kérdéses, hogy a jelenleg alkalmazott kritériumrendszerek önmagukban alkalmasak-e a betegek kardiometabolikus kockázat szerinti elkülönítésére. Az elmúlt évtizedek kutatásai rámutattak, hogy egyes organokinek eltérő koncentrációt mutatnak az obesitas különböző fenotípusaiban. Ezek alapján felmerülhet, hogy bizonyos organokinek koncentrációja, az organokinek jellegzetes mintázata pontosíthatja, javíthatja a betegek kockázat alapú elkülönítését.

3. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célul tűztük ki GH-szubsztitúcióban részesülő (GHS) és GH-szubsztitúcióban nem részesülő (GHN) AGHD betegekben és az egészséges kontrollcsoportban:

- az afamin szérumkoncentrációjának a meghatározását,
- összefüggések feltárását az afamin szérumkoncentrációja és az antropometriai adatok, szénhidrátanyagcsere-, lipid- és testösszetétel paraméterek között.

Célul tűztük ki továbbá a GHS betegcsoportban:

- az afamin szérumkoncentráció, antropometriai adatok, szénhidrátanyagcsere-, lipid- és testösszetétel paraméterek meghatározását és összehasonlítását tartós GH-szubsztitúció mellett, kéthónapos GH-megvonást követően és egy hónappal a GH visszaindítása után,
- összefüggések feltárását az afamin szérumkoncentráció változása és az antropometriai adatok, szénhidrátanyagcsere-, lipid- és testösszetétel paraméterek változása között.

Nem diabeteses elhízott betegek (NDO), elhízott 2-es típusú cukorbeteg (T2DM) és az illesztett egészséges kontrollcsoportban célul tűztük ki:

- az afamin szérumszint meghatározását,
- összefüggések feltárását az afamin szérumszintje és az antropometriai adatok, szénhidrátanyagcsere- és a lipidparaméterek között, beleértve az LDL és HDL szubfrakciókat is,
- az RBP4 és a PAI-1 szérumszint meghatározását és összefüggések feltárását az afamin és az RBP4 és PAI-1 szérumszintek között.

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1. VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ

4.1.1. AGHD BETEGEK ÉS KONTROLLSZEMÉLYEK

Az első vizsgálatba 2021. május és 2023. május között összesen 20 AGHD beteget (11 GHS és 9 GHN beteget) valamint 37 kontrollszemélyt vontunk be. Minden AGHD beteg a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Endokrinológiai Járóbeteg Szakrendelésén gondozott betegek közül került bevonásra. Az egészséges kontrollcsoport tagjait az Országos Mentőszolgálat munkatársai közül választottuk ki. AGHD betegek esetében a diagnózis megerősítése ITT elvégzésével történt. A vizsgálatba történő bevonás idejében minden GHS beteg legalább egy éve stabil GH-pótlásban részesült. A GHN betegek közül 2 beteg esetében a felmerülő kockázatok (tumor recidiva, progresszió kockázata) miatt nem indult GH-szubsztitúció, míg 7 beteg esetében a GH-szubsztitúciót legalább 2 évvel a bevonás előtt felfüggesztették mellékhatások miatt (n=2), vagy azért, mert a beteg nem tapasztalt pozitív hatásokat a kezelés alatt (n=5). A kizárási kritériumok közé tartozott az aktív malignus betegség, szívelégtelenség, veseelégtelenség, cirrhosis hepatitis, terhesség, szoptatás, és a vizsgálati protokoll be nem tartása is. Minden bevont AGHD beteg esetében többszörös hypophysishormon-hiány állt fenn. Bevonáskor a betegek egyéb hormonhiányok miatti

szubsztitúciós kezelése megfelelően beállított volt. A férfiak és nők aránya, az életkor és a CoGHD betegek aránya nem tért el szignifikánsan a GHS és GHN betegek között. A három csoport (GHN, GHS és kontrollcsoport) összehasonlításán alapuló keresztmetszeti vizsgálat mellett a GHS betegeket egy rövid időtartamú GH-megvonással járó prospektív vizsgálatba is bevontuk. A 11 GHS beteg esetében az első, tartós GH-pótlás mellett végzett laboratóriumi, antropometriai és testösszetétel vizsgálatokat követően a GH-pótlást 2 hónapra felfüggesztettük. A kéthónapos GH-megvonás időtartama alatt a többi hormonszubsztitúciós kezelésen és az egyéb társbetegségek kezelésén nem változtattunk. Két hónap GH-megvonást követően az említett vizsgálatokat ismét elvégeztük, majd a GH-szubsztitúciót az eredeti dózisban újraindítottuk. A GH visszaadását követően egy hónappal a vizsgálatokat a korábbi protokollnak megfelelően megismételtük. A kutatásba előzetes tájékoztatást követően minden résztvevő írásbeli beleegyezését adta. A vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően végeztük. A vizsgálati protokollt a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága előzetesen jóváhagyta (RKIB/IKEB 5576-2020).

4.1.2. NDO BETEGEK, ELHÍZOTT T2DM BETEGEK ÉS KONTROLLSZEMÉLYEK

A második vizsgálatba összesen 106 nem diabeteses elhízott (NDO) és 62 elhízott 2-es típusú cukorbeteg (T2DM) vontunk be a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézetének Obezitológiai és Diabetológiai Szakrendeléséről. Az NDO és az elhízott T2DM betegcsoportokhoz nemből és korban is illesztett kontrollcsoportba 49 egészséges egyént választottunk be. Az elhízást ≥ 30 kg/m² BMI szerint definiáltuk. A máj-, vese-, tüdő-, vagy gasztroenterológiai betegségben vagy további endokrin betegségben szenvedő egyéneket, továbbá az autoimmun betegségben, akut infekcióban vagy malignus betegségben szenvedő betegeket a vizsgálatból kizártuk. A kizárási kritériumok közé tartozott még a várandósság, szoptatás, dohányzás és a rendszeres alkoholfogyasztás is. A vizsgálatba valamennyi bevont személy szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően írásbeli beleegyezését adta. A

vizsgálati protokollt a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága és az Egészségügyi Tudományos Tanács előzetesen jóváhagyta (regisztrációs szám: DE RKEB/IKEB 5513B-2020 és IV/7989-1/2020/EKU).

4.2. ANTROPOMETRIAI MÉRÉSEK

Valamennyi vizsgálati személy esetében testsúly- és testmagasságmérés történt, kiszámítottuk a betegek testtömeg indexét (BMI) és kalibrált mérőszalag segítségével lemértük a haskörfogatot.

