

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Ruzsnavszkyné Dr. Nádró Báborka

**A progranulin szint összefüggése a szénhidrát és lipidanyagcsere,
valamint a gyulladáshos folyamatok markereivel familiáris
hiperkoleszterinémiás és diabeteses polineuropathiás betegekben**

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A progranulin szint összefüggése a szénhidrát és lipidanyagcsere,
valamint a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok markereivel familiáris
hiperkoleszterinémiás és diabeteses polineuropathiás betegekben**

Dr. Ruzsnavszkyné Dr. Nádró Báborka

Témavezető: Dr. Harangi Mariann



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	3
Rövidítések jegyzéke.....	6
1 Bevezetés	9
2 Irodalmi áttekintés	10
2.1 A progranulin (PGRN)	10
2.2 Felfedezése	11
2.3 Hatásmechanizmusa	12
2.4 Szerepe az érlemeszesedés kialakulásában.....	13
2.5 Szerepe a neuronális integritás szabályozásában.....	14
2.6 Potenciális biomarker és terápiás szerep	14
2.7 A familiáris hiperkoleszterinémia	15
2.8 Prevalencia.....	16
2.9 Genetikai háttér.....	16
2.10 A lipídanyagcsere és annak változása familiáris hiperkoleszterinémiában.....	18
2.11 Klinikum / heterogén megjelenés	19
2.12 Diagnosztika	20
2.13 Szélesedő terápiás lehetőségek.....	22
2.14 Diabetese polineuropathia.....	24
2.15 A neuropathia kialakulásának patomechanizmusa	25
2.16 Prevalencia.....	26
2.17 Klinikum / heterogén megjelenés	26
2.18 Diagnosztika	27
2.19 Terápiás lehetőségek.....	28
2.19.1 Alfa-liponsav (ALA).....	29
3 Célkitűzések.....	31
4 Betegek és módszerek.....	32
4.1 Vizsgálati populáció	32
4.1.1 HeFH betegek és kontroll csoport.....	32
4.1.2 Diabetes mellitusban szenvedő, diabetese neuropathiás betegek és kontroll csoport	32
4.2 Vérvétel és laboratóriumi paraméterek mérése	33
4.3 A PGRN és az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) szérumszintek mérése	33
4.4 A szérumszint meghatározása.....	34

4.5	A TNF α szérumszint mérése	34
4.6	Az oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein (oxLDL) szérumszintjének mérése	34
4.7	A szolubilis intercelluláris adhéziós molekula-1 (sICAM-1), a szolubilis vaszkuláris adhéziós molekula-1 (sVCAM-1) és szolubilis CD40 ligand (sCD40L) szérumszint mérése	35
4.8	A szérumszieloperoxidáz koncentráció mérése	35
4.9	A PON1 paraoxonáz és arileszteráz aktivitások meghatározása	35
4.10	A szérums LDL és HDL szubfrakciók meghatározása poliakrilamid gélelektroforézissel	35
4.11	A neuropathia vizsgálata a diabeteses betegeken	36
4.12	Statisztikai módszerek	37
5	Eredmények	38
5.1	A lipidszintek, gyulladáshos és oxidatív paraméterek, valamint a PGRN szintek a HeFH betegek és a kontrollok esetén	38
5.2	Az LDL és HDL szubfrakciók szintje és aránya a HeFH betegek és a kontroll csoport esetén	39
5.3	A szérums PGRN szintek az alacsony és magas VLDL arány és HDL-C szintek esetén a vizsgált populációkban	40
5.4	A szérums PGRN szintek különböző vaszkuláris szövődmények korábbi megjelenése esetén, illetve annak hiányában a HeFH betegekben	41
5.5	A szérums PGRN szint összefüggései a lipidszintekkel, a lipid szubfrakciókkal és az oxidatív és gyulladáshos paraméterekkel a vizsgált csoportokban	42
5.6	A PGRN szintet leginkább meghatározó prediktort vizsgáló lépésenként végzett többszörös regressziós analízis eredménye	45
5.7	A progranulin, lipid paraméterek, gyulladáshos és endotel funkcióshos markerek a neuropathiás diabeteses betegek esetén az ALA kezelés előtt és után, illetve a kontroll csoportban	46
5.8	A szérums progranulin szintje diabeteses betegekben a 6 hónapos ALA kezelés előtt és után, valamint a kontroll csoportban	47
5.9	A PGRN szintet leginkább meghatározó prediktort vizsgáló lépésenként többszörös regressziós analízis eredménye	51
5.10	Az új eredmények összefoglalása	52
6	Megbeszélés	53
7	Összefoglalás	60
8	Summary	62
9	Tárgyszavak	64
10	Köszönetnyilvánítás	65
11	Irodalom	66

Saját közlemények listája (PuLi).....	75
---------------------------------------	----

Rövidítések jegyzéke

ABCA1	ATP-kötő kazetta A1
ACS:	akut koronária szindróma
AD:	Alzheimer-kór
ADAMTS7:	dezintegrin
ADH:	autoszomális domináns hiperkoleszterinémia
ADMA:	aszimmetrikus dimetil-arginin
AGE:	fokozott glikált végtermék
ALA:	alfa-liponsav
AMI:	akut miokardiális infarktus
ANGPLT3:	angipopietin-szerű fehérje 3
ANOVA:	varianciaanalízis
ApoA1:	apolipoprotein A1
ApoB:	apolipoprotein B
ApoB100	apolipoprotein B100
ApoE:	apolipoprotein E
BPD:	borderline személyiségzavar
CAD:	koronária betegség
CAAD:	artéria carotis szűkület
CETP:	koleszterin-észter transzfer protein
COX-2:	ciklooxygenáz-2
CPT:	áramérzet-küszöbérték (current perception threshold)
CRP:	C-reaktív protein
CV:	variabilitási koefficiens
CVD:	kardiovaszkuláris megbetegedés
DALI:	lipoproteinek direkt adszorpciója
DHLA:	dihidroliponsav
DLCN:	Dutch Lipid Clinic Network kritériumrendszer
DNS:	dezoxiribonukleinsav
ELISA:	enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat
EIA:	enzim immunvizsgálat
NE:	neutrofil elasztáz
eNOS:	endotheliális nitrogén-monoxid szintetáz

EGF:	epidermális növekedés faktor
EPC:	endothel progenitor sejtek
EphA2:	ephrin receptor tirozin kináz receptor A2
FDA:	Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelet
FTLD:	frontotemporális lobáris degeneráció
FH:	familiáris hiperkoleszterinémia
GRN:	granulin
HDL:	high-density lipoprotein /nagy sűrűségű lipoprotein
HDL-C:	nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin
HeFH:	heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémia
HL:	hepatikus liáz
HMGCoA:	3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A
HoFH:	homozigóta familiáris hiperkoleszterinémia
ICAM-1:	intercelluláris adhézios molekula-1
ISZB:	iszkémiás szívbetegség
LDL:	low-density lipoprotein /alacsony sűrűségű lipoprotein
LDL-C:	alacsony sűrűségű koleszterin
LDLR:	alacsony sűrűségű lipoprotein receptor
LDLRAP1:	alacsony sűrűségű lipoprotein receptor adaptor protein 1
LCAT:	lecitin koleszterin aciltranszferáz
Lp(a):	lipoprotein (a)
LPL:	lipoprotein lipáz
MAPK:	mitogén aktivált protein kináz
MCP-1	monocita kemoattraktáns protein-1
MEDPED:	Make Early Diagnosis to Prevent Early Death kritériumrendszer
mRNS:	messenger ribonukleinsav
MTP:	mikroszomális triglicerid transzfer protein
NADPH:	nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
NFκB:	nukleáris faktor-kappa B
NO:	nitrogén-monoxid
NOS:	nitrogén-monoxid szintetáz
NPC1L1:	Niemann Pick C1 like 1
OA:	osteoarthritis
oxLDL:	oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein

PAD:	perifériás artériás betegség
PAI-1:	plazminogén aktivátor inhibitor-1
PARP:	poli(ADP-ribóz) polimeráz
PCSK9:	proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9
PGRN:	progranulin
PLTP:	foszfolipáz transzfer protein
PON1:	humán paraoxonáz-1
PRTN3:	proteináz 3
PWV:	pulzushullám terjedési sebesség
PKC:	protein kináz-C
RA:	rheumatoid arthritis
SBR:	Simon Broome regiszter
sCD40L:	szolubilis CD40 ligand
SD:	standard deviáció
sICAM-1	szolubilis intercelluláris adhéziós molekula-1
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
SLPI:	szekretórikus leukocita proteáz inhibitor
SR:	scavenger receptor
STAP1:	jelátviteli adapter protein 1
sVCAM-1:	szolubilis vaszkuláris adhéziós molekula-1
T2DM:	2-es típusú diabetes mellitus
TG:	triglicerid
Th:	helper T-sejt
TIMP-1:	mátrix metalloproteináz-szöveti inhibitor
TNF- α :	tumor nekrosis faktor- α
TNFR1:	tumor nekrosis faktor receptor 1
TNFR2:	tumor nekrosis faktor receptor 2
Treg:	regulatorikus T sejt
VCAM-1:	vaszkuláris sejtadhéziós molekula-1
VLDL:	nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein
VSMC:	vaszkuláris simaizomsejtek

1 Bevezetés

A kardiovaszkuláris megbetegedéseket (CVD) évtizedek óta vezető halálökként tartják számon hazánkban és a világ legtöbb fejlett országában. Bár a CVD háttérében álló érlelmeszesedés az életkor előrehaladtával csaknem az egész populációt érinti, bizonyos kórképek, köztük a familiáris hiperkoleszterinémia (FH) és a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) esetén jelentősen nagyobb arányban és korábbi életkorban jelenik meg és vezet az ateroszklerotikus érszövődmények kialakulásához. A fokozott kardiovaszkuláris kockázata miatt ezekben a kórképekben fokozott jelentőséggel bírnak azon laboratóriumi markerek, melyek jelezhetik az érlelmeszesedés fokát, elősegíthetik a kiemelten nagy kockázatú betegcsoportok azonosítását, vagy segítséget nyújthatnak a gyógyszeres terápiára adott válasz mértékének előrejelzésében. E fehérjék felfedezése és szerepük megismerése emellett elősegítheti jövőbeni új gyógyszeres terápiás lehetőségek feltérképezését is. Bár az utóbbi évtizedekben intenzív kutatások zajlottak ilyen molekulák (főként fehérjék) azonosítása céljából, a mindennapi orvosi tevékenység során is alkalmazható biomarkerek száma és felhasználhatósága korlátozott.

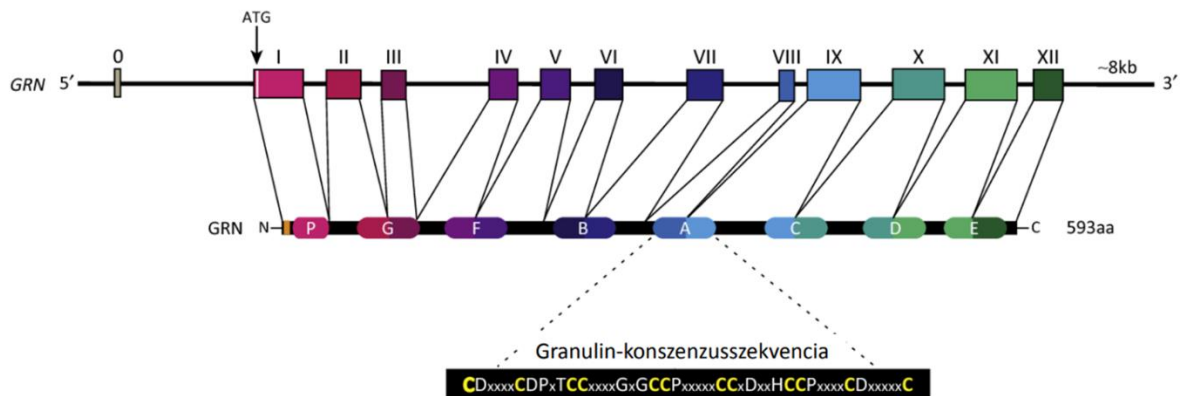
A kiterjedt kutatások eredményeként ugyanakkor világossá vált, hogy az érlelmeszesedés kialakulása során a lipid- és szénhidrát anyagcsere zavara, a krónikus gyulladás és immunfolyamatok, az oxidatív stressz, valamint az ezek következtében kialakuló endothel diszfunkció, érfali gyulladás, plakk képződés, a plakk instabillá válása és a thrombusképződés folyamata egymással igen szorosán összefügg. A szabályozási folyamatok gyakran komplex módon zajlanak, kölcsönösen befolyásolva az egyes komponensek súlyosbodását. E komplex szabályozási folyamat egyik újonnan felismert szereplője a progranulin (PGRN), melyet kezdetben növekedési faktorként azonosítottak, és főként a neurodegeneratív kórképek kialakulása kapcsán tanulmányoztak. Mára azonban világossá vált, hogy a PGRN-nak szerteágazó szerepe van a szervezet működésének számos területén, köztük az endothel sejtek és az idegsejtek regenerációja során. A PGRN szerepéről azonban alig állt rendelkezésre adat a FH és a T2DM szövődményeként megjelenő diabeteses polineuropathia esetén.

2 Irodalmi áttekintés

2.1 A progranulin (PGRN)

A PGRN, melyet proepithelin, granulin-epithelin precursor, és acrogranin néven is ismernek egy, a szervezet számos szövete és sejtje által expresszált növekedési faktorként azonosított fehérje.

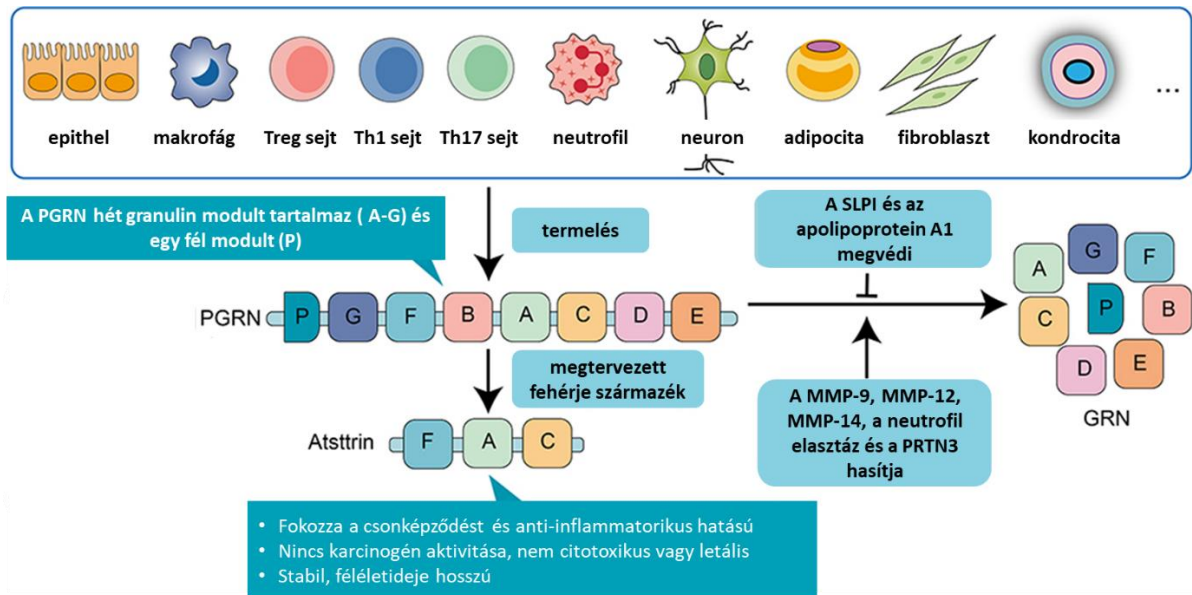
A humán PGRN génje (*GRN*; OMIM*138945) a 17-es kromoszóma hosszú karján, a 17q21-es pozícióban helyezkedik el, 1,7 Mb nagyságú, 12 fehérjét kódoló exonból és egy 5' nem kódoló exonból épül fel. Az emlősöknél a GRN gén hét és fél granulin domént kódol. Minden granulin domént két szomszédos exon kódol az N vagy a C terminális felét felhasználva. Ez az egyedi struktúra evolúciós szempontból igen konzervatív (1) (**1. ábra**).



1. ábra. A progranulingén szerkezete (He és mtsai nyomán)(2). A római számok az exonokat jelzik, melyek N, C vagy C-N betűvel vannak jelölve attól függően, hogy a domének C- vagy N-terminusát vagy mindkettőt kódolják.