4.3. TESTÖSSZETÉTEL MÉRÉS AGHD BETEGEK ÉS A KONTROLLSZEMÉLYEK ESETÉBEN

AGHD betegek és a kontrollcsoport esetében testösszetételvizsgálatot végeztünk a bioimpedancia (BIA) elvén működő, multifrekvenciás InBody720 készülék (InBody720, InBody Co., LTD, Szöul, Dél-Korea) alkalmazásával. A vizsgálatokat a gyártó utasításainak megfelelően végeztük. AGHD betegek esetében minden vizit alkalmával meghatároztuk a testzsírtömeget, testzsír százalékot, zsírmentes testtömeget, vázizomtömeget, zsigeri zsír területet, teljes test-, extracelluláris-, és intracelluláris víztartalmat és a csontok ásványianyag- tartalmát.

4.4. VÉRVÉTEL ÉS LABORATÓRIUMI PARAMÉTEREK MÉRÉSE

A bevont betegektől és a kontrollszemélyektől 12 órás éhezést követően 12 ml vénás vért vettünk, amelyet Vacutainer® csövekbe (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) gyűjtöttünk. A szérum mintákat 10 percen át, 4 °C-on 3500 g-n centrifugáltuk. A levett mintákból a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében Cobas c600 típusú analizátorral (Roche Ltd, Mannheim, Németország) standard laboratóriumi módszerekkel meghatározták a rutin laboratóriumi paramétereket, beleértve a CRP, éhomi vércukor, C-peptid, hemoglobin A1C (HbA1C), becsült glomerulus filtrációs ráta (eGFR), glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT), triglicerid, összkoleszterin,

LDL-C, HDL-C, thyroidea stimuláló hormon (TSH), tiroxin (T4) értékét. AGHD betegek esetében kortizol, tesztoszteron, és IGF-1 meghatározás is történt. A HOMA-IR-t az (éhomiai inzulin koncentráció × éhomiai vércukor koncentráció)/22,5 képlet segítségével számoltuk ki.

4.5. A SZÉRUM AFAMIN KONCENTRÁCIÓ MEGHATÁROZÁSA

A szérum afamin koncentrációk meghatározása a kereskedelmi forgalomban kapható enzimhez kötött immunszorbens próba (ELISA) kit (katalógusszám: RD194428100R, BioVendor, Brno, Cseh Köztársaság) segítségével történt, a gyártó utasításainak megfelelően. Az intra assay variációs koefficiens (CV) <3,61% az inter assay CV pedig <3,4% volt.

4.6. SZÉRUM RBP4 ÉS PAI-1 MEGHATÁROZÁS

A szérum RBP4 koncentrációkat ELISA (Human RBP4 Quantikine ELISA Kit, katalógusszám: DRB400, R&D Systems, Abingdon, UK) módszerrel határoztuk meg, a gyártó utasításai szerint, 5,7-8,1 %-os intra assay és 5,8-8,6%-os inter assay CV-vel. A plazma PAI-1 szintek mérését a kereskedelmi forgalomban kapható DuoSet ELISA (katalógusszám: DY1786, R&D Systems, Abingdon, UK) kit alkalmazásával végeztük.

4.7. SZÉRUM LDL SZUBFRAKCIÓK MEGHATÁROZÁSA

Az LDL szubfrakciók elválasztása Lipoprint gélelektroforézissel (Quantimetrix Corporation, Redondo Beach, CA, USA) történt a gyártó által megadott útmutató szerint. 25 µl mintát és 200 µl gél oldatot tartalmazó szudánfeketét poliakrilamid gélcsővekbe mértünk. A csöveket 30 percen át fotopolimerizáltuk, ezt követően 3 mA/cső áramerősséggel 64 percen át elektroforézis kádban futtattuk. Minden elektroforézis kád tartalmazott egy a Quantimetrix Corp. által biztosított liofilizált szérumot is, minőségellenőrzés céljából (Lipasure Serum Lipoprotein

Control, Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA). A szubfrakciós sávokat ArtixScan M1 digitális szkener (Microtec International Inc., CA, USA) segítségével szkenneltük és a Lipoware szoftverrel (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA) elemeztük.

A lipoprotein szubfrakciók méretük szerint válnak el a gélben a futtatás alatt. A nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (VLDL) sávja a felvitel helyén marad ($r_f=0$), míg a leggyorsabban mozgó frakció a HDL sávja ($r_f=1$). A két sáv között jól láthatóan elkülönülnek az IDL (Midband A, B, C) és LDL szubfrakciók (max. 7 sáv). A nagy LDL százalékos arányát (nagy LDL%) az LDL1 és LDL2 százaléknak az összeadásával, míg a kis LDL százalékos arányát (kis denz LDL%) az LDL3-LDL7 összeadásával határoztuk meg. Az LDL szubfrakciók koleszterin koncentrációját a szubfrakciók görbe alatti területének (AUC) és a koleszterin koncentrációnak a szorzataként számítottuk ki. Az intra assay CV a VLDL esetében 0,58-7,28%, midbands esetében 3,85-11,14% az LDL esetében pedig 1,05-1,52% volt. Az inter assay CV a VLDL esetében 7,12-9,40%, midbands esetében 7,47-10,90 %, az LDL esetében pedig 1,26-1,57% volt.

4.8. SZÉRUM HDL SZUBFRAKCIÓK MEGHATÁROZÁSA

Lipoprint rendszerrel (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA) a gyártó instrukciói szerint eljárva méretük alapján maximálisan 10 HDL szubfrakció különíthető el. 25 μ l mintát és 300 μ l gél oldatot tartalmazó szudánfeketét poliakrilamid gélcsővekbe mértünk. A csöveket 30 percen át fotopolimerizáltuk, ezt követően 54 percen át, 3 mA/cső áramerősség mellett elektroforézis kádban futtattuk.

A HDL szubfrakciók meghatározása során a VLDL+LDL és albumin sávok között megkülönböztetünk: nagy (HDL1- HDL3), közepes (HDL4-HDL7) és kis HDL szubfrakciót (HDL8-10). A HDL szubfrakciók koleszterin koncentrációját a minták teljes HDL-C koncentrációjának és a szubfrakciós sávok görbe alatti területének (AUC)

a szorzataként kalkuláltuk. Az intra assay CV 0,90-1,47% az inter assay CV pedig 2,49-4,75% volt.