A kódolt PGRN egy 593 aminosavból felépülő, 68,5 kDa molekulásúlyú, ciszteinben gazdag fehérje, mely erősen glikozilált formában szekretálódik. A PGRN-t számos sejtípus képes expresszálni, köztük az epithel sejtek, makrofágok, T-sejtek, neutrofil granulociták, neuronok, adipociták, fibroblasztok és kondrociták. A központi idegrendszerben a neuronok, asztrociták, mikroglia és endothel sejtek is termelik különböző stresszor hatások, például hipoxia, csökkent glükóz koncentráció, acidózis vagy oxidatív stressz hatására. A teljes PGRN fehérje mellett a különböző proteázok (például mátrix metalloproteázok (MMP-9,-12 és -14), dezintegrin (ADAMTS7), szerin proteáz-3, neutrofil elasztáz (NE)) által végzett enzimatis hasítás hatására létrejött 6 kDa méretű peptidek, ún. granulinok (GRN A-G) is aktív szereppel bírnak,

főként a gyulladásos és a neuroprotektív folyamatok szabályozásában vesznek részt. A szekretórikus leukocita proteáz inhibitor (SLPI) direkt kötődése a PGRN fehérjéhez ugyanakkor meggátolja az enzimátikus hasítást. A nagy sűrűségű (high-density) lipoprotein (HDL) fő apolipoproteinje, az apolipoprotein A1 (ApoA1) komplexet képezve a PGRN molekulával ugyancsak gátolja a granulinná történő konverziót (2. ábra).



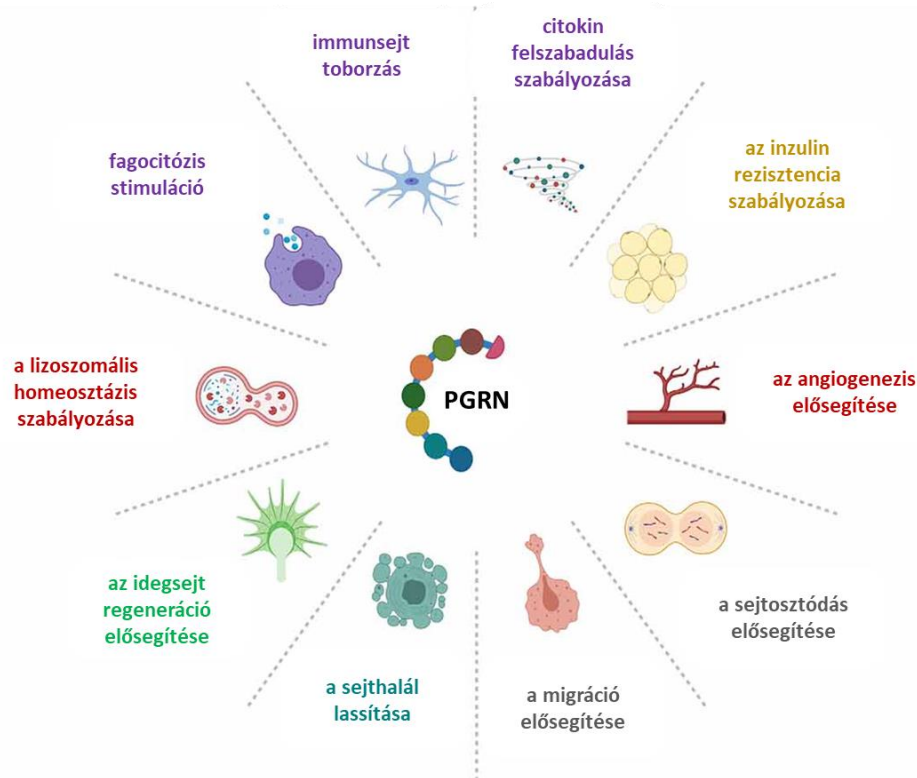
2. ábra. A PGRN-t számos sejt termeli, melyet proteázok hasíthatnak granulinkra (GRN)
 (3). GRN: granulin; MMP: mátrix metalloproteáz; PRTN3: proteináz 3; SLPI: szekretórikus leukocita proteáz inhibitor; Th: helper T-sejt, Treg: regulatorikus T sejt

A PGRN és a granulinok hatása egymástól független, bizonyos esetekben ellentétes, vagy egymással átfedést mutat, függően a szöveti lokalizációtól és a környezeti hatásoktól. A PGRN génjének null mutációja a frontotemporális lobáris degeneráció (FTLD) kialakulásához vezet.

2.2 Felfedezése

A PGRN-t 1990-ben acrogranin néven írták le első alkalommal, mint akroszomális glikoproteint, mely a spermatogenezis során termelődik. Ezt követően granulin-epitelin prekursor, proepitelin és PC-sejt termelte növekedési faktor néven is említette az irodalom. A fehérje multifunkcionális jellege hamar világossá vált. Számos, a szervezet szempontjából kulcsfontosságú biológiai és patológiai folyamatban felvetődött s szabályozó szerepe, többek között a sejtnövekedés és sejtosztódás, a sejtmigráció, a sejthalál és a regeneráció, valamint az angiogenezis, a lizoszomális homeosztázis szabályozása, a fagocita stimuláció, az immunsejt

aktiváció, citokin termelés, illetve az inzulin rezisztencia szabályozása kapcsán (3. *ábra*). Mindezek hatására felmerült a szerepe a tumorgenezis, az embriogenezis, a sebgyógyulás és az idegsejt regeneráció folyamatában.

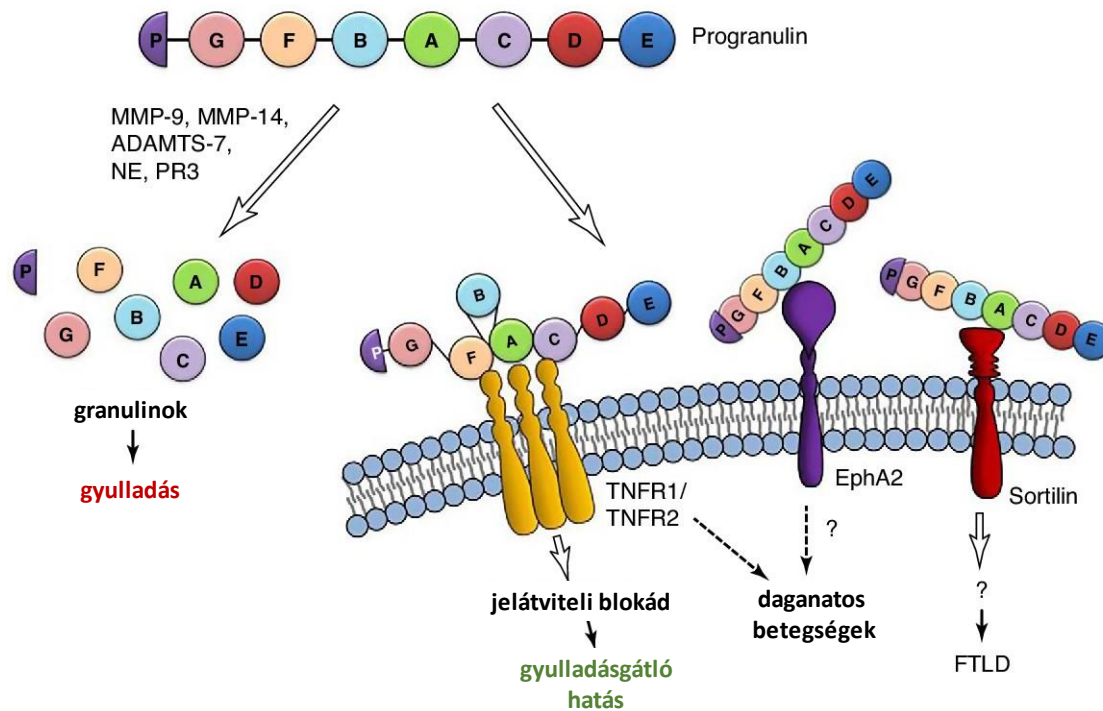


3. ábra. A progranulin (PGRN) szerteágazó szabályozó szerepe a szervezet működésében (4)

2.3 Hatásmechanizmusa

A PGRN-ra specifikus receptor létezése jelenleg nem bizonyított. A PGRN ugyanakkor számos sejtfelszíni receptorhoz kötődik, melyek közül a tumor nekrozis faktor receptor 1 és 2 (TNFR1 és TNFR2) a fehérje anti-inflammatorikus szerepéért, míg a sortilin a neuronális hatásokért felelhet. A PGRN affinitása a TNF2 receptorhoz nagyobb, mint a tumor nekrozis faktor- α (TNF α)-é, és egyforma affinitással kötődik a TNFR1-hez és TNFR2-höz. A fehérjén belül az F, A és C domének felelősek a kötődésért. E doménekből állították elő a PGRN-hoz képest stabilabb, hosszabb féléletidejű, de biológiailag hatékony atsttrin molekulát, melynek terápiás alkalmazhatósága az utóbbi években már felmerült, mint a TNF/TNFR jelátvitel antagonistája. Az ephrin receptor tirozin kináz receptorcsaládban tartozó EphA2 szintén a PGRN funkcionális receptoraként került leírásra. A PGRN EpA2-höz történő kötődése a mitogén-aktiválta protein

kináz és az Akt útvonal stimulációjához vezet, mely magyarázhatja a PGRN adipokin szerepét daganatos betegségekben (4. ábra) (5).



4. ábra. A PGRN kötődése a sejt felszíni receptorokhoz. ADAMTS-7: dezintegrin; FTLD: frontotemporális lobáris degeneráció; MMP: mátrix metalloproteáz; NE: neuronspecifikus enoláz; PR3: proteináz 3; TNFR 1 és 2: tumor nekrosis faktor receptor 1 és 2; (5)

2.4 Szerepe az érlemezés kialakulásában

A PGRN érlemezésben betöltött szabályozó szerepével kapcsolatban egyre több adat áll rendelkezésre. ApoE knockout egerekben az PGRN deléciója fokozta az érlemezés kialakulását (6). A PGRN humán artéria carotis mintákban expresszálódott, és anti-inflammatorikus hatást fejtett ki (7). A PGRN szérumszintje az artéria carotis ateroszklerózis független prediktorának bizonyult, valamint az akut ischaemiás stroke-on átesett betegek esetén az ösztörtalitás és a funkcionális kimenetel előre jelzőjeként azonosították (8). Policisztás ovárium szindrómás betegekben a kardiovaszkuláris kockázat új biomarkereként írták le (9). A PGRN fokozott termelődését írták le az érfali habos sejtekben és az intima vaszkuláris simaizom sejteiben humán érlemezéses plakk szöveti vizsgálata során (10, 11). Emellett PGRN $-/-$ ApoE $-/-$ knockout egerekben súlyosabb lefolyású érlemezés megjelenését igazolták a PGRN $+/+$ ApoE $-/-$ egerekhez viszonyítva (11). A PGRN csökkentette a monocita kemoattraktáns fehérje-1 indukálta monocita kemotaxist és a vaszkuláris simaizomsejtek

interleukin-8 termelését (10). Ugyanakkor a PGRN hiánya érlemeszesedés kialakulását indukálta egerekben a gyulladáscitokinek és adhéziós molekulák termelésének fokozását, valamint az endotheliális nitrogén-monoxid szintetáz (eNOS) aktivitás mérséklését keresztül. Emellett a PGRN hiánya fokozta a makrofágok koleszterin akkumulációját (11).

2.5 Szerepe a neuronális integritás szabályozásában

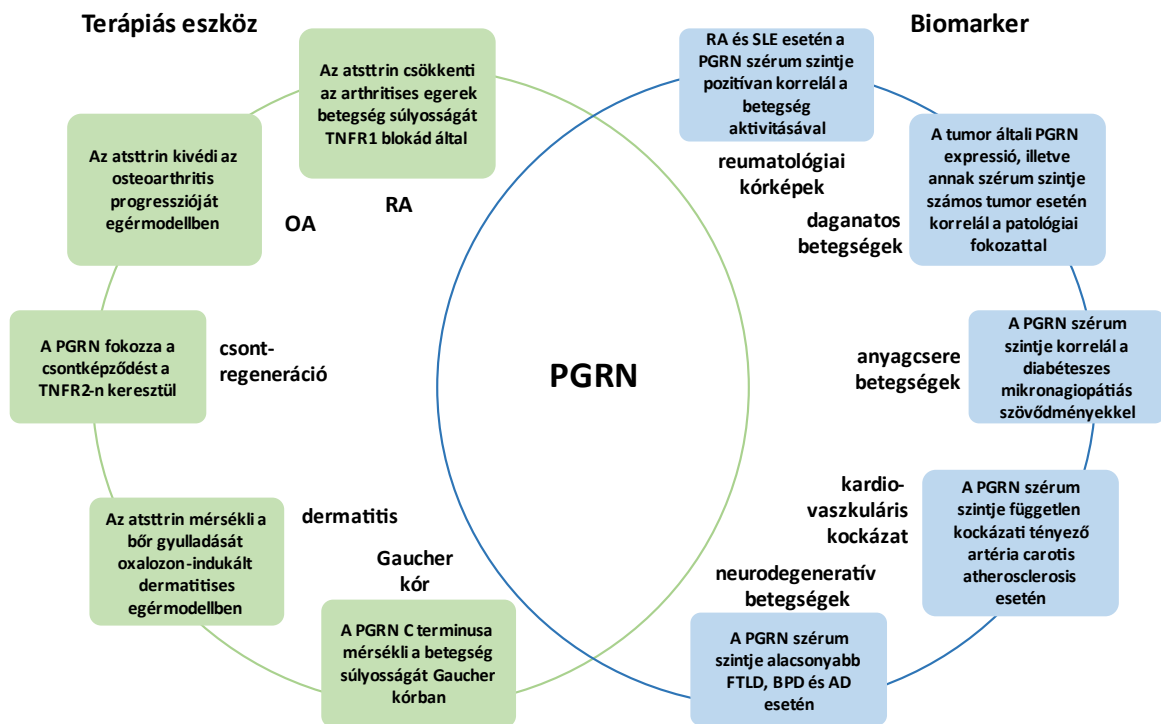
A PGRN neurotróp és neuroprotektív hatásai számos különböző mechanizmuson keresztül valósulnak meg. A GRN-deficiens egerek agyában mikroglia aktivációt, fokozott ubikvitinációt, lipopigment lerakódást, valamint megváltozott szinaptikus konnektivitást és plaszticitást írtak le. Humán GRN-deficiens neuronokon apoptotikus folyamatok változásait, fokozott ubikvitinációt és a neuronsejtek túlélését szabályozó Wnt receptoron keresztül zajló jelátviteli útvonal eltéréseit írták le (12). A PGRN szerepe a neuroinflammációs folyamatokban elsősorban a TGF β 1 és 2 útvonal aktivációjával magyarázható, de a sortilin receptor útvonal szerepe a neurotróp faktorok, köztük a PGRN kötésében ugyancsak intenzív kutatások tárgyát képezik (13). A PGRN sortilin receptorhoz való kötődése a neuronális lizoszómák PGRN polipeptidekkel való túltöltését eredményezi, ami a speciális lizoszomális enzimek transzportjának és ezzel a lizoszóma működésének zavarát váltja ki, és neuronális ceroid lipofuszcinoszis kialakulásához vezet (13).

PGRN túltermelő transzgen egértörzs vizsgálata során a PGRN elősegítette az idegrostok axonális növekedését és a célszervek reinnervációját idegkárosodást követően, méghozzá a Notch jelátviteli útvonal aktivációján keresztül. A PGRN túltermelés gyorsabb felépülést, és a szenzoros és motoros funkciók hatékonyabb javulását eredményezte. Ezzel szemben a PGRN hiányos egereknél tartós motoneuron károsodás alakult ki (14).

2.6 Potenciális biomarker és terápiás szerep

Mindezek alapján a PGRN biomarkerként szerepelhet számtalan szisztémás krónikus betegség, köztük a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a rheumatoid arthritis (RA), számos daganatos megbetegedés, anyagcsere betegségek, ezen belül a diabetes mellitus mikrovaskuláris szövődményei, a kardiovaszkuláris megbetegedések és a neurodegeneratív kórképek, mint a frontotemporális lobáris degeneráció (FTLD), borderline személyiségzavar (BPD) és az Alzheimer-kór (AD) esetén. Ugyanakkor a F, A és C domént tartalmazó, PGRN-hoz képest stabilabb, hosszabb féléletidejű, TFF/TNFR tengelyen ható atsttrin molekulát az RA, az

osteoarthritis (OA), a csontregeneráció, a dermatitisek és a Gaucher kór kapcsán tesztelik, mint lehetséges új terápiás eszközt (5). A PGRN potenciális biomarker és terápiás szerepét az **5. ábra** foglalja össze.