4.9. STATISZTIKAI MÓDSZEREK

Amennyiben azt egyéb módon nem jelöltük, az adatokat az átlag \pm szórás vagy a medián és az interkvartilis terjedelem (IQR1-IQR3) megadásával fejeztük ki. A statisztikai próbákat a Statistica 13.5.0.17 szoftver (TIBCO Software Inc., Tulsa, OK, USA) segítségével végeztük, az ábrák elkészítéséhez a GraphPad Prism 9.4.1 (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA, USA) szoftvert használtuk. Az adatok normalitásának vizsgálatára a Kolmogorov-Smirnov és a Shapiro-Wilk tesztek alkalmaztuk. Nem normális eloszlású adatok esetén logaritmikus transzformációt végeztünk. A különböző csoportok közötti összehasonlításokhoz egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA) és Tukey posthoc tesztet végeztünk. GHS betegekben a GH-szubsztitúció elhagyásának és visszaindításának a hatásait összetartozó mintás ANOVA és Tukey posthoc teszt alkalmazásával vizsgáltuk. Minden változó esetében Greenhouse-Geisser korrekciót alkalmaztunk. Amennyiben logaritmikus átalakítással sem sikerült elérnünk a normális eloszlást, úgy Kruskal-Wallis tesztet vagy Friedman tesztet végeztünk. A kategorikus változók közötti kapcsolatot Khí-négyzet próbával és Fischer-féle egzakt tesztel vizsgáltuk. A kiválasztott változók közötti kapcsolat feltárására Pearson és Spearman korrelációt végeztünk. Az eredményeket $p \leq 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

5. EREDMÉNYEK

5.1. AGHD BETEGEK VIZSGÁLATÁNAK EREDMÉNYEI

5.1.1. AFAMIN SZINTEK, ANTROPOMETRIAI ÉS LABORATÓRIUMI PARAMÉTEREK

GHN betegek esetében a GHS betegcsoporthoz és a kontrollcsoporthoz viszonyítva szignifikánsan magasabb BMI-t ($p=0,04$ és $p=0,01$) tapasztaltunk, míg

GHS betegek és a kontrollok esetében a BMI hasonlóan alakult. A kontrollokhoz képest GHN betegekben a haskörfogat, a derék-csípő arány és a testzsír százalék szignifikánsan magasabb volt.

Az átlagos afamin koncentráció GHN betegek esetében 31%-kal magasabb volt, mint a kontrollokban ($p=0,03$), nem tapasztaltunk azonban szignifikáns különbséget a GHN és GHS betegek között. GHN betegekben a szérum IGF-1 koncentráció mind a GHS, mind pedig a kontrollcsoporthoz képest alacsonyabb volt. Az IGF-1 koncentrációja a GHS betegek és a kontrollok esetében nem tért el szignifikánsan. A CRP szintje szintén magasabb volt GHN betegekben, mint a kontrollokban ($p=0,03$), a GHN és a GHS csoportok közötti különbség azonban nem volt szignifikáns. A kontrollokhoz képest mind a GHN, mind a GHS csoport esetében magasabb inzulin ($p=0,03$ és $p=0,05$) és magasabb HOMA-IR értékeket ($p=0,05$ és $p=0,05$) tapasztaltunk. A GOT koncentrációja GHN betegekben mind a GHS betegeknél ($p=0,01$), mind pedig a kontrolloknál ($p<0,01$) szignifikánsan magasabbnak mutatkozott. Az éhomi vércukor, HbA1C, eGFR, tiroxin, kortizol és a lipidparaméterek (triglicerid, összkoleszterin, HDL-C, LDL-C) nem tértek el jelentősen a három csoportban.

5.1.2. AZ AFAMIN KONCENTRÁCIÓ ÖSSZEFÜGGÉSEI

A szérum afamin koncentrációja és az egyéb paraméterek közötti összefüggések vizsgálata során az alacsony elemszámra való tekintettel a kezelt (GHS) és kezeletlen (GHN) AGHD betegcsoportokat együtt, egy kohorszként vizsgáltuk.

AGHD betegekben erős pozitív korrelációt tapasztaltunk az afamin szérumkoncentrációja és a vázizomtömeg, csontok ásványianyag-tartalma, teljes test víztartalom, valamint az extracelluláris és intracelluláris víztartalom között ($p<0,01$ minden említett korreláció esetében). Egészséges kontrollok esetében az afamin az említett testösszetétel paraméterek egyikével sem korrelált. AGHD esetében az afamin

pozitívan korrelált a HOMA-IR ($p=0,01$), inzulin ($p<0,01$) és a C-peptid ($p=0,03$) szintekkel, míg a kontrollok esetében az afamin egyik mért szénhidrátanyagcsere-paraméterrel sem korrelált szignifikánsan. A kontrolcsoportban az afamin pozitív korrelációt mutatott a trigliceridszinttel ($p<0,01$), BMI, derék-csípő arány és testzsírtömeg értékével, míg AGHD betegekben ezek az összefüggések nem voltak kimutathatók. Végül az afamin mind az AGHD betegek, mind a kontrolcsoport alanyai esetében pozitívan korrelált a GOT, ($p=0,04$; $p=0,02$) és a haskőrfogat ($p<0,01$; $p<0,01$) értékével. Az afamin és az IGF-1 között AGHD betegek és a kontrolcsoport esetében sem mutattunk ki szignifikáns korrelációt.

5.1.3. A GH-MEGVONÁS ÉS VISSZAINDÍTÁS HATÁSAI

GHS betegekben 2 hónapos GH-megvonás nem eredményezett szignifikáns változást az antropometriai paraméterekben. Két hónap GH-megvonást követően a testzsír százalék kismértékben emelkedett (átlagos különbség: 1,73%, $p=0,04$), és az egyhónapos visszaindítást követően sem tért vissza a kiindulási értékre. A GH rövid megvonása szignifikáns csökkenést eredményezett a zsírtmentes testtömegben, vázizomtömegben, teljes test víztartalomban és a csontok ásványianyag-tartalmában is, ezek az értékek azonban egyhónapos GH-visszaindítást követően csaknem teljesen visszatértek a kiindulási értékükre. A testzsírtömeg, zsigeri zsírtérfogat és az extracelluláris víztartalom nem változott a GH-megvonás hatására. A szérumban az IGF-1 koncentrációja GH-megvonást követően csökkent ($p<0,01$), majd a GH-visszaindítást követően emelkedett ($p<0,01$). Az afamin szérumszintje kéthónapos GH-megvonást követően szintén csökkent ($p=0,03$), a GH-visszaindítást követően pedig a kiindulási értékre tért vissza. A C-peptid, inzulin és HOMA-IR is csökkent a GH-megvonást követően, de az értékük egy hónappal a visszaindítást követően nem tért vissza az eredeti értékre. A CRP GH-megvonást követő emelkedése nem volt szignifikáns, a visszaindítást követően azonban a CRP szignifikánsan csökkent ($p<0,01$). A GOT,

eGFR, tiroxin, kortizol, hematocrit, hemoglobin és a lipidparaméterek szignifikánsan nem változtak a prospektív vizsgálat során. Az afamin változása (Δ afamin) pozitívan korrelált a HOMA-IR változásával (Δ HOMA-IR; $r=0,80$; $p<0,01$) és az inzulin változásával (Δ inzulin; $r=0,71$; $p=0,02$) is.

5.2. ELHÍZOTT BETEGEK VIZSGÁLATÁNAK EREDMÉNYEI

5.2.1. AFAMIN SZINTEK, ANTROPOMETRIAI ÉS LABORATÓRIUMI PARAMÉTEREK

Az egészséges kontrollokhöz viszonyítva, mind az NDO, mind pedig az elhízott T2DM betegek esetében magasabb BMI-t, haskörfogatot, CRP-t, éhomi vércukor-, és inzulinszintet, trigliceridet, GPT és GGT szinteket észleltünk. Az éhomi vércukor, TSH és a triglicerid elhízott T2DM betegek esetében szignifikánsan magasabb volt, mint NDO betegekben. A HDL-C koncentráció az elhízott T2DM betegekben alacsonyabb volt, mint a kontrollokbán.

A kontrollokhöz viszonyítva az átlagos afamin szérumkoncentráció NDO betegekben 32,2%-kal magasabbnak bizonyult ($56\pm 20,3$ vs. $82,6\pm 19,7$ $\mu\text{g/ml}$; $p=0,001$), míg elhízott T2DM betegekben az egészségeseknél mért értéknek közel a duplája volt ($56\pm 20,3$ vs. $109,2\pm 21,4$ $\mu\text{g/ml}$, $p=0,001$). Az afamin koncentrációja emellett a két különböző obesitas fenotípust reprezentáló NDO és T2DM csoportban is szignifikánsan ($p=0,001$) eltért egymástól.

5.2.2. LIPOPROTEIN SZUBFRAKCIÓK

Az LDL-szubfrakciók vizsgálata során a VLDL, nagy LDL és a kicsi denz LDL százalékos aránya NDO és elhízott T2DM betegekben a kontrollokhöz képest jelentősen magasabb volt. Az átlagos LDL méret NDO és elhízott T2DM betegekben is alacsonyabb volt, mint a kontrollokbán, emellett a T2DM és NDO csoportok között is különbözött. NDO és elhízott T2DM betegekben eltolódást észleltünk a kisebb HDL-szubfrakciók felé, azaz a nagy HDL szubfrakciók mennyisége és százalékos aránya

alacsonyabb, míg a kis HDL szubfrakciók százalékos aránya magasabb volt ezekben a csoportokban.

5.2.3. AZ AFAMIN KONCENTRÁCIÓ ÖSSZEFÜGGÉSEI

A teljes vizsgálati populációban az afamin szérumkoncentráció szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az életkorral ($r=0,17$; $p=0,01$), BMI-vel ($r=0,39$, $p<0,001$), és a haskörfogattal ($r=0,55$; $p<0,001$). Az afamin továbbá pozitívan korrelált a vércukor, HbA1C és az éhomi inzulin értékekkel is. Az IDL szubfrakció aránya és az átlagos LDL méret negatívan korrelált az afamin szintekkel ($r=-0,29$; $p<0,001$ és $r=-0,29$; $p<0,001$). Az afamin és a nagy LDL aránya, valamint az afamin és a kicsi denz LDL aránya között pozitív korrelációt észleltünk ($r=0,38$; $p<0,001$ és $r=0,19$; $p<0,001$) a teljes vizsgálati populáció esetében. A VLDL szubfrakció aránya nem korrelált az afamin szintekkel.

A nagy és részben közepes HDL szubfrakciónak megfelelő szubfrakciók HDL-1-től HDL-5-ig a teljes vizsgálati populációban negatívan korreláltak az afamin koncentrációjával. A közepes és még inkább a kis HDL szubfrakciónak megfelelő HDL-7-10 szubfrakciók a teljes vizsgálati populációban pozitívan korreláltak az afamin szérumkoncentrációval.

5.2.4. RBP4 ÉS PAI-1 SZINTEK ÉS ÖSSZEFÜGGÉSEIK AZ AFAMINNAL

A kontrollokhoz viszonyítva a keringő RBP4 koncentráció szignifikánsan alacsonyabb volt NDO és elhízott T2DM betegekben (kontroll: $41,4\pm 14,4$ $\mu\text{g/ml}$ vs. NDO: $32,3\pm 15$ $\mu\text{g/ml}$ vs. T2DM: $28,8\pm 12,3$ $\mu\text{g/ml}$; egyszempontos ANOVA $p<0,001$). Az afamin és az RBP4 koncentráció között negatív korrelációt észleltünk ($r=-0,21$, $p=0,004$). A plazma PAI-1 koncentráció szignifikánsan magasabb volt NDO és T2DM betegekben, mint a kontrollcsoportban (kontroll: $3,63$ ($1,99-7,29$) ng/ml vs. NDO: $7,37$ ($4,94-10,42$) ng/ml vs. T2DM: $6,62$ ($4,6-10,28$) ng/ml ; Kruskal-Wallis H teszt: $p<0,001$). A plazma PAI-1 és az afamin a teljes vizsgálati populációt tekintve pozitívan

korreláltak ($r=0,21$; $p=0,002$). Az NDO és T2DM csoportok esetében nem volt szignifikáns különbség az RBP4 ($p=0,399$) és a PAI-1 ($p=0,804$) koncentrációk között.

5.2.5. AZ AFAMIN PREDIKTORAI

Az afamin legjobb prediktorainak a meghatározásához többszörös regressziós analízist is végeztünk. A modell magában foglalta az életkort, nemet, BMI-t, átlagos LDL méretet, éhomi vércukor értéket valamint a nagy, közepes és a kis HDL mennyiségét (mmol/l) is. Az analízis eredménye alapján az afamin független prediktorai voltak: a BMI ($\beta=0,214$; $p<0,001$), éhomi vércukor ($\beta=0,291$; $p<0,001$), közepes HDL ($\beta= -0,36$; $p<0,001$) és a kis HDL mennyisége ($\beta=0,446$; $p<0,001$).