5. ábra. A progranulin (PGRN) mint biomarker és mint terápiás lehetőség (5). AD: Alzheimer demencia; BPD: borderline személyiségzavar; FTLD: frontotemporális lobáris degeneráció; OA: osteoarthritis; OGRN: progranulin; RA: rheumatoid arthritis; SLE: szisztémás lupus erythematosus; TNFR1 és TNFR2: tumor nekrozis faktor receptor 1 és 2

2.7 A familiáris hiperkoleszterinémia

A familiáris hiperkoleszterinémia (FH) autoszómális, domináns öröklődésű kórkép, melyet a már gyermekkortól megfigyelhető jelentősen emelkedett összkoleszterin és alacsony sűrűségű (low-density) lipoprotein koleszterin (LDL-C) szint jellemez, mely korai generalizált érelmeszesedéshez, és az ennek talaján kialakuló súlyos szövödmények, köztük iszkémiás szívbetegség, iszkémiás agyi infarktus és alsóvégtagi artériás érszűkület kialakulásához vezet.

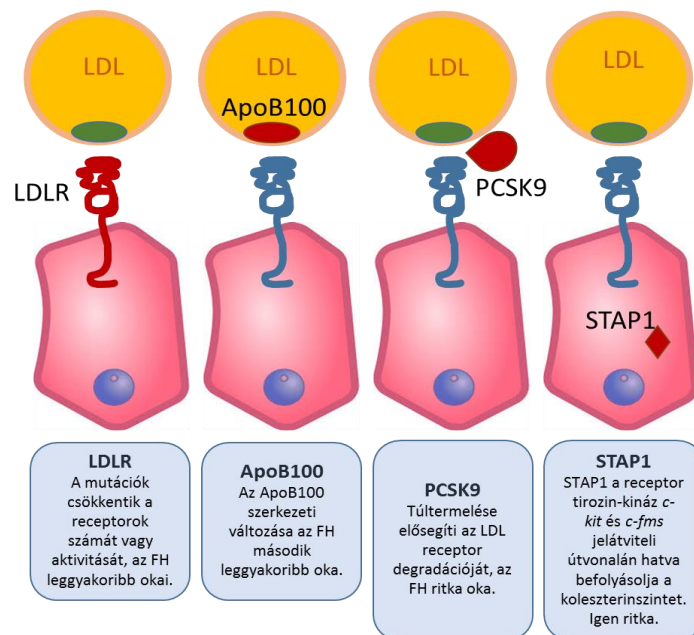
2.8 Prevalencia

A heterozigóta formák előfordulása gyakori, korábban 1:500 gyakoriságúnak tartották, újabban azonban az európai populációban a prevalenciát jelenleg kb. 1:300-ra becsülik, de a gyakoriság elérheti az 1:200-at is. Egy adatbányászati módszereket alkalmazó korábbi vizsgálat során az Észak-Kelet Magyarország lakosság körében végzett vizsgálat során a heterozigóta FH (HeFH) prevalenciája 1:340 (15). A homozigóták pedig 1:1.000.000-hoz valószínűséggel fordulnak elő az átlagnépességben. A triglicerid szintje többnyire nem emelkedett, a HDL-C szintje pedig inkább a normáltartomány felső határát közelíti. Emellett az átlagos populációhoz képest gyakrabban fordul elő a lipoprotein(a) szintjének emelkedése (16, 17). A lipideltérések többnyire már gyermekkorban kialakulnak, ezért több szerző felveti a koleszterinszint populáció szintű szűrését legkésőbb 8–11 éves korban (18, 19).

2.9 Genetikai háttér

Amikor 1986-ban felfedezték az LDL-receptor (LDL-R) gén mutációját, azt gondolták, hogy ez a mutáció az oka az Autoszomális Dominánsan öröklődő Hypercholesterinaemiának (ADH) (20). Évekig úgy tartották, hogy csak az LDL-R funkcióvesztő mutációja felelős az ADH-ért, amikor azonban FH fenotípusú LDL-R mutáció nélküli betegeket találtak tovább folytatták a kutatásokat. 1987-ben az apolipoprotein B100 (ApoB100) gén funkcióvesztő defektusát (21), 2003-ban pedig a proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9 (PCSK9) funkciónyerő mutációját (22) is azonosították. Újabban felmerült egy másik, az LDL-receptor jelátviteli útvonalát szabályozó fehérje, a STAP1 génjének funkcióvesztő mutációja is kiváltó okként, de szerepe a mai napig vitatott (23). Az FH-szindróma lehetséges genetikai okait a **6. ábra** szemlélteti. Az

igen ritka autoszomális recesszív forma kialakulását az LDL-receptor-adaptor protein funkcióvesztő mutációja okozza (24).



6. ábra A familiáris hiperkoleszterinémia fenotípus ismert genetikai okai.

ApoB100: apolipoprotein B100; LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein; PCSK9: proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9

Az LDL-R gén mutációjának hatása géndózis hatás függő, azaz null allélok esetén nincs LDL-R, súlyos homozigóta fenotípust okozva (HoFH), heterozigótáság esetén enyhébb fenotípus jellemzi a páciens. A hibás LDL-R vagy nem helyeződik ki a sejtmembránra, vagy nem képes megkötni az LDL partikulumot, vagy az internalizáció nem megy végbe (25).

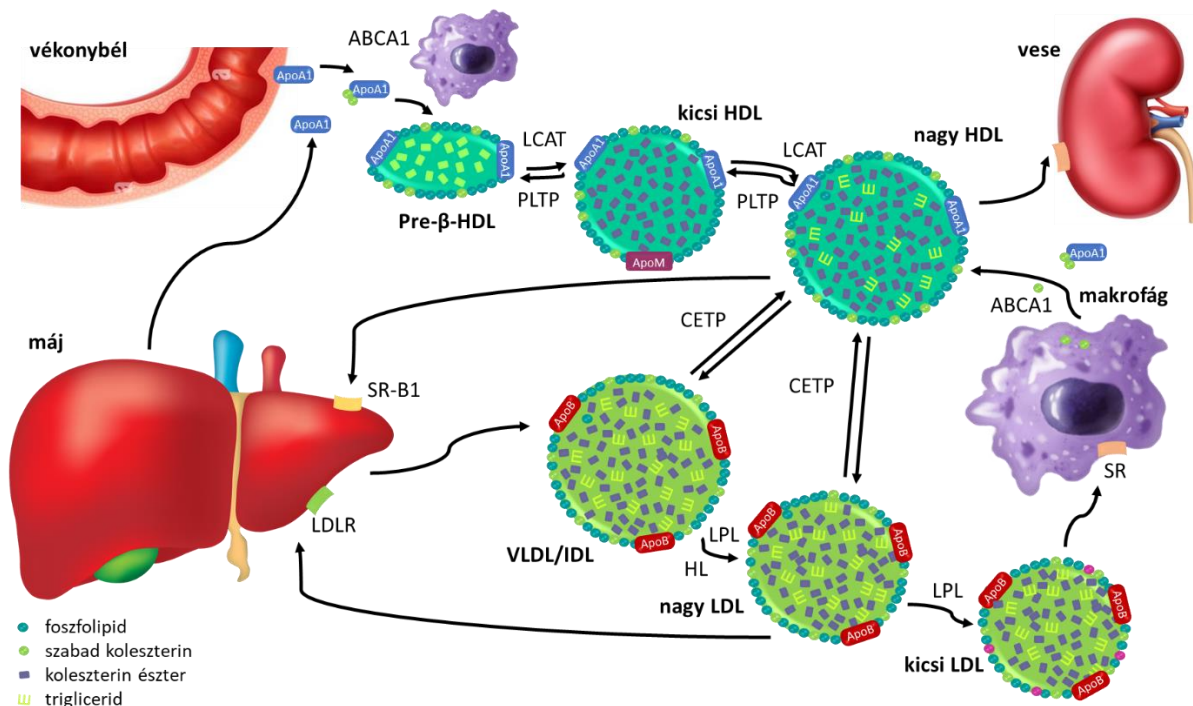
Az ApoB-100 az LDL részecske fő strukturális protein komponense. Az LDL-R kevésbé hatékonyan, vagy egyáltalán nem megkötni a ligandját ApoB-100 hiánya esetén, így a keringésben magas lesz az LDL-C szintje (21).

A PCSK9 fehérje az LDL-receptor epidermális növekedés faktor (EGF)-prekursor-szerű doménjéhez kapcsolódik, ezáltal indukálja az LDL-R degradációját. Ennek következménye az alacsony LDL-R szám, ami hiperkoleszterinémia kialakulásához vezethet. A PCSK9 mutációi különböző irányú változásokat idézhetnek elő a koleszterinszintben. A funkciónyerő mutációk ritkák, súlyos hiperkoleszterinémiát okoznak. Ugyanakkor a funkcióvesztő mutáció alacsony koleszterinszinttel párosul, ami protektív lehet a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásával szemben (22).

2.10 A lipidanyagcsere és annak változása familiáris hiperkoleszterinémiában

Az étkezést követően az elfogyasztott táplálék koleszterin tartalma a vékonybél hámsejtjeinek kefeszegélyén elhelyezkedő Niemann Pick C1 like 1 (NPC1L1) transzport fehérjén keresztül kerül felvételre, majd a bélhámsejten belül, a trigliceriddel együtt a mikroszomális transzfer protein (MTP) segítségével a bélhámsejt által szintetizált apolipoprotein B48 tartalmú kilomikron részecskére kerül át. Ez a nyirokrendszeren keresztül a vénás keringésbe jut, és az erek falán elhelyezkedő lipoprotein lipáz (LPL) által kilomikron remnanttá alakul át, melyet a máj remnant receptorain keresztül vesz fel. Ez a folyamat jelenti az exogén koleszterin anyagcserét (26).

Az endogén koleszterin anyagcsere során a májban a mevalonátból számos enzim, köztük a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A (HMGCoA) segítségével koleszterin képződik, mely az apolipoprotein B100 tartalmú very low-density lipoprotein (VLDL) részecskék formájában kerül a keringésbe. Ott a LPL enzim hatására triglicerid tartalma csökken, illetve a koleszterin-észter transzfer protein (CETP) enzim koleszterin észtert juttat a HDL részecskékről a VLDL részecskére, onnan pedig trigliceridet a HDL részecskére. Ezen folyamatok hatására a VLDL előbb intermediate density lipoprotein (IDL), majd LDL részecskévé alakul át, további koleszterinészter-triglicerid csere hatására pedig kisebb méretű LDL részecske képződik, mely oxidációra hajlamosabb. Ezeket az érfali makrofágok scavenger receptoraikon (SR) keresztül képesek felvenni, melynek során habos sejté alakulnak át. A HDL részecskék fő apolipoproteinje, az ApoA1 a májban és a vékonybélben képződik, és a koleszterin kötődésével, az ATP-kötő kazetta A1 (ABCA1) fehérje közreműködésével lapos, korong alakú pre- β -HDL alakul ki. A lecitin koleszterin aciltranszferáz (LCAT) hatására a koleszterin tartalma koleszterin-észterre alakul, miközben a CETP hatására trigliceridet vesz át a VLDL és LDL részecskékről, miközben kis HDL-lé alakul át, mely az ApoA1 mellett egyéb lipoproteineket és fehérjéket, köztük apolipoprotein M (ApoM)-met is tartalmaz. A foszfolipáz transzfer protein (PLTP) ugyanakkor egyéb lipoproteinekről foszfolipideket szállít a HDL-re, a hepatikus lipáz (HL) pedig a triglicerid és a foszfolipidek hidrolíziséért felel. A további triglicerid felvétel és koleszterin észterifikáció hatására nagy HDL-lé alakul át, melyet részben a máj az SR-B1 receptorán keresztül képes felvenni, illetve részben a vesén keresztül lebontásra kerül. Az endogén lipidanyagcsere legfontosabb lépéseit a **7. ábra** mutatja be (27).



7. ábra. Az endogén lipidanyagcsere folyamata.

ABCA1: ATP-kötő kazetta A1; CETP: koleszterin-észter traszfer protein; HDL: high-density lipoprotein; IDL: intermediate density lipoprotein; LCAT: lecitin koleszterin aciltranszferáz; LDL: low-density lipoprotein; LDLR: low-density lipoprotein receptor; LPL: lipoprotein lipáz; PLTP: foszfolipid traszferfehérje; SR: scavenger receptor; SR-B1: scavenger receptor B1; VLDL: very low-density lipoprotein

A familiáris hiperkoleszterinémiában az LDLR hiánya vagy nem megfelelő működése miatt a máj LDL felvétele csökken, így nő a keringő LDL részecskék száma, ezáltal az LDL-C szintje. A HDL anyagcsere szintén megváltozik, a HL aktivitás növekedése miatt a HDL részecskék mérete csökken, és nő a kicsi, sűrű, oxidációra hajlamos LDL részecskék száma. Az FH betegek emellett emelkedett CETP és PLTP aktivitással, ugyanakkor csökkent LCAT aktivitással rendelkeznek. Mindez hozzájárul a kis HDL részecskék arányának növekedéséhez a nagy HDL részecskékhez képest. Emellett csökkent az ABCA1 aktivitása, ami a pre-β-HDL részecskék csökkent képződéséhez vezet (28).

2.11 Klinikum / heterogén megjelenés

Az LDL lerakódhat a szövetekben, így okozza a külső, szemmel látható manifesztációkat, nevezetesen a xanthomát, xanthelasmát és arcus corneaet. A xanthelasmák az alsó és felső szemhéjakon észlelhető, puha, sárgás, plakkszerű felrakódások, amelyek többnyire

szimmetrikusan jelentkeznek. Általában súlyos hiperkoleszterinémiára utalnak, azonban más betegségek tünete is lehetnek, így nem FH specifikusak. Az arcus corneae a cornea azon elváltozása, melynek során egy sárgásfehér gyűrű jelenik meg a corneán. A koleszterin és a foszfolipidek abnormális lerakódása eredményezi. A jelentősen növekedett szérumszint az ínak és ízületek környékén is hajlamosít lipidlerakódásra. A FH homozigóta és heterozigóta formájában is észlelhetjük a tendon xanthomákat. Típusos helyük az Achilles-ín környéke, de a könyöktájékon, a patella felett és a kéz kisízületei közelében, a feszítőínak felett is elhelyezkedhetnek. A tendon xanthomák mérete arányosan változhat a szérumszintjének változásával, azaz eredményes kezelés hatására, tartósan alacsony koleszterinszint mellett megkisebbedhetnek (29-31).

A betegség fontos jellemzője az érleszesedés korai megjelenése, mely progresszív esetekben homozigóta formában már gyermekkorban, heterozigóta formában pedig fiatal felnőttkorban kardiovaszkuláris betegségek manifesztációját okozza. Az FH-s betegekben a koronária atheroszklerózis már gyermekkorban elkezdődik. Jellemzően az aortagyöknél fejlődik ki először az atherosclerosis, supra- aortastenosist okozva, majd továbbterjed a koronária ostiumok felé. Az atheroszklerózis súlyossága arányos az emelkedett LDL-C szintjének fennállási idejével és mértékével (32). A súlyos atheroszklerózis akut miokardiális infarktushoz, agyi infarktushoz illetve perifériás érbetegséghez vezethet. Homozigóta egyénekben ezek a szövődmények már a huszas éveikben megjelenhetnek, heterozigóta betegek esetén többnyire az iszkémiás szívbetegség az első szövődmény, mely kezeletlen betegenél 45-50 éves korban alakul ki (33, 34).

2.12 Diagnosztika

Az FH korai diagnosztikája kiemelkedő fontosságú a megfelelő kezelés elindításában, ezáltal a korai kardiovaszkuláris szövődmények megelőzésében. Hatalmas erőfeszítéseket tesznek annak érdekében, hogy az érintett populációban minél előbb diagnosztizálják a kórt, azonban mind a mai napig nincs egyetlen nemzetközileg elfogadott kritérium rendszer sem a klinikai diagnózis megállapításához (35). Három, statisztikailag és genetikailag egyaránt megerősített és elfogadott kritérium rendszert alkalmaznak. Európában a legelterjedtebben használt rendszer a Dutch Lipid Network Kritériumrendszer, az Amerikai Egyesült Államokban a MEDPED Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED) - azaz alkossunk korán diagnózist, hogy megelőzhessük a korai halált - és az Egyesült Királyságban a Simon Broome Kritériumrendszer az elfogadott (36).

Klinikánkon a Dutch Lipid Network Kritériumrendszert használjuk az FH diagnózisának

Dutch Lipid Network Kritérium rendszer	Pont
Családi anamnézis:	
első fokú rokonnál fiatal korban CAD vagy PAD	1
első fokú rokonokban ín xanthomák, vagy arcus corneae jelenléte	2
Anamnézis:	
nőknél 60 év alatt, férfiaknál 55 év alatt CAD	2
nőknél 60 év alatt, férfiaknál 55 év alatt stroke, vagy PAD	1
Fizikális vizsgálat:	
ín xanthomák jelenléte bármely életkorban	6
arcus corneae jelenléte 45 év alatt	4
Laborvizsgálatok:	
LDL > 8,5 mmol/l	8
LDL 6,5-8,4	5
LDL 5,0-6,4	3
LDL 4,0-4,9	1
+ HDL és TG szint normális	
DNS analízis: Kimutatható mutáció az LDL receptor génjében	8

1. táblázat. A Dutch Lipid Network Kritérium rendszer

felállításához. A kritériumrendszert a **1. táblázat** mutatja be. Számításba veszik a családi és a saját anamnézist, a fizikális vizsgálat eredményét, az LDL-C, HDL-C és triglicerid (TG) szinteket, illetve a DNS analízis eredményét. Amíg a Simon Broome kritérium rendszer a molekuláris diagnózist bizonyítéknak tekinti az FH diagnózis mellett, addig a Dutch Lipid Network Kritérium rendszer legalább egy további kritérium meglétét várja el a molekuláris diagnózis mellé.

Biztos a diagnózis, amennyiben az elért pontszám magasabb, mint 8. Valószínű, ha 6-8 pontot ér el, és lehetséges, ha 3-5 pontot.

CAD: koronária betegség; LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein; PAD: perifériás artériás betegség

2.13 Szélesedő terápiás lehetőségek

A FH kezelésében az utóbbi évtized forradalmi változásokat hozott. Mind a heterozigóta, mind a homozigóta FH esetében új hatásmechanizmusú szerek kerültek klinikai forgalomba (**2. táblázat**). A heterozigóta FH esetén a nagy intenzitású statin (rosuvastatin napi 20-40 mg vagy atorvastatin 40-80 mg) és napi 10 mg ezetimib kezelés mellé adott PCSK9 gátló monoklonális antitestek (evolocumab és alirocumab) és small interfering RNS (inclisiran) készítmények jelentős mértékben háttérbe szorították a korábban széles körben alkalmazott extrakorporális kezelési formát, a szelektív LDL aferezis kezelést (37, 38).

2. táblázat. A FH kezelésében alkalmazható gyógyszeres kezelési lehetőségek

Lipidcsökkentő gyógyszer	Hatásmechanizmus	Hatás
<i>Jelenleg elérhető terápiák:</i>		
HMG-CoA reduktáz inhibitorok (statinok)	Gátolja a HMG-CoA reduktáz enzimet	Emeli az LDL-R aktivitását
Ezetimib	Gátolja a koleszterin felszívódását a NPC1-like protein interferálásával, a transzluminális koleszterin transzportért felelős	Csökkenti a koleszterin felszívódást, ami pedig csökkenti a koleszterin bélből májba történő transzportját
Epesavak (cholestyramin, colestipol)	Csökkenti a májsejtek koleszterin tartalmát, ezáltal LDL-R upregulációt eredményez	Emeli az LDL-R aktivitását, emeli az LDL-C clearance-t a keringésből 20%-ig
Niacin	Tisztázatlan	Csökkenti a VLDL szintézist, kedvezően befolyásolja a VLDL és LDL-C szinteket, emeli a HDL-C szintet
Fibrátok (ciprofibrát, gemfibrozil, fenofibrát)	Talán a PPAR- α mediálja	Csökkenti a VLDL szintézist, és emeli a triglicerid clearance-t. Csökkenti a total-koleszterint és az LDL-C-t, emeli a HDL-C szintjét
Stanol észterek	Csökkenti a koleszterin abszorpciót azáltal, hogy áthelyezi a koleszterint a kevert epesav micellákból	Csökkenti a koleszterin abszorpciót
Alacsony zsír és koleszterin diéta	Csökkenti a koleszterin bevitelt	Növeli az LDL-R aktivitását

LDL apheresis	Kiszűri az LDL részecskéket a vérből azáltal, hogy extracorporálisan dextrán-szulfáthoz vagy heparinhoz köti azokat	Eltávolítja az LDL-t 60%-os LDL-C csökkenést eredményezve
MTP inhibitorok (Iomitapid)	Gátolja az MTP enzimet, ezáltal zavarja a plazmaproteinek összeszerelését a májban a triglyceridek szállításának a mediálásával a VLDL-be (máj) és a kilomikronba (vékonybél)	Az VLDL termelés csökkenésével csökken a VLDL-LDL konverzió, így jelentős LDL-C szint csökkenés alakul ki
ApoB szintézis inhibitor (Mipomersen)	Gátolja az ApoB100 termelést	Az ApoB100 tartalmú lipoproteinek, köztük az LDL szintézise jelentősen csökken
PCSK9 inhibitorok	Gátolják a PCSK9 termelődését, ezen keresztül az LDL-R fehérje intracelluláris degradációja csökken, a sejtfelszíni LDL-R szám nő	Jelentősen csökken a keringő LDL részecskék száma, ami jelentős LDL-C szint csökkenést eredményez
ATP citrát-liáz gátlók (Bempedoát)	Az ATP-citrát-liáz enzim gátlásával a koleszterin intracelluláris szintézisét gátolják	Csökkent VLDL, ezáltal LDL-C szint, fokozott sejtfelszíni LDL-R expresszió
<i>Fejlesztés alatt álló gyógyszerek:</i>		
Pajzsmirigy mimetikumok (Epotirom)	Szelektíven kötődik a β pajzsmirigy receptorhoz, amely a májban expresszálódik, jótékony metabolikus útvonalat indukál	Az LDL-R expresszió növelésével csökken az összkoleszterin és LDL-C szintje
CETP inhibitorok (torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib)	Gátolja a CETP enzimet, ami a koleszterin-észterek kicserélődését mediálja a HDL-ről az LDL molekulára	Mérsékelt LDL-C szint csökkenés (a HDL-C szint jelentős emelkedése mellett)
ANGPLT3 gátlók (Evinacumab)	A lipoprotein lipáz és az endotheliális lipáz gátlásával csökkenti a VLDL lebontását, fokozza a VLDL és LDL májon keresztül történő ürülését	Jelenős trigliceridszint és LDL-C szint csökkenés

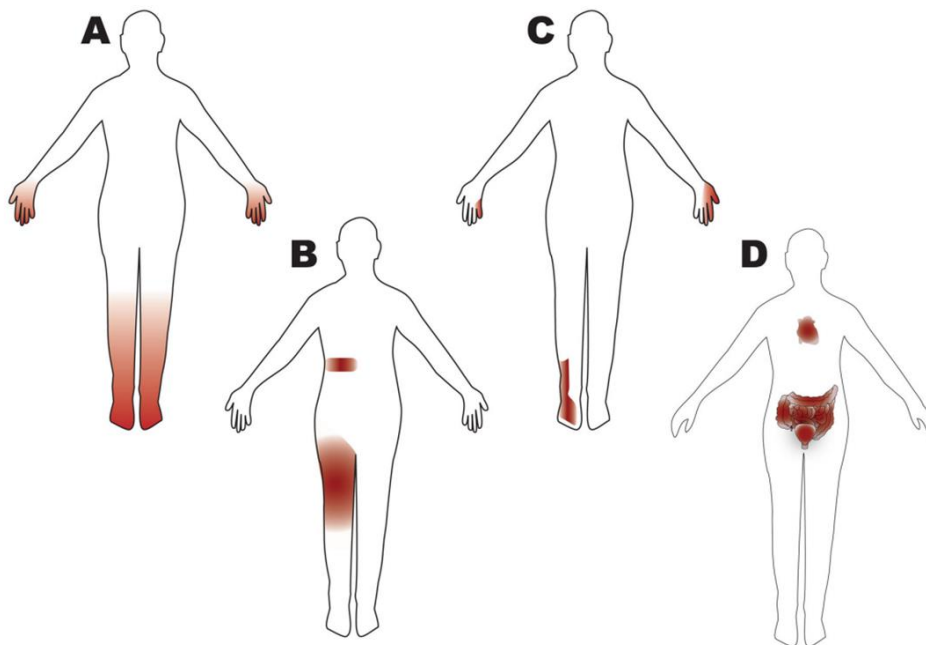
ANGPLT3: angipopietin-szerű fehérje 3; ApoB100: apolipoprotein B100; CETP: koleszterin-észter transzfer protein; HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; HMG-KoA: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A; LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein; MTP: mikroszomális triglicerid transzfer protein; PCSK9: proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9; PPAR- α : peroxisoma proliferátor aktivált receptor α ; VLDL: nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein

Bár hazánkban még nincs kereskedelmi forgalomban, az ATP citrát-liáz gátló bempedoát statin és/vagy ezetimib terápiával kombinálva, vagy miopátiás panaszok esetén önállóan szintén alkalmazható FH esetén. Homozigóta FH esetén az említett gyógyszeres terápiák, illetve a

korábban alkalmazott niacin, az epesavkötők, a fibrátok, a stanol-észterek és a diéta többnyire nem megfelelő hatékonyságúak. Ezekben az esetekben a mikroszomális transzfer protein (MTP)-gátló lomitapid vagy az ApoB szintézis gátló antiszensz oligonukleotid mipomersen adása jöhet szóba a szelektív LDL aferezis alkalmazása mellett. Fejlesztés alatt állnak ugyan pajzsmirigy mimetikumok és újabb CETP inhibitor készítmények, de ezek hatékonysága FH-ban jelenleg kérdéses. Ígéretesnek tűnik azonban az ANGPT3 gátló evinacumab alkalmazása, mely trigliceridszint csökkentő hatása mellett jelentős LDL-C csökkentő hatékonysággal is rendelkezik (39).

2.14 Diabeteses polineuropathia

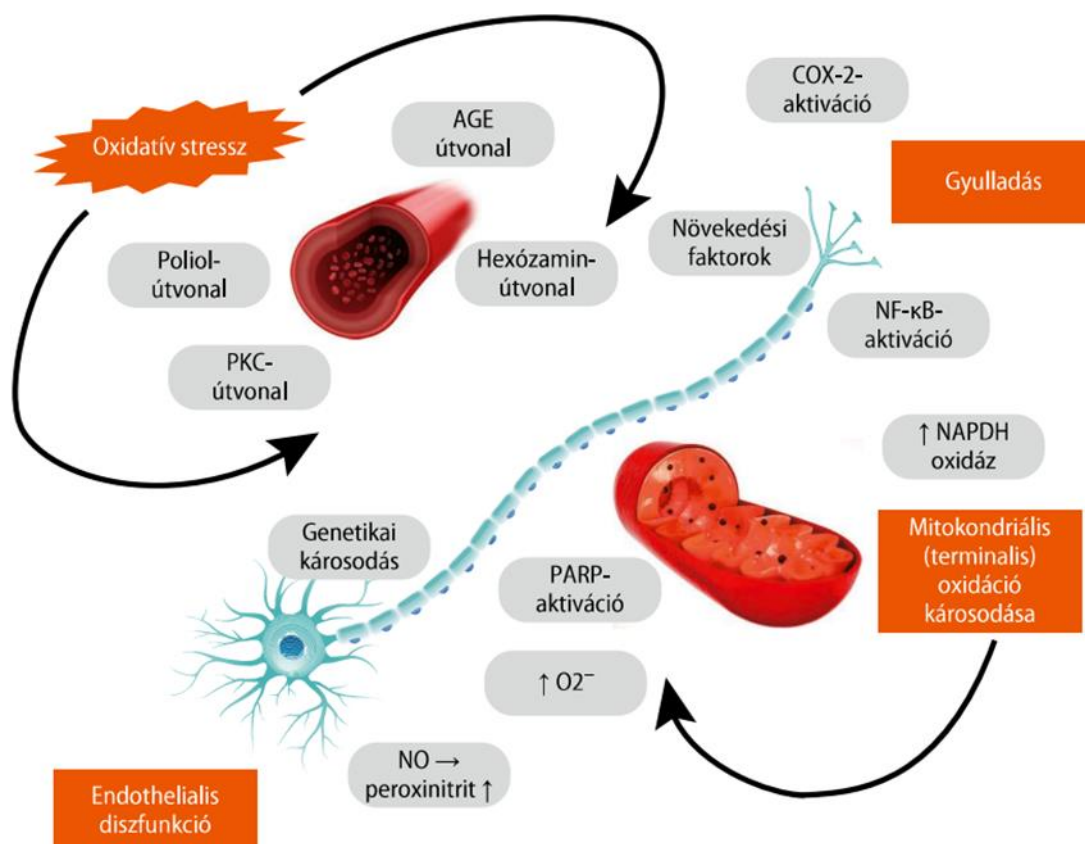
A 2-es típusú diabetes mellitus mikrovaszkuláris szövődményei közül a neuropathiás szövődmények igen gyakoriak, és a szervezet bármely részét érinthetik. A négy fő típusa a perifériás neuropathia, a proximális neuropathia, a fokális neuropathia és az autonóm neuropathia (8. *ábra*) (40), melyek közül a perifériás forma a leggyakoribb. Ugyanakkor az autonóm neuropathia, és ezen belül a kardiális autonóm neuropathia kialakulása szintén jelentős mértékben befolyásolja a betegek életminőségét és életkilátásait (41).



8. ábra. A diabetes mellitusban kialakuló neuropathiák négy fő típusa: a perifériás neuropathia (A), a proximális neuropathia (B), a fokális neuropathia (C) és az autonóm neuropathia (D) (40)

2.15 A neuropathia kialakulásának patomechanizmusa

A 2-es típusú diabeteses betegek neuropathiájának kialakulása komplex folyamat, melyben a magas vércukorszint okozta ozmotikus károsodás, a felgyorsult glikolízis, az alternatív anyagcsere útvonalak (poliol-útvonal, protein kináz-C (PKC)-útvonal és fokozott glikált végtermék (AGE)-útvonal és a hexózamin útvonal) aktivációja, a csökkent antioxidáns kapacitás, a reaktív oxigén szabadgyök (például a szuperoxid ($\bullet\text{O}_2^-$) anion) termelés következtében kialakuló oxidatív stressz, a fokozott nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH) oxidáz aktivitással és poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) aktivációval járó mitokondriális oxidáció károsodása, az endotheliális diszfunkció, valamint a nukleáris faktor-kappa B (NF κ B) útvonal és a ciklooxygenáz-2 (COX-2) aktivációja által kiváltott lokális gyulladásos folyamatok kialakulása játszik kulcsszerepet. Ehhez járulnak hozzá a különböző növekedési faktorok és genetikai tényezők, melyek végül az idegrostok károsodásának kialakulásához vezetnek (9. ábra).



9. ábra. Az oxidatív stressz, a gyulladásos folyamatok, az endotheliális működészavar és a mitokondriális oxidáció károsodásának szerepe a diabeteses neuropathia kialakulásában (42).

AGE: fokozott glikált végtermék; COX-2: ciklooxygenáz-2; NADPH: nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; NFκB: nukleáris faktor-kappa B; NO: nitrogén monoxid; •O₂-: szuperoxid anion; PARP: poli(ADP-ribóz) polimeráz; PKC: protein kináz-C;

2.16 Prevalencia

A diabeteses neuropathia a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek mintegy 15%-ban kimutatható már a diagnózis felállításának pillanatában, és a 10 éves betegség tartam során a betegek kb. 50%-ban okoz panaszt (43, 44). A diabeteses neuropathia incidenciája az életkor előrehaladtával jelentősen növekszik (45). A 2-es típusú diabetes esetén gyakoribb, mint 1-es típusú diabeteses betegek esetén, minden bizonnyal a társuló egyéb kockázati tényezők, például a viscerális típusú elhízás, a hipertrigliceridémia, az alacsony HDL-C szint és a magasvérnyomás gyakoribb előfordulása miatt (46). A 2-es típusú cukorbetegség felfedezésekor gyakran már igazolható az autonóm funkciók károsodása is, 15 éves betegség tartam esetén a betegek 65-73 %-ában mutatható ki, szoros összefüggésben a szénhidrátháztartás állapotával és a HbA_{1c} szinttel (47, 48).

2.17 Klinikum / heterogén megjelenés

A diabeteses perifériás neuropathia a végtagok érzőidegeinek károsodása következtében alakul ki, általában szimmetrikusan és disztálisan előbb az alsóvégtagokat, majd a felsővégtagokat érintve. Leggyakoribb tünetei a fokozatosan kialakuló bizsergés, tűszúrásszerű érzés, égő fájdalom az érintett ideg lefutása mentén zsibbadás, fokozódó érzéketlenség. A tünetek kezdetben a lábujjakon, majd az alsó lábszárban jelennek meg, zokni- vagy harisnya-szerűen, később átterjedhetnek a teljes lábra, a kézre és alkarra, idővel mind a négy végtagra. Jellemző, hogy a tünetek nyugalomban, fekvéskor (pl. éjszakai alvásnál) erőteljesebben jelentkeznek, a fájdalmat akár a takaró érintése is kiválthatja. A beteg a végtag érzéketlensége miatt gyakrabban szenved sérülést, ráadásul a kialakult sebek lassabban gyógyulnak (49) (**10. ábra**).