5.3. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

AGHD betegekben:

1. GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegekben az afamin szérumkoncentrációja szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges kontrollszemélyekben, azonban a GH-szubsztitúcióban részesülő betegektől nem tért el szignifikánsan.
2. A teljes AGHD betegcsoport esetében az afamin pozitívan korrelált a vázizomtömeggel, teljes test-, extracelluláris és intracelluláris víztartalommal, a csontok ásványianyag-tartalmával továbbá a haskőrfogattal, HOMA-IR értékével, inzulin, C-peptid és GOT szintekkel is.
3. Az egészséges kontrollszemélyek esetében az afamin pozitívan korrelált a BMI-vel, derék-csípő aránnyal, haskőrfogattal és a testzsírtömeggel, továbbá a GOT és a triglicerid szintekkel.
4. Kéthónapos GH-megvonás hatására a vázizomtömeg, teljes test víztartalom, intracelluláris víztartalom és a csontok ásványianyag-tartalma szignifikánsan csökkent, ezek a változások azonban az egyhónapos GH-visszaindítást követően reverzibilisnek bizonyultak.

5. Az afamin koncentráció kéthónapos GH-megvonást követően szignifikánsan csökkent, az egyhónapos GH-visszaindítás után pedig szignifikánsan emelkedett.
6. GH-megvonás majd visszaindítás során a Δ afamin erős pozitív korrelációt mutatott a Δ HOMA-IR értékével és a Δ inzulinnal.

NDO betegekben, elhízott T2DM betegekben és a kontrollcsoportban:

7. Elhízott T2DM betegekben az afamin szérumkoncentrációja az egészséges kontrollszemélyekhez képest és az NDO betegekhez képest is szignifikánsan magasabb volt.
8. A teljes vizsgálati populációban az IDL szubfrakció aránya és az átlagos LDL méret negatívan, míg a nagy és a kis, denz LDL szubfrakció aránya pozitívan korrelált az afamin koncentrációjával.
9. A teljes vizsgálati populációban a HDL-1-5 szubfrakciók negatívan, míg a HDL-7-HDL-10 szubfrakciók pozitívan korreláltak az afamin koncentrációval.
10. A teljes vizsgálati populációban az RBP4 negatívan, a PAI-1 pedig pozitívan korrelált az afamin koncentrációval.

6. MEGBESZÉLÉS

Keresztmetszeti vizsgálatunk eredményeként elsőként írtuk le, hogy GH-szubsztitúcióban nem részesülő (GHN) AGHD betegekben az afamin szérumkoncentrációja magasabb, mint az egészséges kontrollszemélyekben. Említésre méltó, hogy GHN betegekben az elhízott 2-es típusú cukorbeteghez hasonló afamin koncentrációkat (105,2 vs. 109,2 μ g/ml) észleltünk, amely jelezheti a GHN betegek esetében fennálló metabolikus diszfunkció súlyosságát. A teljes AGHD (GHN és GHS) csoportban az afamin erős pozitív korrelációt mutatott a vázizómtömeeggel, a csontok

ásványianyag-tartalmával, valamint az intracelluláris-, extracelluláris és a teljes test víztartalommal. Egészséges kontrollokban a fenti összefüggéseket nem észleltük. Korábban inzulinrezisztenciával járó kórképekben összefüggést észleltek az afamin és a szénhidrátanyagcsere paraméterek között. Összhangban ezekkel az eredményekkel, AGHD esetében is szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk az afamin és az inzulin, C-peptid szintek és a HOMA-IR értéke között, nem találtunk azonban összefüggést az afamin és a lipidparaméterek között.

Prospektív vizsgálatunkban kéthónapos GH-megvonás nem eredményezett szignifikáns eltérést az antropometriai paraméterekben, szignifikánsan emelkedett azonban a testzsír százalék, és csökkent a zsírmentes testtömeg, vázizomtömeg, intracelluláris- és teljes test víztartalom és a csontok ásványianyag-tartalma is. Ezen eredményeink megerősítik, hogy GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek követésében a BMI mérése önmagában nem elégséges, mivel a vázizomtömegben és a testzsírtömegben létrejövő ellentétes irányú változásokat a BMI értéke nem tükrözi. A testösszetételben rövid GH-megvonásra bekövetkező változások mellett a vizsgálatunk azt is igazolta, hogy a paraméterek egyhónapos GH-visszaindítást követően csaknem teljesen visszatérnek a kiindulási értékeikre.

Tekintve, hogy korábban rövid GH-megvonás során is beszámoltak a kardiometabolikus rizikótényezők romlásáról, GH-megvonás hatására az afamin szérumkoncentráció emelkedését vártuk. Ezzel ellentétben – az IGF-1 szintekhez hasonlóan – GH-megvonás után az afamin szintje szignifikánsan csökkent, majd a GH-visszaindítás után szignifikánsan emelkedett. Mivel a Δ afamin erős pozitív korrelációt mutatott a Δ HOMA-IR értékével és a Δ inzulinnal, arra a következtetésre jutottunk, hogy a GH-megvonás és visszaindítás okozta változások az afamin szérumkoncentrációjában, az inzulinérzékenységben bekövetkezett javulás majd romlás következményei. Korábbi vizsgálatokban bariátriai műtéteket követően is beszámoltak az inzulinérzékenység javulásáról és az afamin koncentráció egyidejű csökkenéséről. Ellenben az

inzulinérzékenységet ismertén rontó glükokortikoid kezelés hatására az afamin koncentráció emelkedését detektálták.

Vizsgálataink alapján megállapítható az is, hogy a GH-szubsztitúció rövidtávú megvonása és a tartósan fennálló GH-hiány ellentétes módon befolyásolja az afamin koncentrációt. Eredményeink alapján rövid GH-megvonás esetében a GH diabetogen hatásának a megszűnése befolyásolja leginkább az afamin szinteket. Tartós GH-hiány esetében azonban, az afamin és a haskőrfogat, GOT és az inzulinérzékenység közötti szoros összefüggés alapján, az emelkedett afamin koncentráció vélhetően az abdominalis elhízás, következményes inzulinrezisztencia és az NAFLD következménye.