10. ábra. A perifériás neuropathia jellegzetes tünetei

2.18 Diagnosztika

A vibrációérzésről (mélyérzésről) a kalibrált hangvillával történő szűrővizsgálat ad felvilágosítást, mely a vastag mielinizált rostok működését jellemzi. A monofilamentum teszt pedig a felületes érzés és a vékony idegrostok vizsgálatára szolgál. A szenzoros működés vizsgálatára alkalmas a Neurometer®-rel történő eszközös vizsgálat, ami a vastag és vékony mielinizált, valamint a nem mielinizált vékony szenzoros rostok vizsgálatát teszi lehetővé. A módszer kvantitatív eredményt ad, így alkalmazása lehetővé teszi a kezelés hatékonyságának követését (50).

A perifériás neuropathia gyakran társul, akár tünetmentes formában is kardiális autonóm neuropathiával, melynek vizsgálatára a Ewing-féle kardiális autonóm reflex tesztek a mai napig standard módszereknek számítanak a klinikai gyakorlatban (48, 51). Az öt reflexteszten belül két nagy csoportot különíthetünk el. A paraszimpatikus beidegzés működését a mélylégzéses vizsgálat, a Valsalva-manőver és fekvésből hirtelen felálláskor szívfrekvenciaváltozás mérésével vizsgáljuk. A fekvésből való felálláskor észlelt vérnyomásváltozás és a kézizom-szorítás vizsgálat (handgrip test) során a vérnyomásértékek változása elsősorban a szimpatikus idegrendszer működéséről nyújt számunkra információt.

A kardiális autonóm reflex teszteket foglalja össze a **3. táblázat** (41).

3. táblázat. A kardiális autonóm reflex tesztek (Ewing tesztek)(52)

A teszt neve	Mit értékel?	Az autonóm idegrendszer mely részét vizsgálja?	Értelmezése	határértéke (korfüggő)	Diagnosztikai értéke (specifitás=Sp;

					szenzitívitas=Sz)
Mély belégzés során kialakult szívfrekvencia változás (kilégzés:belégzés= E:I)	A szívfrekvencia variabilitása ütésről ütésre mély belégzés során (R-R variabilitás)	A paraszimpatikus aktivitás károsodását vizsgálja a nervus vagus szívfrekvenciát csökkentő hatásán keresztül	Az E:I arány a leghosszabb R-R távolsága a kilégzés során osztva a legrövidebb R-R távolsággal a belégzés során	1,22-1,1 (15-65 év)	Sp: 19% Sz: 98% p=0,115 OR (95% CI) = 2,34 (1,19-4,77)
A szívfrekvencia változása álló testhelyzetben (30:15 arány)	A szívfrekvencia variabilitása ütésről ütésre álló testhelyzetben (R-R variabilitás)	A paraszimpatikus aktivitás károsodását vizsgálja a nervus vagus szívfrekvenciát csökkentő hatásán keresztül	A 30:15 arány: az R-R távolság a 30-dik szívverésnél osztva az R-R távolsággal a 15. szívverésnél	1,17-1,06 (15-65 év)	Sp: 96% Sz: 65% p<0,001 OR (95% CI) = 44,07 (12,68-153,25)
Valsava manőver (Valsava arány)	A szívfrekvencia választ vizsgálja megnövelt mellúri és hasúri nyomás alatt és azt követően	Mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus aktivitást értékeli, de főként a paraszimpatikust	Valsava arány: a leghosszabb R-R távolság a IV. fázisban osztva a legrövidebb RR távolsággal a II. fázisban és a III. fázis legelején	1,23-1,16 (15-65 év)	Sp: 62% Sz: 92% p=0,001 OR (95% CI) = 18,56 (5,55-62,1)
Vérnyomás csökkenés álló testhelyzetben	A baroreceptor reflex vizsgálata	A szimpatikus aktivitás károsodását jelzi az aktivitásra adott vérnyomás válaszon keresztül	A szisztolés és diasztolés vérnyomás különbsége ülő és álló testhelyzetben	20 Hgmm esés a szisztolés vagy 10 Hgmm esés a diasztolés vérnyomás esetén	Sp: 51% Sz: 71% p=0,061 OR (95% CI) = 2,5 (1,28-4,88)
A vérnyomás változása tartós izomkontrakció során	A diasztolés vérnyomás növekedése az izomkontrakció következtében kézi szorítóerő mérő segítségével	A szimpatikus aktivitás károsodását jelzi az aktivitásra adott vérnyomás válaszon keresztül	A vizsgálat során mért legmagasabb diasztolés nyomás és a nyugalmi helyzetben mért diasztolés nyomások átlagának különbsége	Normál esetben >15 Hgmm	Sp: 64% Sz: 75% p=0,002 OR (95% CI) = 5,22 (1,28-4,82,6-10,558)

2.19 Terápiás lehetőségek

A diabeteses neuropathia terápiájának legfontosabb elemei a glikémiás kontroll javítása, az életmód kezelés és a neuropathiás fájdalom csökkentése. Az életmód kezelésen belül különösen fontos elem a diéta, a rendszeres fizikai aktivitás, a lipidszintek és a vérnyomás megfelelő kontrollja. A betegség lefolyását befolyásoló szerek a kórkép pathomechanizmusát célozzák. Ide tartozik az alfa-liponsav és a benfotiamin, valamint az omega-3 zsírsavak alkalmazása. A fájdalom csökkentésében a szerotonin és noradrenalin újrafelvételt gátló szerek (duloxetin,

velaflaxin), a triciklikus antidepresszánsok (amitriptilin, nortriptilin, desipramin, imipramin), az antikonvulzív szerek (pregabalin, gabapentin), illetve ezek hatástalansága esetén az opioid analgetikumok alkalmazhatóak (46, 53).

2.19.1 Alfa-liponsav (ALA)

Az ALA vagy 1,2-ditiolán-3-pentanoát, ami tioktánsav néven is ismert, egy mitokondriális enzimműködést elősegítő molekula. Az ALA-t 1951-ben Reed és munkatársai izolálták először, mint acetát helyettesítő faktort (54), első klinikai felhasználásáról pedig 1959-ben számoltak be akut *Amanita phalloides* mérgezés terápiájának részeként (55). Az ALA a Krebs ciklusban résztvevő számos enzimatis komplex kofaktora, így fontos szerepet játszik a sejtek energiaellátásában. Az ALA két enantiomer formája ismert, melyeket S ill. R enantiomereknek neveznek. Ezek egyenlő arányban vannak jelen a gyógyszeres készítményekben, azonban a természetesen előforduló forma az R izomer, míg az S izomer kémiai folyamatok során képződik. Legfőbb forrását a húsfélék és a zöldségek jelentik, de a gyümölcsökben is megtalálható (56).

Az ALA számos egyéb klinikailag jelentős hatással rendelkezik. Részt vesz a glükóz és lipid anyagcsere, valamint a géntranszkripció szabályozásában. Az ALA a piruvát-dehidrogenáz és a ketoglutarát-dehidrogenáz fontos kofaktora a mitokondriumban, a trikarbonsav-ciklus optimális működéséhez nélkülözhetetlen (57). A GLUT4 transzporter aktivitásának fokozásán keresztül javítja a glükózfelvételt az izom- és zsírsejtekbe (58). Az ALA antioxidáns hatást fejt ki, mivel képes helyreállítani az intrinzik antioxidáns rendszert, ezen belül fokozza a glutation szintézisét (59). Emellett kelátot képezve hatékonyan képes a nehézfémek (vas, réz és cink) keringésből történő eltávolítására, melyek egyébként fokozzák az oxidatív stresszt (60). Sőt, egyéb antioxidánsokkal ellentétben az ALA mind a zsírdékony, mind a vízdékony komponensekkel képes reakcióba lépni (61). Az ALA, illetve annak redukált formája (dihidroliponsav – DHLA) képes a reaktív oxigén gyökök inaktivációjára. Az NFκB jelátviteli útvonal aktivációján keresztül pedig fokozza a nitrogén-monoxid szintetáz (NOS) aktivitását, ugyanakkor gátolja a proinflammatorikus citokinek és adhéziós molekulák termelődését (62). Az ALA komplex klinikai hatásmechanizmusát a **11. ábra** foglalja össze.



11. ábra. Az ALA hatásmechanizmusának legfontosabb elemei (Ambrosi és mtsai módosított ábrája)(63)

GSH. glutation; NFκB: nukleáris faktor κB

3 Célkitűzések

Munkánk során célul tűztük ki a kezeletlen HeFH betegekben és az illesztett kontroll populációban

- a szérumban a PGRN szint meghatározását,
- a PGRN szint összefüggésének vizsgálatát a szérumban a lipid paraméterekkel,
- ezen belül a HDL és LDL szubfrakciók arányával,
- valamint a gyulladásos és endothel funkciós paraméterekkel.

Célul tűztük ki a perifériás polineuropathiás T2DM betegek kezelés előtt, valamint 3 hónapos napi 600 mg alfa-liponsav kezelését követően, illetve az illesztett kontroll populációban

- a szérumban a PGRN szint meghatározását,
- a PGRN szint összefüggésének vizsgálatát a szérumban a lipid paraméterekkel,
- az áramérzet küszöbértékének és a composite autonomic score (CAS) értékének változásával,
- valamint a gyulladásos és endothel funkciós paraméterekkel.

4 Betegek és módszerek

4.1 Vizsgálati populáció

4.1.1 HeFH betegek és kontroll csoport

Nyolcvanegy heterozigóta FH-s beteget és 33 kor- és nemhez illő egészséges kontroll egyént vontunk be. A betegeket a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinika A épület Lipid szakrendelőjében megjelentek közül választottuk ki. Minden FH-s beteg heterozigóta volt (HeFH) egy bizonyított LDL-receptor génmutációval szemben, vagy teljesítette a DLCN FH diagnosztikai kritériumait. A kontroll személyeket a klinikánk általános ambulanciájáról vontuk be. Az általános ambulanciánkra rutinszerűen beutalt betegek mintáit kontrollként használtuk. Csak olyan betegek mintáit választottuk kontrollként, akik nem szedtek gyógyszert, és akik korábban krónikus betegségben nem szenvedtek, és az elmúlt 3 hónapban nem kezelték őket akut betegséggel. Továbbá a kontrollokban a fizikális vizsgálat, az elektrokardiogram és a laboratóriumi vizsgálatok, beleértve a lipidparamétereket is, nem mutattak szignifikáns eltérést. Az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek nem vettek részt a vizsgálatban. Továbbá kizártuk az alkoholizmusban, ismert májbetegségekben, autoimmun és endokrin betegségben szenvedőket, valamint azokat, akik olyan neurológiai és hematológiai eltérésekkel rendelkeznek, amelyek perifériás polineuropathiával járhatnak. Várandós nőket és a rosszindulatú daganatos betegeket nem vontuk be a vizsgálatunkba. Minden résztvevőt tájékoztattunk a kutatásról és részvételi szándékukat illetően írásbeli beleegyezést adtak. A vizsgálati protokollt a helyi és regionális etikai bizottságok (DE RKEB/IKEB 4775-2017, időpont: 2020. április 3. és az ETT TUKEB 34952-1/2017/EKU, a beérkezés időpontja: 2017. június 30.) hagyták jóvá és a tanulmányt a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően végeztük el.

4.1.2 Diabetes mellitusban szenvedő, diabeteses neuropathiás betegek és kontroll csoport

Vizsgálatunkba 54 fő 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, diabeteses neuropathiás beteget vontunk be (22 férfit és 32 nőt). Az átlag életkor $64,15 \pm 8,7$ év volt. Minden beteg 600 mg napi dózisban szedett alfa-liponsavat 6 hónapon keresztül. Kontroll csoportként olyan korban és nemből illesztett diabeteses betegeket választottunk ki, akik nem rendelkeztek neuropathiával. Minden beteg orális antidiabetikus (metformin, DDP4-gátló, szulfonilurea) kezelésben részesült, az inzulin terápiaiban részesülő betegek kizárásra kerültek. Az 1-es típusú diabeteses betegeket szintén kizártuk a vizsgálatból, valamint azokat is, akiknek az anamnézisében diabeteses nephropathia ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, perzisztáló albuminuria)

vagy proliferatív retinopathia szerepelt. Továbbá kizártuk azokat a betegeket, akiknek ismert máj, endokrin vagy autoimmun betegségük volt vagy alkoholisták voltak. Kizártuk azokat hematológiai és neurológiai betegségekkel rendelkezőket, akiknek betegségük összefügghet perifériás neuropathia kialakulásával. Nem vettük bele a vizsgálatba a dohányosokat, terheseket és a rosszindulatú daganatos betegségben szenvedőket sem. A súlyos pangásos szívelégtelenségben (NYHA: II–IV) szenvedőket, a miokardiális infarktuson átesett betegeket és a súlyos koronária betegségben szenvedőket is kizártuk. A betegek a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinika A épület Diabetológia szakrendeléséről kerültek kiválasztásra. A vizsgálatban minden résztvevő beteg írásbeli beleegyező nyilatkozatot írt alá. A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága és az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (DE RKEB/IKEB 4775-2017, időpont: 2020. április 3. és az ETT TUKEB 34952-1/2017/EKU, a beérkezés időpontja: 2017. június 30.).

4.2 Vértétel és laboratóriumi paraméterek mérése

A vizsgálatba bevont betegektől és a kontrolloktól 12 óras éhezést követően vénás vérvétel történt. A szérum mintákat 10 perces 3500 g-n történő centrifugálással elválasztottuk 4 °C-on. A mintákból a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében standard laboratóriumi módszerekkel meghatározták a szénhidrát- és lipidanyagcserére jellemző paramétereket Cobas c600 típusú analizátorral (Roche Ltd, Mannheim, Németország). A szérum összkoleszterin és a triglicerid koncentráció meghatározása enzimatikus, kolorimetriás módszerrel, a HDL-C és az LDL-C esetében homogén, enzimatikus módszerrel (Roche HDL-C plus 3rd generation és Roche LDL-C plus 2nd generation) történt. Az apolipoprotein A1 (ApoA1), az apolipoprotein B (ApoB) és a lipoprotein (a) (Lp(a)) értékét immunoturbidimetriás módszerrel mérték (Tina-quant Apolipoprotein A-1 ver.2, Tina-quant Apolipoprotein B ver.2 és Tina-quant Lipoprotein(a) ver.2). A vizsgálatokat a gyártó által megadott útmutató szerint végezték. További laboratóriumi mérésekre a szérum mintákat -70 °C-on helyeztük el, és 2 hónapon belül felhasználtuk.

4.3 A PGRN és az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) szérum szintek mérése

A szérum PGRN- és ADMA-koncentrációkat kereskedelmi forgalomban kapható kompetitív, enzimhez kapcsolt immunsorbens assay (ELISA) kittel (BioVendor, Brno, Csehország és DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Németország) mértük 3,38–4,35 %-os intra-assay

variabilitási koefficiens (CV)-kel és 6,36–7,99 %-os inter-assay CV-kel. PGRN intra-assay CV esetében 4,9–5,4 % és az inter-assay CV pedig 4,3–9,6 % volt. Az értékeket ng/ml-ben, illetve $\mu\text{mol/l}$ -ben fejeztük ki.

4.4 A szérumban NO szint meghatározása

A NO szintjének meghatározását a Griess reakció (64) alapján határoztuk meg. A Griess reakció során a nitrit koncentrációt mérjük, ami jó mutatója az NO termelésnek. 300 μl deprotonizált plazmát azonos térfogatú Griess-reagenssel (a szulfanilamidot és az N- (1-naftil) etiléndiamin-dihidrokloridot 2,5% H_3PO_4 -ben oldva, 0,5% és 0,05% oldatban feloldva, és közvetlenül felhasználás előtt 1:1 térfogatarányban összekeverve) 10 percig szobahőmérsékleten, sötétben inkubáltuk. Az optikai denzitást spektrofotometriásan mértük 550 nm hullámhosszon. A nitrit koncentrációját nátriumnitrittel (10–100 $\mu\text{mol/l}$) határoztuk meg. Az értékeket $\mu\text{mol/l}$ -ben fejeztük ki

4.5 A TNF α szérumban szint mérése

A TNF α szérumban szintjét a kereskedelmi forgalomban lévő TNF α ELISA teszttel határoztuk meg (R&D Systems Europe Ltd., Abington, Anglia). A TNF α szintek mérését a gyártó ajánlásainak megfelelően végeztük. Az intra-assay CV-k 1,9–2,2%-os és az inter-assay CV-k 6,2 és 6,7% között mozognak. Az értékeket pg/ml-ben fejeztük ki.