Eredményeinkre alapozva vélelmezzük, hogy az afamin rendszeres mérése AGHD betegek esetében segítheti a kardiometabolikus kockázat felmérését, és a testösszetétel paraméterekkel való szoros összefüggések okán, a terápia hatékonyságának a megítélését is. Továbbá, GH-szubsztitúció során az afamin alkalmas lehet a glükóz-homeosztázis GH-szubsztitúció okozta változásainak a követésére, amely különösen prediabetese betegek esetében fontos része a betegek követésének.

Elhízott betegekben korábbi vizsgálatok egyaránt leírtak a normál testsúlyú betegekkel megegyező és annál magasabb afamin szérumkoncentrációkat is. Vizsgálatunkban az egészséges kontrollokhoz képest NDO betegekben 32,2%-kal magasabb afamin koncentrációt észleltünk, míg elhízott T2DM betegek esetében az afamin koncentráció az egészségeseknél mért koncentráció közel kétszerese volt. Az afamin koncentráció, ellentétben a PAI-1 és RBP4 koncentrációkkal, NDO és elhízott T2DM betegek között is szignifikánsan eltért. Korábbi, MHO betegek körében végzett vizsgálatok eredményeit is figyelembe véve úgy tűnik, hogy az afamin koncentrációja a különböző obesitas fenotípusok (MHO, NDO, elhízott T2DM) esetében is eltérést mutat, és vélhetően jól tükrözi az adott fenotípus esetében fennálló anyagcserekárosodás súlyosságát és a szív-és érrendszeri kockázatot.

A HDL-szubfrakciók vizsgálata során korábbi eredményekkel összehangban NDO és T2DM betegek esetében is eltolódást észleltünk a kisméretű HDL-szubfrakciók felé. Eredményeinknek megfelelően korábbi vizsgálatokban is detektálták a kisméretű HDL részecskék akkumulációját MUO betegekben, és a magasabb kis HDL és alacsonyabb nagy HDL szubfrakciók és a 2-es típusú cukorbetegség közötti kapcsolatot is leírták.

Vizsgálatunkban a teljes vizsgálati populációban és az NDO és T2DM betegek esetében az afamin pozitívan korrelált a BMI-vel, haskörfogattal, valamint a HbA1C, éhomi vércukor és éhomi inzulin értékekkel is. A korábbi, kisebb elemszámú, MHO betegcsoportot és kontrollcsoportot involváló tanulmány eredményeivel megegyezően szoros összefüggést észleltünk az afamin és az átlagos LDL-méret, nagy LDL szubfrakció százalékos aránya, valamint a kicsi denz LDL százalékos aránya között. Lipoprint elektroforézis során a teljes vizsgálati populációban, illetve az NDO és elhízott T2DM csoportban kétirányú korrelációt észleltünk a HDL-szubfrakciók és az afamin koncentráció között. A nagyméretű HDL-szubfrakciók (HDL-1-5) negatívan, a kisméretű HDL-szubfrakciók (HDL-7-10) pedig pozitívan korreláltak az afamin szérumkoncentrációjával. Korábbi vizsgálatokban a kis HDL szubfrakció nagyobb mennyisége és százalékos aránya esetén a koszorúérbetegség nagyobb kockázatát észlelték, ezzel ellentétben a nagy HDL szubfrakció mennyisége és százalékos aránya és a korai életkorban kialakuló szívizom infarktus rizikója között inverz kapcsolatot írtak le. Elhízott betegekben tehát az afamin a cardiovascularis kockázat szempontjából kedvezőnek vélt HDL-szubfrakciók mennyiségével/százalékos arányával negatívan, míg a kockázat szempontjából kedvezőtlennek tartott szubfrakciók mennyiségével pozitívan korrelált. A többszörös regressziós analízis eredménye alapján a BMI és az éhomi vércukor mellett a kis HDL és a közepes HDL mennyisége is az afamin független prediktorának bizonyult.

A különböző organokinek obesitas patogenezisében betöltött hatásairól számos vizsgálatban beszámoltak. Ezen eredmények alapján úgy tűnik, hogy a dinamikus kölcsönhatásuk miatt, egy-egy organokin vizsgálatánál informatívabb és a klinikum szempontjából talán hasznosabb lehet több organokin koncentrációjának az együttes, komplex értékelése. Ebből kiindulva vizsgálatunkban az afamin tanulmányozása mellett további két olyan organokint is vizsgáltunk, amelyek az afaminhoz hasonlóan szoros összefüggésben állnak a metabolikus szindrómával. Más vizsgálatok eredményeivel megegyezően, a kontrollokhoz képest NDO és T2DM betegekben is jelentősen magasabb PAI-1 szinteket észleltünk. Vizsgálatunk új eredményeként a PAI-1 és afamin koncentrációk között szignifikáns pozitív korrelációt találtunk. A korábbi vizsgálatok túlnyomó többsége emelkedett RBP4 szinteket talált obesitas és T2DM esetében. Ezekkel ellentétben vizsgálatunkban NDO és elhízott T2DM betegek esetében az egészséges kontrollszemélyekhez viszonyítva alacsonyabb RBP4 koncentrációkat észleltünk. Ahogyan a PAI-1, úgy az RBP4 koncentráció sem különbözött szignifikánsan az NDO és az elhízott T2DM betegekben. Az RBP4 és az afamin koncentrációk között negatív korrelációt detektáltunk. Az általunk NDO és T2DM esetében észlelt alacsony RBP4 szintekkel kapcsolatban, egy nemrégiben publikált közleményben felhívják a figyelmet a különböző vizsgálatok eredményei közötti ellentmondásokra és a kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA kit-ek alkalmazásának a korlátjaira is. Másrészt, egy nagy elemszámú, prospektív, prediabetes beteget vizsgáló tanulmányban rámutattak az RBP4 szérumkoncentráció és a cukorbetegség kockázata között fennálló U-alakú összefüggésre is, amely alapján elmondható, hogy a kockázat nem csak magas, hanem alacsony RBP4 esetében is fokozott (HR: 2,01 és 1,97). Bár az említett vizsgálat és a kutatócsoportunk korábbi eredményei is a jelenlegi eredményeink mellett szólnak, az RBP4 és az obesitas közötti kapcsolat tisztázása céljából – a számos ellentmondásos eredmény miatt – további vizsgálatok szükségesek.

Kutatásai eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az afamin meghatározása, a lipid-, szénhidrátanyagcsere-, és antropometriai paraméterekkel való összefüggések okán, mindkét obesitas fenotípus esetében elősegítheti a kardimetabolikus kockázat becslését, és a nagyobb rizikónak kitett betegek azonosítását.