4.6 Az oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein (oxLDL) szérumban szintjének mérése

Az oxLDL szérumban koncentrációját egy kereskedelmi szendvics ELISA kit (Mercoxia AB, Svédország) alkalmazásával mértük. Szendvics technikán alapul, amelyben két monoklonális antitest irányul az oxidált apolipoprotein B molekula különálló antigén determinánsai ellen. Az oxLDL mérésére szolgáló intra- és inter-assay variabilitása 5,5–7,3 % és 4–6,2 %, szenzitivitása <1 mU/l volt.

4.7 A szolubilis intercelluláris adhéziós molekula-1 (sICAM-1), a szolubilis vaszkuláris adhéziós molekula-1 (sVCAM-1) és szolubilis CD40 ligand (sCD40L) szérum szint mérése

A sICAM-1, sVCAM-1 és sCD40L szinteket kereskedelmi forgalomban lévő szendvics ELISA kitékkel (R&D Systems Europe Ltd., Abington, Anglia) mértük. A méréseket a gyártó utasításai szerint végeztük. Az intra-assay CV-k és inter-assay CV-k 3,7–5,2%, illetve 4,4–6,7% (ICAM-1), 2,3–3,6% és 5,5–7,8% (VCAM-1), 4,5–5,4% és 6,0–6,4% (sCD40L) voltak. Az értékeket ng/ml-ben adtuk meg.

4.8 A szérum mieloperoxidáz koncentráció mérése

Az mieloperoxidáz szérum koncentrációját egy kereskedelmi forgalomban kapható szendvics ELISA kittel (R&D Systems Europe Ltd., Abington, Anglia) mértük. A variációk intra- és inter-assay együtthatója 6,5-9,4% volt. Az ELISA vizsgálatot a gyártó utasításai szerint végeztük.

4.9 A PON1 paraoxonáz és arileszteráz aktivitások meghatározása

A szérum PON1 arileszteráz aktivitást fenilacetát szubsztráttal (Sigma Aldrich, Magyarország) mértük, a fenilacetát hidrolízisét pedig szobahőmérsékleten 270 nm-en követtük. A szérum PON1 paraoxonáz aktivitást mikrotiter lemezen, kinetikus félautomatizált módszerrel határoztuk meg, szubsztrátként paraoxont (O,Odiethyl-O-p-nitrofenil-foszfát, Sigma-Aldrich, Magyarország) használva. A paraoxon hidrolízisét szobahőmérsékleten 405 nm-en vizsgáltuk.

4.10 A szérum LDL és HDL szubfrakciók meghatározása poliakrilamid gélelektroforézissel

Az LDL és HDL lipoprotein szubfrakciókat elektroforetikus módszerrel vizsgáltuk poliakrilamid gélen Lipoprint rendszerrel (Quantimetrix Corporation, Redondo Beach, CA, USA). 25 µl szérumot adtunk a poliakrilamid gélcsovekhez, valamint 300, illetve 200 µl gél oldatot töltöttünk be egyenként, amely lipofil festékként szudán feketét tartalmaz. A csöveket szobahőmérsékleten 30 percig fotopolimerizáltuk, majd 3 mA/cső áramerősség mellett elektroforetizáltuk. Az elektroforézis kádban a gyártó által biztosított humán kontroll szérumot is futtattunk (Lipasure Serum Lipoprotein Control, Quantimetrix Corporation, Redondo Beach, CA, USA). Az elektroforézis során keletkező sávokat ArtixScan M1 digitális szkennel

(Microtek International Inc., CA, USA) szkenneltük, és Lipoware szoftverrel elemeztük (Quantimetrix Corporation, Redondo Beach, CA, USA).

Az LDL-szubfrakciós analízisben hét LDL-szubfrakciót vizsgáltunk. A nagy LDL (nagy LDL%) arányát az LDL1 és az LDL2 százalékanak összegeként határoztuk meg, míg a kis LDL (kis LDL%) arányát az LDL3-LDL7 összegeként határoztuk meg. Az LDL-szubfrakciók koleszterin koncentrációját úgy határoztuk meg, hogy a szubfrakciók görbéje alatti relatív területet (AUC) megszoroztuk a minta teljes koleszterinkoncentrációval. A számított teljes LDL-C, a Midbands C-A és az LDL-szubfrakciókra (LDL1-LDL7) vonatkozó koleszterin összegéből áll; és erősen korrelál a közvetlenül mért LDL-C-vel.

A HDL szubfrakciós analízisben tíz HDL szubfrakciót különböztettünk meg az LDL és az albumin csúcsok között, és három fő osztályba sorolták: nagy (HDL1-től HDL3-ig), közepes (HDL4-től HDL7-ig) és kis (HDL8-től HDL10-ig) HDL szubfrakciók. A HDL alosztályok koleszterin koncentrációját Lipoware-rel számítottuk ki úgy, hogy a minták teljes HDL-C koncentrációját megszoroztuk a szubfrakciós sávok relatív AUC-jával.

4.11 A neuropathia vizsgálata a diabeteses betegeken

A perifériás neuropathiát minden betegnél részletesen kivizsgáltuk. A betegek kitöltötték a neuropathiás fájdalomra vonatkozó DN4 kérdőívet, minden betegnél végzetünk kvantitatív szenzoros vizsgálatot és megítéltük a vibrációérzést. A szenzomotoros polineuropathia diagnózisát szemész állította fel in vivo konfokális corneamikroszkópiát alkalmazva. Neurometer® (Neurotron Inc., Baltimore, Maryland, USA, 2002) alkalmazásával határoztuk meg a perifériás idegfunkciót az áramérzet-küszöbérték (CPT: current perception threshold) tesztelésével.

A Neurometer® egy transzcután elektromos stimulátor, amely CPT tesztelés során váltakozó áramú szinuszos ingereket hoz létre felszíni elektródások keresztül három különböző frekvencián: 5 Hz, 250 Hz és 2000 Hz. Értékeljük a kis nem mielinizált C-rostot, a kis mielinizált A β -rostot és a nagy mielinizált A β -rost funkciót. Az intenzitástománny 0,01 és 9,99 milliamper között van. Az elektródákat a mutatóujj disztális ujjpercére és a nagylábujj dorsalis oldalára helyeztük fel unilaterálisan. Az intenzitást addig növeltük, amíg a beteg fájdalommentes érzékelést nem tapasztalt. A Neurometer® a beteg reakciója alapján automatikusan beállította az adott betegnél az észlelési szintet. Ezek után minden betegnél 5-7 stimulust alkalmaztunk ezen a szinten felül vagy alul, a résztvevők pedig megmondták, hogy

melyiket érezték erősebbnek. Miután elegendő helyes választ kaptunk meghatározható volt az adott betegnél az áramérzet küszöbértéke, melyet mA-ben adtunk meg.

Az autonóm funkciók értékelését a Ewing-féle standard kardiovaszkuláris reflex tesztekkel értékeltük, mely a mély belégzés és kilégzés során mért szívfrekvencia változást, a felálláskor észlelt szívfrekvencia változást (30/15 arány), a Valsava manőver során észlelt szívfrekvencia változást, a felálláskor észlelt és a tartós kézizomfeszítés hatására kialakuló szisztolés és diasztolés vérnyomásváltozást tartalmazza. A composite autonomic score (CAS) az autonóm neuropathia súlyosságát adja meg a fenti öt reflex teszt értékelése alapján. Minden teszt esetén a normál: 0, a határérték: 1, a kóros: 2 pontot jelent. Így a CAS értéke 0 és 10 pont között mozog. A 0-1 érték a normális, a 2-3 érték enyhe, a 4-6 közötti mérsékelt, míg a 7-10 pont közötti súlyos autonóm működészavart jelez.

4.12 Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzéseket a Statistica 13.5.0.17 szoftver (TIBCO Software Inc. USA) és a GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Prism Software Inc., USA) alkalmazásával végeztünk. Statisztikai erő számítását az SPH Analytics kalkulátorával (SPH Analytics LTD., Alpharetta, GA, USA) végeztük. A statisztikai erő mindkét vizsgálati elrendezésben 0,8 (0,98) felett volt. Két kategorikus változó közötti kapcsolatot chi-négyzet próbával számítottuk ki. Az eloszlás normalitását a Kolmogorov–Smirnov teszttel vizsgáltuk. A csoportok közötti összehasonlítást a normál eloszlású változók esetén Student-féle páratlan t-próbával, nem normál eloszlású változók esetén Mann-Whitney U-próbával végeztük. Az adatokat az átlag \pm SD vagy medián (felső-alsó kvartilis) formájában jelenítettük meg. Pearson korrelációt használtunk a kiválasztott változók közötti kapcsolat vizsgálatára. Többszörös regressziós elemzést végeztünk a PGRN-koncentráció prediktorának meghatározására. A $p \leq 0,05$ valószínűségi értékeket tekintettük statisztikai szempontból szignifikánsnak.

5 Eredmények

5.1 A lipidszintek, gyulladáso és oxidatív paraméterek, valamint a PGRN szintek a HeFH betegek és a kontrollok esetén

A HeFH csoportban szignifikánsan magasabb szérúm összkoleszterin, LDL-C, triglicerid, apoB100 és Lp(a) szintet találtunk a kontroll csoporthoz viszonyítva, míg a HDL-C és ApoA1 szintjében nem volt szignifikáns eltérés. Bár szignifikánsan magasabb volt a PON1 arileszteráz aktivitás a HeFH betegekben a kontrollokhoz viszonyítva, a PON1 paraoxonáz és sóstimulált paraoxonáz aktivitásban nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést. A szérúm mieloperoxidáz, oxLDL, sICAM-1 és TNF α szérúm szintje szignifikánsan magasabb volt az HeFH csoportban a kontrollokhoz képest, míg a hsCRP, sVCAM-1, sCD40L és ADMA szérúm szintje nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A szérúm PGRN szintje nem különbözött szignifikáns mértékben a HeFH betegek és a kontrollok között (4. táblázat).

4. táblázat. A vizsgálatban résztvevők antropometriai és laboratóriumi paraméterei. Az értékek átlag \pm standard deviáció vagy medián (alsó kvartilis-felső kvartilis) formában vannak megadva.

	HeFH betegek	Kontrollok	p érték
Résztvevők száma	81	32	
Férfi/nő	26/55	5/27	ns.
Életkor (évek)	53,22 \pm 14,5	41,8 \pm 6,0	p<0,001
Lipid paraméterek			
Összkoleszterin (mmol/L)	8,87 \pm 1,47	5,07 \pm 0,78	p<0,001
HDL-C (mmol/L)	1,62 \pm 0,48	1,56 \pm 0,46	ns.
LDL-C (mmol/L)	6,48 \pm 1,28	2,93 \pm 0,52	p<0,001
Triglicerid (mmol/L)	1,6(1,0-2,4)	1,0(0,75-1,39)	p<0,001
ApoB100 (g/L)	1,78 \pm 0,38	0,94 \pm 0,18	p<0,001
ApoA1 (g/L)	1,71 \pm 0,28	1,68 \pm 0,31	ns.
Lp(a) (mg/L)	179(75-857)	90(30-214)	p<0,05
Gyulladáso és oxidatív paraméterek			
hsCRP (mg/L)	1,84(0,70-2,90)	1,55(0,6-2,95)	ns.
PON1 paraoxonáz aktivitás (U/L)	107,02(43,61-166,5)	83,0(47,9-167,4)	ns.
PON1 sóstimulált paraoxonáz aktivitás (U/L)	183,5(103,2-322,6)	169,4(97,3-297,4)	ns.
PON1 arileszteráz aktivitás (U/L)	143,2 \pm 25,12	135,4 \pm 36,8	p<0,01

Mieloperoxidáz (ng/mL)	297,7(158,15-456,5)	135,7(99,4-195,1)	p<0,001
oxLDL (U/L)	187,98±71,04	41,1±9,57	p<0,001
sICAM-1 (ng/mL)	270,66±69,9	210,8±32,2	p<0,001
sVCAM-1 (ng/mL)	573,9±140,45	467,7±106,3	ns.
sCD40L (ng/mL)	10,02±4,3	8,22±3,44	ns.
ADMA (μmol/L)	0,66±0,16	0,62±0,17	ns.
TNFα (pg/mL)	0,47±0,17	1,66±0,91	p<0,001
Progranulin (ng/mL)	37,66±9,75	38,43±7,74	ns.

ADMA: aszimmetrikus dimetil-arginin; ApoA1: apolipoproteinA1; ApoB100: apolipoprotein B100; HDL-C: nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; hsCRP: nagy szenzitivitású C-reaktív fehérje; LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; oxLDL: oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein; Lp(a): lipoprotein (a); PON1: humán paraoxonáz-1; sCD40L: szolubilis CD40 ligand; sICAM-1: szolubilis intercelluláris adhéziós molekula-1; sVCAM-1: szolubilis vaszkuláris adhéziós molekula-1; TNF-α: tumor nekrozis faktor-α

5.2 Az LDL és HDL szubfrakciók szintje és aránya a HeFH betegek és a kontroll csoport esetén

A VLDL szubfrakció aránya és szintje, valamint az IDL szubfrakció szint szignifikánsan magasabb volt a HeFH betegek esetén a kontroll csoporthoz viszonyítva. A HeFH csoportban magasabb volt a kicsi sűrű LDL szubfrakció aránya és alacsonyabb az átlagos LDL részecske méret a kontroll populációhoz képest. A HeFH betegek esetén emellett alacsonyabb volt a nagy és közepes HDL szubfrakció szintje és aránya, míg a kicsi HDL szubfrakció nagyobb mennyiségben és arányban volt jelen a betegek szérumában, mint a kontrollok esetén (5. táblázat)

5. táblázat. A lipoprotein szubfrakciók koncentrációja és aránya a különböző vizsgálati populációkban. Az értékek átlag ±standard deviáció vagy medián (alsó kvartilis-felső kvartilis) formában vannak megadva.

	HeFH betegek	Kontrollok	p érték
VLDL szubfrakció (%)	19,76±5,8	16,95±2,2	0,01
VLDL szubfrakció (mmol/L)	1,77±0,66	0,868±0,17	<0,001

Midband (IDL) (%)	28,89±4,5	29,83±4,9	ns
Midband (IDL) (mmol/L)	2,52±0,62	1,505±0,38	<0,001
LDL szubfrakciók			
nagy LDL (%)	27,3±5,5	20,9±5,8	<0,001
kicsi sűrű LDL (%)	3,2 (1,1-11,0)	0,5 (0-0,8)	<0,001
nagy LDL (mmol/L)	2,29 (2,05-2,64)	1,047 (0,827-1,344)	<0,001
kicsi sűrű LDL (mmol/L)	0,18 (0,05-0,79)	0,026 (0-0,052)	<0,001
átlagos LDL méret (nm)	26,78±0,58	27,26±0,37	<0,05
HDL szubfrakciók			
nagy HDL (%)	24,7±11,0	30,2±8,9	0,02
közepes HDL (%)	46,0±4,9	50,6±4,7	<0,001
kicsi HDL (%)	29,3±10,6	19,2±5,4	<0,001
nagy HDL (mmol/L)	0,35 (0,231-0,571)	0,453 (0,31-0,608)	<0,001
közepes HDL (mmol/L)	0,72 (0,613-0,932)	0,750 (0,659-0,853)	<0,05
kicsi HDL (mmol/L)	0,452 (0,374-0,523)	0,284 (0,246-0,336)	<0,01

HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; IDL: közepes sűrűségű lipoprotein; LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein; VLDL: nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein

5.3 A szérum PGRN szintek az alacsony és magas VLDL arány és HDL-C szintek esetén a vizsgált populációkban

A HeFH betegeket alacsony és magas VLDL arányú, illetve magas és alacsony HDL-C szintű alcsoportokra osztottuk a VDL és HDL-C mediánoknak megfelelően. Az alcsoportok értékeit összevettük a kontroll csoport adataival. A magas VLDL arányú HeFH alcsoport PGRN szintje jelzetten, de nem szignifikáns mértékben magasabb volt az alacsony VLDL arányú alcsoporthoz viszonyítva. Nem szignifikáns mértékben, de kissé magasabb volt a PGRN szintje az alacsony HDL-C szintű alcsoportban a magas HDL-C szintű alcsoporthoz viszonyítva (**6. táblázat**).