Vizsgálataink erősségei közé tartozik az AGHD vizsgálatban alkalmazott prospektív, önkontrollos elrendezés, amely a kis elemszám ellenére is lehetővé tette szignifikáns eltérések kimutatását. Fontos eredménynek tekintjük, hogy számos egyéb vizsgálattal ellentétben olyan potenciális biomarkert azonosítottunk, amely rövid GH-megvonás és visszaindítás esetén is szignifikánsan változott. A második vizsgálatunkkal kapcsolatban kiemelendő, hogy az afamin szintek összefüggéseit a lipid-, szénhidrátanyagcsere-, és antropometriai paraméterekkel két obesitas fenotípus esetében is vizsgáltuk, illetve, hogy egyéb organokinek afamin koncentrációval való összefüggéseit is tanulmányoztuk.

Az erősségek mellett meg kell említenünk a vizsgálataink korlátait is. Az AGHD vizsgálat esetében a kutatásunk legjelentősebb korlátja az alacsony elemszám volt, amely miatt az eredményeink megerősítéséhez további, nagyobb elemszámú vizsgálatok szükségesek. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy az AGHD egy igen ritka endokrin kórkép, ezért a prospektív, GH-megvonást alkalmazó vizsgálatok esetében a hasonlóan alacsony elemszám egyáltalán nem ritka. Az AGHD vizsgálatban az afamin és a különböző paraméterek közötti korrelációk vizsgálata során a GH-szubsztitúcióban részesülő (GHS) és nem részesülő (GHN) betegeket, az alacsony elemszámok miatt egy AGHD kohorszként kezeltük, amelyet az eredmények interpretálása során figyelembe kell venni. Az NDO és T2DM betegek vizsgálata során limitációnak tekintjük a férfiak relatíve alacsony számát. Emellett meg kell említeni, hogy a vizsgált organokinek obesitas és társbetegségei patogenezisében betöltött szerepének pontosabb

tisztázásához, ok-okozati összefüggések feltárásához, az elvégzett keresztmetszeti vizsgálat mellett hosszútávú követéses vizsgálatok is szükségesek.

7. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

AGHD betegekre vonatkozó megállapítások:

1. A GH-szubsztitúcióban nem részesülő AGHD betegekben észlelt jelentősen emelkedett afamin szérumkoncentráció vélhetően a betegek fokozott kardiometabolikus kockázatának tulajdonítható.
2. GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek esetében a GH-szubsztitúció kéthónapos megszakítása az inzulinérzékenység javulását és a testösszetétel kedvezőtlen változásait eredményezi, változatlan antropometriai paraméterek (BMI, testsúly, haskörfogat) mellett. Az inzulinérzékenység javulása valószínűleg a GH diabetogén hatásának a megszűnéséből fakad.
3. GH-szubsztituált AGHD betegekben a kéthónapos GH-megvonás eredményezte testösszetétel-változások a GH-szubsztitúció visszaindítását követően gyorsan visszarendeződnek.
4. GH-szubsztitúcióban részesülő AGHD betegek esetében a GH-szubsztitúció rövid, kéthónapos megszakítását követően az afamin szérumkoncentráció szignifikánsan csökken, amelyet elsősorban az inzulinérzékenység javulása eredményez. A GH-szubsztitúció visszaindítására – a testösszetételben bekövetkező változásokhoz hasonlóan – az afamin szérumkoncentráció is gyorsan visszarendeződik.
5. AGHD betegek esetében az afamin szérumkoncentráció és a testösszetétel paraméterek, valamint a HOMAI-IR, inzulin és a C-peptid szintek között észlelt összefüggések okán, az afamin alkalmas lehet a GH-szubsztitúció hatékonyságának és a glükóz-homeosztázisra kifejtett hatásának a követésére is.

Elhízott betegekre vonatkozó megállapítások:

1. Elhízott betegek esetében az afamin és az antropometriai értékek, szénhidrátanyagcsere paraméterek és a PAI-1 közötti szoros összefüggésekre alapozva megállapítható, hogy az afamin szérumkoncentráció jól szemlélteti az obesitas során fennálló fokozott kardiometabolikus kockázatot.
2. NDO és T2DM betegekben az emelkedett afamin szérumkoncentráció utal a lipoprotein szubfrakciók eloszlásában bekövetkező, cardiovascularis kockázat szempontjából kedvezőtlen eltérésekre is.
3. A TC, LDL-C és HDL-C esetében észlelt minimális különbségek ellenére a lipoprotein szubfrakciók elemzése során elhízott T2DM betegek és NDO betegek esetében a kontrollokhöz viszonyítva jelentős, cardiovascularis rizikó szempontjából hátrányos eltérések (kisebb átlagos LDL-méret, kicsi denz LDL magasabb aránya, alacsonyabb nagy HDL%, magasabb kis HDL%) tapasztalhatók. A T2DM betegek esetén látott eltérések jelentősebbek az NDO csoporthoz viszonyítva. Ezek alapján megállapítható, hogy NDO és elhízott T2DM betegekben a lipoprotein szubfrakciók elemzése elősegíti, pontosítja a cardiovascularis veszélyeztetettség felmérését.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Az afamin egy hepatokin, amely szoros összefüggést mutat a metabolikus szindrómával és a 2-es típusú cukorbetegséggel. Korábban AGHD betegekben az afamin koncentrációját nem vizsgálták, elhízásban pedig az afaminnal kapcsolatban kevés információ áll rendelkezésre. Első vizsgálatunkban meghatároztuk a szérum afamin koncentrációját GH-szubsztitúcióban nem részesülő (GHN, n=9) és tartós GH-szubsztitúcióban részesülő (GHS, n=11) AGHD betegekben, valamint az egészséges kontrollcsoportban (n=37). A GHS csoportban az afamin szérumkoncentrációját, egyéb antropometriai-, laboratóriumi és testösszetétel paraméterek mellett, kéthónapos GH-

megvonást majd egyhónapos GH-visszaindítást követően is meghatároztuk. A második vizsgálatunkban egy nem diabetezes elhízott (NDO, n=106) és egy elhízott T2DM betegcsoportban (n=62) valamint egészséges kontrollokban (n=49) vizsgáltuk az afamin koncentrációját és összefüggéseket kerestünk az afamin koncentráció és az antropometriai adatok, szénhidrátanyagcsere paraméterek, standard lipidparaméterek, lipoprotein szubfrakciók, valamint a PA1-1 és RBP4 szérumkoncentrációk között.