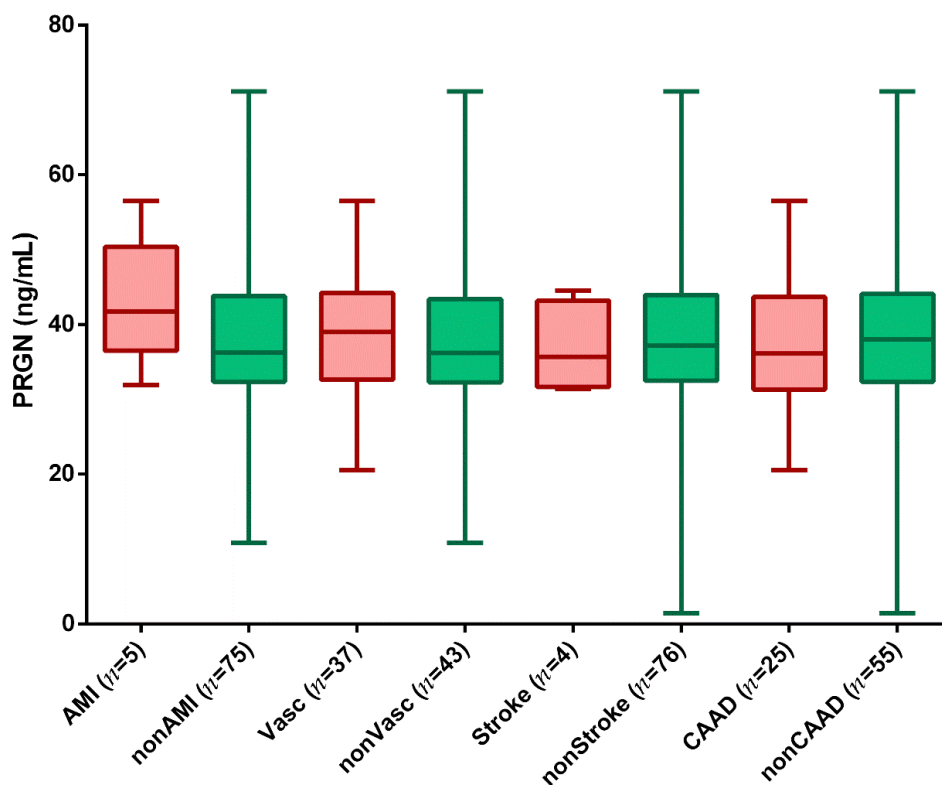
6. táblázat. A HeFH betegek és a kontrollok átlagos szérumszintje PGRN szintje alacsony és magas VLDL arány (%) és HDL-C szintek esetén. Az értékek átlag \pm standard deviáció formában vannak megadva.

	HeFH alacsony VLDL aránnyal (%) (<19,2%; n=37)	HeFH magas VLDL aránnyal (%) (\geq19,2%; 37)	Kontrollok (n=32)	p érték (ANOVA)
PGRN (ng/ml)	35,37 \pm 8,2	39,66 \pm 11,2	38,43 \pm 7,74	0,13
	HeFH alacsony HDL-C szinttel (mmol/l) (<1,5 mmol/l; n=35)	HeFH magas HDL-C szinttel (mmol/l) (\geq1,5 mmol/l; n=44)	Kontrollok (n=32)	
PGRN (ng/ml)	39,32 \pm 10,8	36,6 \pm 9,1	38,43 \pm 7,74	0,43

HeFH: heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémia; HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; PGRN: progranulin; VLDL: nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein

5.4 A szérumszintek különböző vaszkuláris szövődmények korábbi megjelenése esetén, illetve annak hiányában a HeFH betegekben

Kissé, de nem szignifikáns mértékben nagyobb szérumszintet találtunk azon HeFH betegekben, akiknek a kórelőzményében AMI szerepet (n = 5, átlag életkor az első AMI bekövetkeztekor: 53,8 \pm 5,9 év) azokhoz képest, akiknél a kórelőzményben nem szerepel (n = 75) (43,07 vs. 37,46 ng/mL, p = 0,06). Nem találtunk különbséget a szérumszintek tekintetében a bármely vaszkuláris eseményen átesett és át nem esett, a stroke-on átesett és át nem esett és az artéria carotis szűkülettel rendelkező és nem rendelkező HeFH betegek esetén (**12. ábra**).



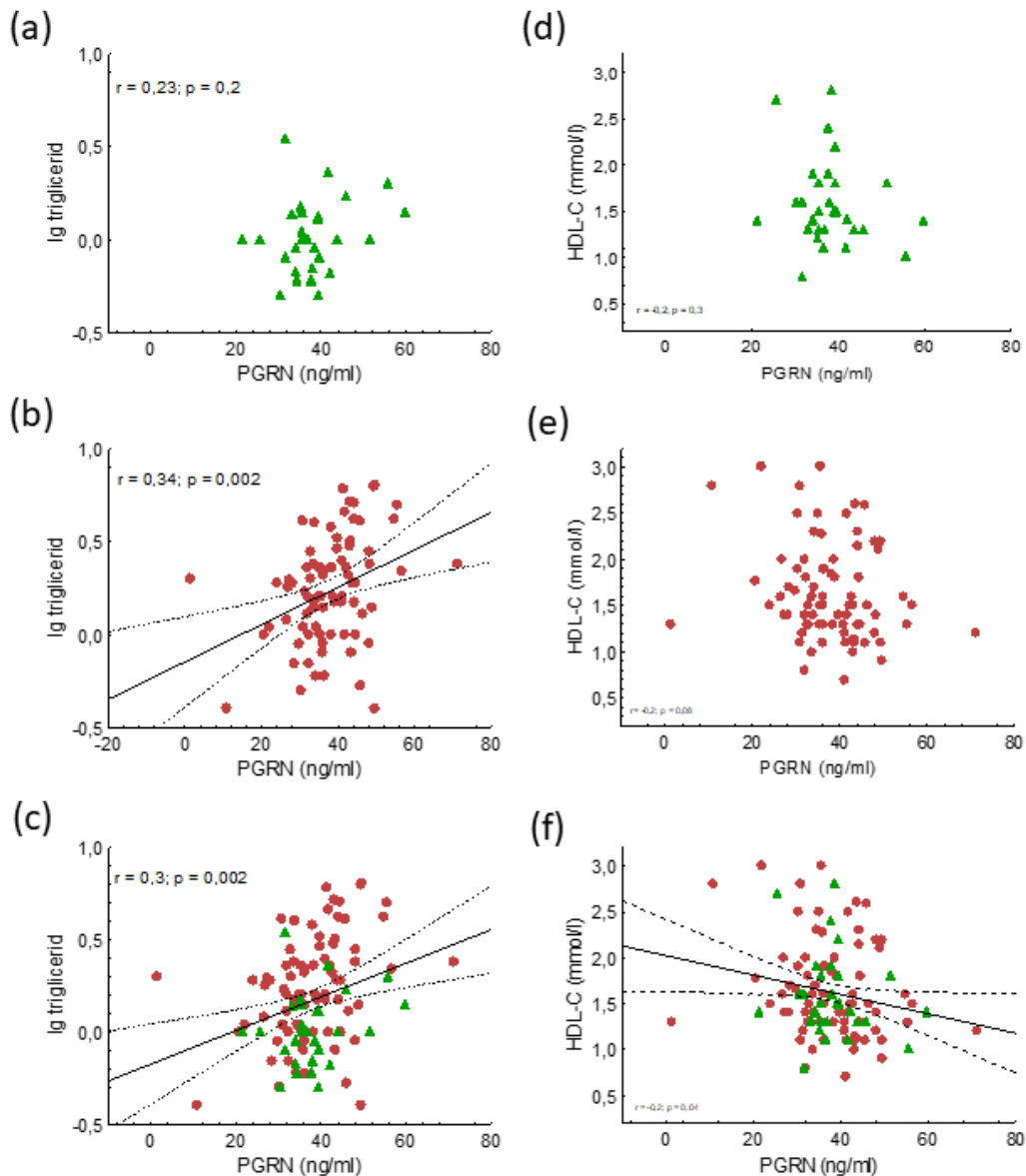
12. ábra. A szérumban progranulin (PGRN) szintje akut miokardiális infarktuson átesett (AMI) és át nem esett (nonAMI), korábban észlelt vaszkuláris szövődménnyel rendelkező (Vasc) és nem rendelkező (nonVasc), stroke-on átesett (Stroke) és nem átesett (nonStroke), valamint artéria carotis szűkülettel rendelkező (CAAD) és nem rendelkező (nonCAAD) HeFH betegekben. Box: átlag \pm SD. Whiskers: átlag \pm 1,96 SD.

5.5 A szérumban PGRN szint összefüggései a lipidszintekkel, a lipid szubfrakciókkal és az oxidatív és gyulladáshoz vezető paraméterekkel a vizsgált csoportokban

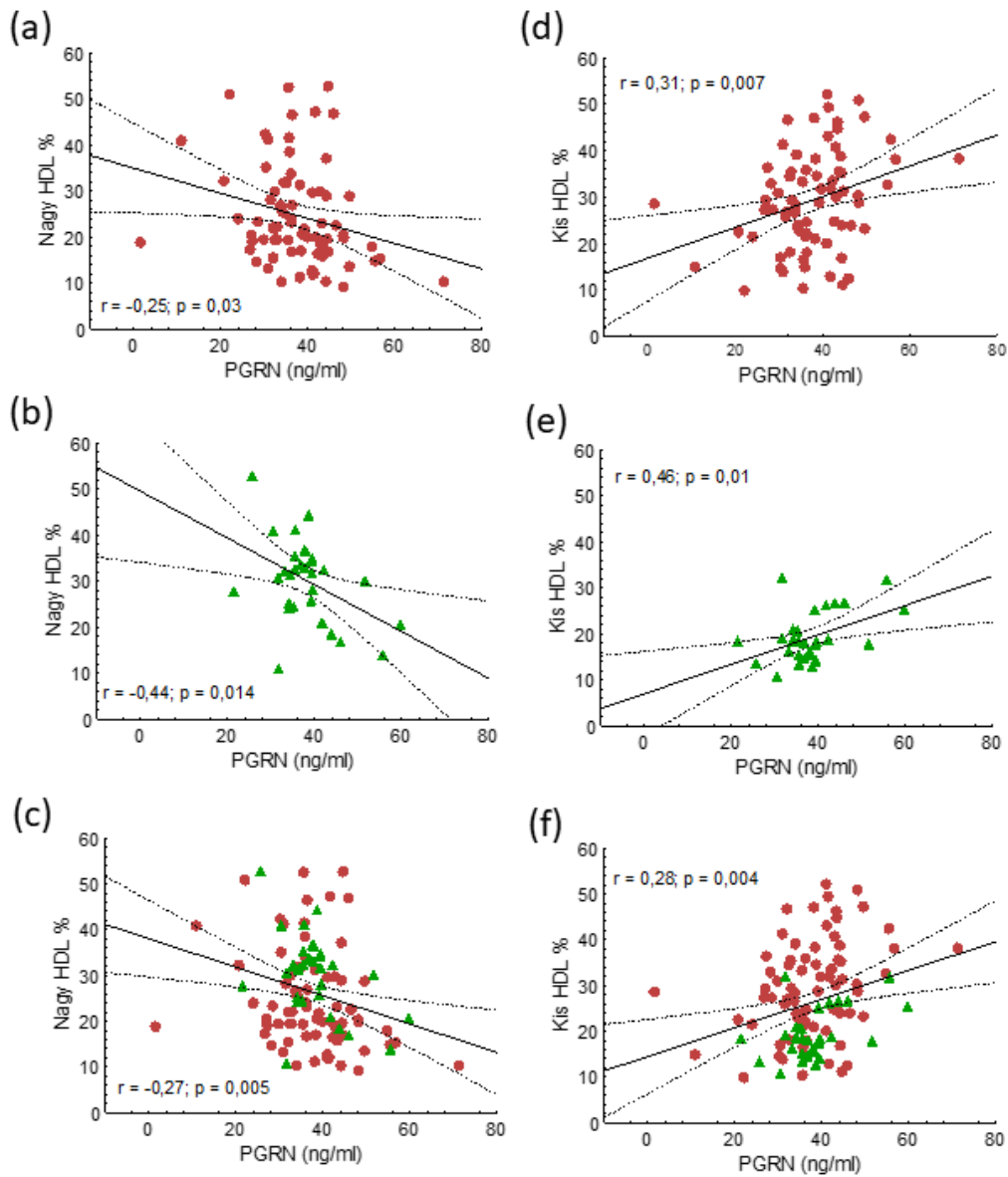
Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az életkor ($r = 0,21$; $p = 0,03$), a VLDL szubfrakció aránya ($r = 0,24$; $p = 0,02$) és a szérumban PGRN szint, míg a VLDL és PGRN szint korrelációja a szignifikancia határán volt ($r = 0,19$; $p = 0,057$). Szignifikáns negatív korrelációt találtunk az IDL arány ($r = -0,24$; $p = 0,01$), az átlagos LDL részecske méret ($r = -0,32$; $p < 0,001$) és a PGRN szintek között a teljes vizsgált populációban.

A szérumban triglicerid szintje pozitívan korrelált a PGRN szinttel a HeFH és a teljes vizsgálati populációban (**13. ábra a,c**), de a kontroll csoportban nem (**13. ábra b**). Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a HDL-C és a PGRN szérumban szintje között a teljes vizsgálati populációban (**13. ábra f**), de a HeFH és a kontroll csoportban külön-külön nem (**13. ábra d,e**). Szignifikáns negatív korrelációt észleltünk a nagy HDL szubfrakció aránya és a szérumban PGRN szintje között

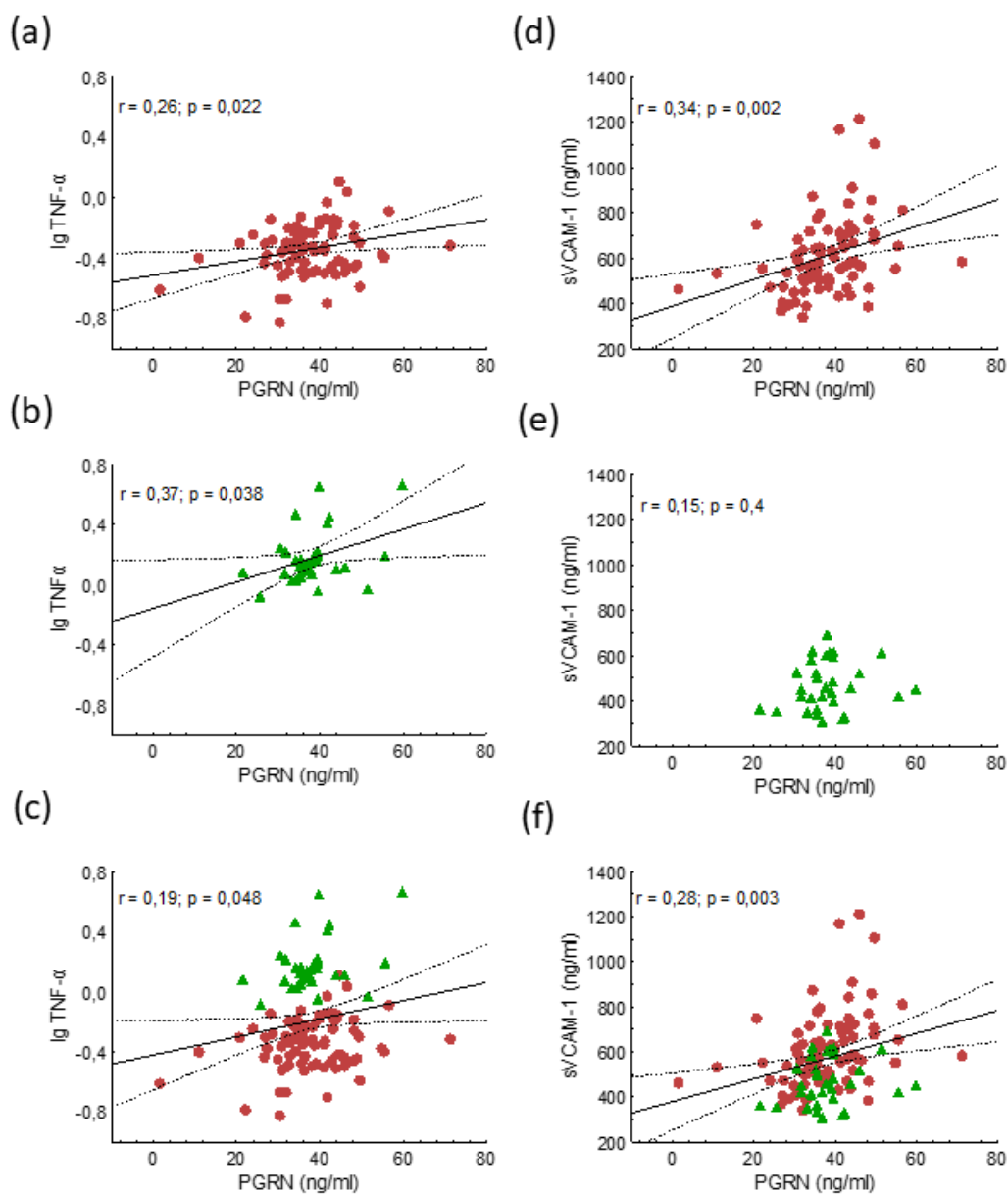
minden vizsgálati populációban (14. ábra a–c), míg a kicsi HDL aránya és a PGRN szérumszintje között szignifikáns pozitív korrelációt találtunk minden vizsgált populációban (14. ábra d–f). A szérumszintje között szignifikáns pozitív korreláció került leírásra minden vizsgált betegcsoportban (15. ábra a–c). A szérumszintje között szignifikánsan, pozitívan korrelált a PGRN szintjével a HeFH betegekben és a teljes vizsgálati populációban (15. ábra d,f), de a kontroll csoportban nem (15. ábra e).