GHN betegekben az afamin szintje magasabb volt, mint az egészséges kontrollokban, azonban a GHS betegekétől nem tért el szignifikánsan. A teljes AGHD betegcsoportban pozitív korrelációt észleltünk az afamin és a vázizomtömeg, teljes test-, extracelluláris- és intracelluláris víztartalom, a csontok ásványianyag-tartalma, haskőrfogat, HOMA-IR értéke, valamint az inzulin, C-peptid és GOT szintek között. Kéthónapos GH-megvonás hatására csökkent a vázizomtömeg, teljes test víztartalom, intracelluláris víztartalom és a csontok ásványianyag-tartalma, ezek a változások azonban az egyhónapos GH-visszaindítást követően reverzibilisnek bizonyultak. Az afamin koncentráció GH-megvonást követően csökkent, a GH-visszaindítás után pedig emelkedett. A Δ afamin pozitív korrelációt mutatott a Δ HOMA-IR értékével és a Δ inzulinnal. Elhízott T2DM betegekben az afamin koncentrációja a kontrollokhoz és az NDO betegekhez képest is magasabb volt. A teljes vizsgálati populációban az IDL aránya és az átlagos LDL méret negatívan, míg a nagy LDL szubfrakció és a kicsi, denz LDL aránya pozitívan korrelált az afamin koncentrációjával. A teljes vizsgálati populációban a HDL-1-5 szubfrakciók negatívan, míg a HDL-7-10 szubfrakciók pozitívan korreláltak az afamin koncentrációval. Az RBP4 koncentráció negatívan, a PAI-1 koncentráció pedig pozitívan korrelált az afamin szérumkoncentrációval.

Eredményeink alapján AGHD esetében az afamin hatékony biomarker lehet a kardiometabolikus kockázat felmérésében, emellett vélhetően alkalmas a GH-szubsztitúció glükóz-homeosztázisra gyakorolt hatásainak a monitorozására. Az afamin koncentrációja NDO és elhízott T2DM betegekben jól reprezentálja a metabolikus

diszfunkció súlyosságát és elősegítheti a kardiometabolikus kockázat felmérését. Eredményeink megerősítéséhez AGHD betegek vonatkozásában nagyobb elemszámú vizsgálatok, obesitas esetében pedig prospektív vizsgálatok szükségesek.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsősorban szeretném köszönetemet kifejezni a témavezetőmnek Dr. Somodí Sándor tanár úrnak, aki a PhD képzésem során végig irányította, segítette a tudományos munkámat.

Hálával tartozom Dr. Szabó Zoltán professzor úrnak, a Klinikai Központ elnökének, aki lehetővé tette és támogatta a kutatásaim létrejöttét. Hálával tartozom továbbá Prof. Dr. Balla József egyetemi tanárnak a Belgyógyászati Intézet igazgatójának és Prof. Dr. Paragh György egyetemi tanárnak, az Anyagcsere Betegségek Tanszék vezetőjének, akik hozzájárulásukat adták a kutatómunkához.

Hálás köszönetemet fejezem ki Dr. Nagy V. Endre professzor úrnak, az Endokrinológiai Tanszék vezetőjének, aki szakmai tudásával és tapasztalatával a kutatás tervezésében, elvégzésében és a publikációk megírásában is nagy segítségünkre volt.

Szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Harangi Mariann tanárnőnek a Kutatólaboratórium vezetőjének és Dr. Lőrincz Hajnalka tudományos munkatársnak a kutatásaim során nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért. Köszönetet mondok Dr. Bodor Miklós tanár úrnak, az Endokrinológia részleg vezetőjének és a részleg szakorvosainak, különösen Dr. Erdei Annamária adjunktusnőnek, Dr. Berta Eszter adjunktusnőnek, Dr. Sira Livia főorvosnőnek és Dr. Gazdag Annamáriának a betegbevonásban és a kutatás lebonyolításában nyújtott nélkülözhetetlen támogatásukért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a tudományos közleményeim társszerzőinek, akik segítettek a tudományos munkám során. Köszönöm a Sürgősségi Klinika és a Belgyógyászati Intézet „A” épület szakdolgozóinak. Külön köszönettel

tartozom Molnárné Dr. Molnár Ágnesnek, Molnár Zsanettnek, Csiha Sárának, Jámborné Szikszai Piroskának, Lénárt Ferencnének, Pap Magdolnának, Veresné Sipos Juliannának és Sándor Margitnak a mintanvételekben és a vizsgálatok szervezésében, kivitelezésében nyújtott segítségükért. Nem utolsósorban pedig köszönöm a családomnak és a barátaimnak, hogy támogattak a tanulmányaimban.



Nyilvántartási szám: DEENK/415/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Ratku Balázs

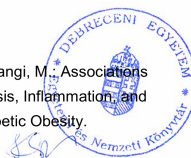
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **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: 3.9 (2023)
2. 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>
* Megosztott első szerzős közlemény.
IF: 4.9
3. **Ratku, B.**, Borbásné Sebestyén, V., Erdei, A., Nagy, E. V., Szabó, Z., Somodi, S.: Effects of adult growth hormone deficiency and replacement therapy on the cardiometabolic risk profile. *Pituitary*. 25 (2), 211-228, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-022-01207-1>
IF: 3.8

További közlemények

4. 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 (2023)





5. **Ratku, B.**, Borbásné Sebestyén, V., Szelesné Árokszálási, A., Erdei, A., Berta, E., Szabó, Z., Bodor, M., Nagy, E. V., Somodi, S.: A felnőttkori növekedéshormon-hiány szív- és érrendszeri szövödményei.
Orv. hetil. 164 (41), 1616-1627, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2023.32890>
IF: 0.8
6. Lőrincz, H., Somodi, S., **Ratku, B.**, Harangi, M., Paragh, G.: Crucial Regulatory Role of Organokines in Relation to Metabolic Changes in Non-Diabetic Obesity.
Metabolites. 13 (2), 1-27, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo13020270>
IF: 3.4
7. 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
8. Ujvárosy, D., Borbásné Sebestyén, V., Ötvös, T., **Ratku, B.**, Lőrincz, I., Szűk, T., Csanádi, Z., Berényi, E., Szabó, Z.: Cardiopulmonary Resuscitation With Mechanical Chest Compression Device During Percutaneous Coronary Intervention: a case report.
Front. Cardiovasc. Med. 8, 1-6, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.614493>
IF: 5.846

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 32,446

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
12,6**

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

Debrecen, 2024.07.23.