13. ábra. A szérumszintjének korrelációja a triglicerid és a HDL-C szintekkel a kontrollok (a,d), a HeFH betegek (b, e) és a teljes vizsgálati populáció (c, f) esetén. A kontrollokat Δ , míg a HeFH betegeket \bullet jelöli.



14. ábra. A szérumban lévő PGRN szintjének korrelációja a nagy, és kis HDL aránnyal a kontrollok (a,d), a HeFH betegek (b, e) és a teljes vizsgálati populáció (c, f) esetén. A kontrollokat Δ , míg a HeFH betegeket \bullet jelöli.



15. ábra. A szérumban PGRN szintjének korrelációja a TNF α és a sVCAM-1 szérumban szintjével a kontrollok (a,d), a HeFH betegek (b, e) és a teljes vizsgálati populáció (c, f) esetén. A kontrollokat Δ , míg a HeFH betegeket \bullet jelöli.

5.6 A PGRN szintet leginkább meghatározó prediktort vizsgáló lépésenként végzett többszörös regressziós analízis eredménye

A lépésenként végzett többszörös regressziós analízis alapján (a modell tartalmazta az életkort, a lgTG szintet, a nagy HDL és a kicsi HDL arányt, a lgTNF α és a sVCAM-1 szintet) a szérumban PGRN szint legjobb prediktora a sVCAM-1 ($\beta = 0,275$; $p < 0,001$), a lgTNF α ($\beta = 0,325$; $p < 0,001$) és a kis HDL szubfrakció aránya volt ($\beta = 0,301$; $p < 0,001$).

5.7 A progranulin, lipid paraméterek, gyulladáso és endotel funkció markerek a neuropathiás diabeteses betegek esetén az ALA kezelés előtt és után, illetve a kontroll csoportban

A vizsgálatba bevont neuropathiás diabeteses betegek és a kontroll csoport legfontosabb klinikai jellemzőit és laboratóriumi adatait a 7. táblázat foglalja össze.

7.táblázat. A vizsgálatba bevont betegek klinikai és laboratóriumi jellemzői

	diabeteses betegek neuropathiával		diabeteses betegek neuropathia nélkül	<i>p</i> -érték
	ALA kezelés előtt	ALA kezelés után		
betegek száma (ff/nő)	54 (22/32)		24 (11/13)	
életkor (év)	64,15±8,66		63,58 ± 5,12	n.s.
BMI (kg/m ²)	30,02±3,29	29,95 ±3,73	29,50 ± 2,86	n.s.
derékkörfogat (cm)	102,3±12,7	102,4 ±13,2	101,1 ± 10,4	n.s.
hsCRP (mg/L)	2,1 (0,8–3,6)	2,8 (0,75–5,15)	1,25 (0,9–2,25)	n.s.
glükóz (mmol/L)	7,34 ±2,18	7,51 ±2,60	7,44 ± 1,36	n.s.
kreatinin (μmol/L)	72,61 ±16,97	74,75 ±14,65	75,17 ± 20,97	n.s.
húgysav (μmol/L)	296,51 ±76,44	304,33 ±77,69	316,13 ± 57,37	n.s.
összkoleszterin (mmol/L)	4,84 ±1,16	4,76 ±1,24	4,90 ± 1,17	n.s.
HDL-C (mmol/L)	1,38 ±0,37	1,38 ±0,44	1,26 ± 0,33	n.s.
LDL-C (mmol/L)	2,98 ±0,97	2,87 ±1,16	2,84 ± 1,07	n.s.
Non-HDL-C (mmol/L)	3,47 ±1,08	3,38 ±1,19	3,63 ± 1,19	n.s.
HbA1C (%)	6,94 ±0,93	6,84 ±1,04	6,78 ± 0,75	n.s.
Progranulin (ng/mL)	34,89±7,13	36,23±7,93	33,13 ± 7,35	<i>p</i> < 0,05^a
sVCAM-1 (ng/mL)	820 (660–992)	836,3 (674,3–929,6)	729,2 (653,8–847)	n.s.
sICAM-1 (ng/mL)	210,8 (184,4–247,3)	216,8 (194,4–253,1)	213,3 (189,4–239,4)	Í.n.s.
oxLDL (U/L)	63,6 (50,7–91,1)	63,36 (45,59–89,77)	70,76 (59,18–99,46)	n.s.

TNF α (pg/mL)	1,18 \pm 0,36	1,05 \pm 0,50	0,75 \pm 0,29	$p = 0,003^a$, $p < 0,001^b$
áramérzet-küszöbérték (Neurometer, mA)	0,473 \pm 0,171	0,409 \pm 0,154	0,375 \pm 0,124	$p < 0,05^a$, $p < 0,05^b$
CAS	2,67 \pm 1,05	1,56 \pm 1,24	1,13 \pm 0,77	$p < 0,01^a$, $p < 0,01^b$

^a $p < 0,05$ a diabeteses neuropathiás betegek ALA kezelés előtti és utáni értékei között (Student-féle párosított t-teszt vagy Wilcoxon illesztett párosított teszt).

^b $p < 0,05$ a diabeteses neuropathiás betegek és a kontrollok értékei között (Student-féle párosítatlan t-próba vagy Mann–Whitney U-teszt).

Minden érték átlag \pm standard deviáció vagy medián (alsó kvartilis-felső kvartilis) formában vannak feltüntetve.

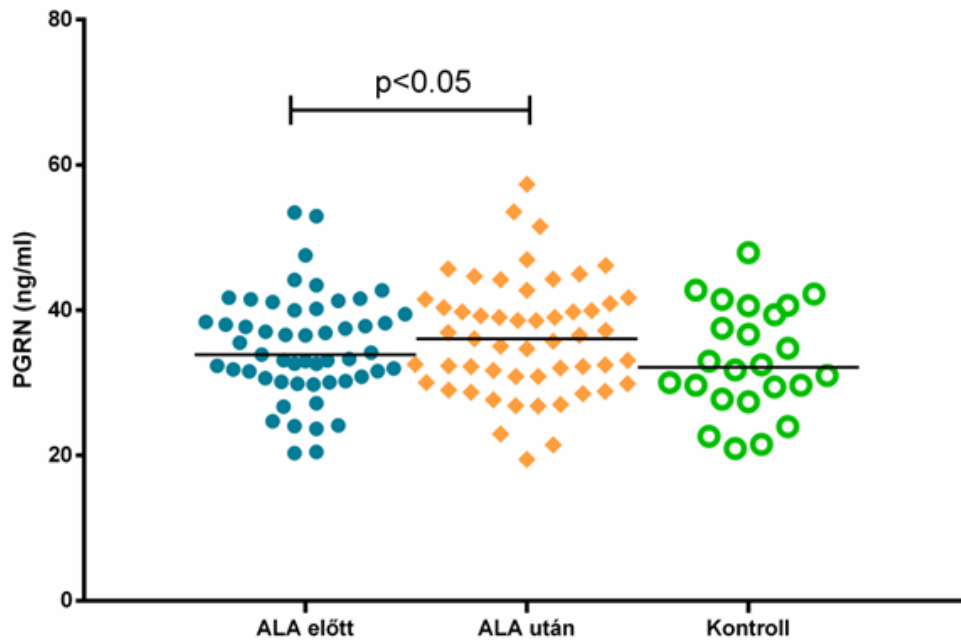
ALA, alfa-liponsav; BMI, testtömeg index; CAS, composite autonomic score; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; hsCRP, high-sensitivity C-reaktív fehérje; sICAM-1, szolubilis intercelluláris adhézios molekula-1; LDL-C, alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; non-HDL-C, n.s., nem szignifikáns; oxLDL, oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein; TNF α , tumor nekrozis faktor alfa; sVCAM-1, szolubilis vaszkuláris celluláris adhézios molekula-1

Nem találtunk szignifikáns különbséget a betegek és a kontrollok között sem a kezelés előtt, sem a kezelés utáni értékeket tekintve az életkor, a testtömeg index, a derékkörfogat, a szérum glükóz, kreatinin, húgysav, HbA1c, ICAM-1, PGRN, és oxLDL, valamint az egyéb vizsgált lipid paraméterek kapcsán. A 6 hónapos ALA kezelés szignifikáns csökkenést eredményezett a szérum TNF α szintjében, és szignifikáns mértékben csökkentette az áramérzet-küszöbértéket, valamint az autonóm idegrendszer károsodását jellemző CAS értékét. Ezen vizsgált paraméterek mindegyike szignifikánsan magasabb volt a betegek esetén az ALA kezelés előtt a kontroll csoporthoz viszonyítva (**7. táblázat**).

5.8 A szérum progranulin szintje diabeteses betegekben a 6 hónapos ALA kezelés előtt és után, valamint a kontroll csoportban

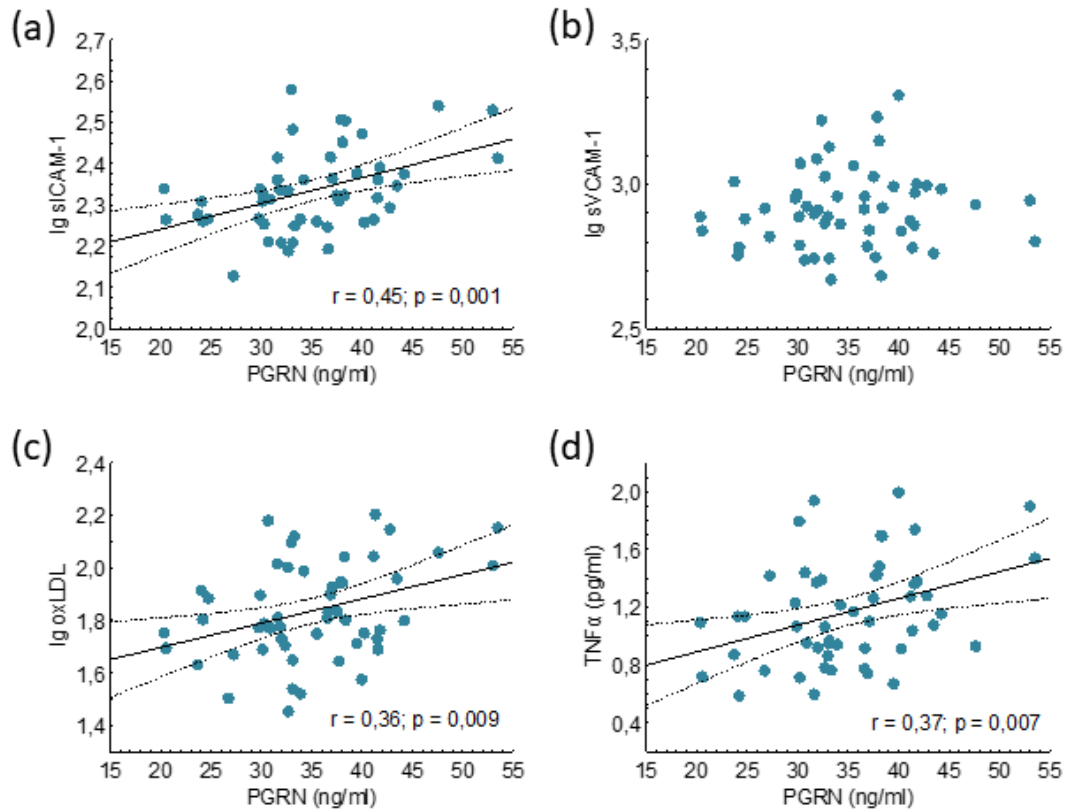
A kezelés hatására a szérum PGRN szint szignifikánsan nőtt (34,89,3 \pm 7,13 vs. 36,2 \pm 7,9 ng/mL; $p < 0,05$). A neuropathiával nem rendelkező diabeteses betegek esetében a PGRN 33,13 \pm 7,35

ng/ml. A kezelés előtti és utáni PGRN szérumszint a diabeteses neuropathiás betegeknél nem különbözött szignifikáns mértékben a kontroll, nem neuropathiás populációhoz viszonyítva (**16. ábra**).



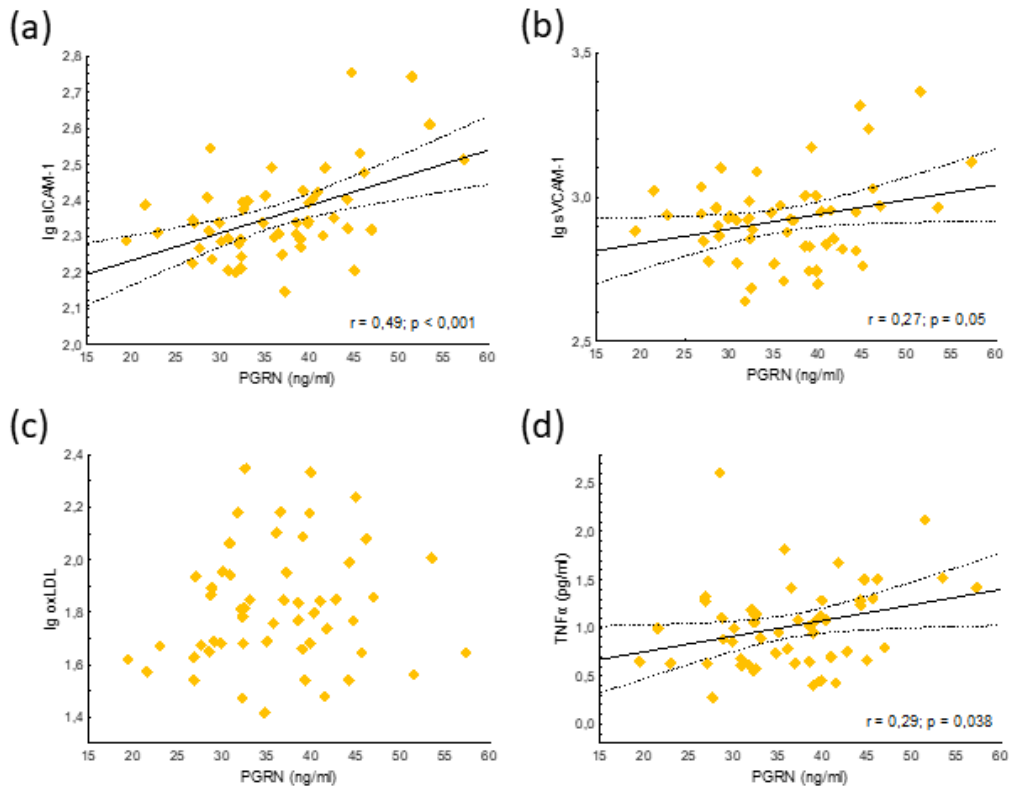
16. ábra. A szérumszintje PGRN diabeteses neuropathiás betegeknél a 6 hónapos ALA kezelés előtt (34.89 ± 7.13 ng/mL) és után (36.23 ± 7.93 ng/mL; $p < 0,05$), valamint a diabeteses nem neuropathiás kontroll csoportban (33.13 ± 7.35 ng/mL). ALA: alfa-liponsav; PGRN: progranulin

A kezelés előtti szérumban a progranulin szint pozitív korrelációt mutatott a szérumban a sICAM-1, oxLDL és TNF- α szintekkel, míg nem találtunk szignifikáns korrelációt a kezelés előtti PGRN és sVCAM-1 szérumban a szintje között (17. ábra).



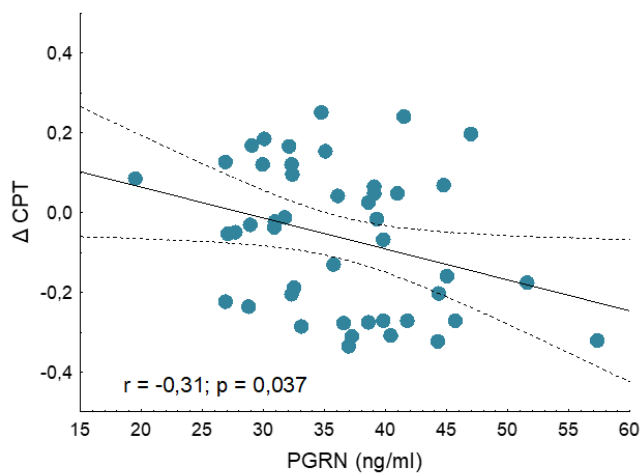
17. ábra. A sICAM-1, sVCAM-1, ox LDL és a TNF α szintek korrelációja a szérumban a PGRN szintekkel a kezelés előtt a diabéteszes neuropathiás betegek esetén

A 6 hónapos ALA kezelést követően a szérumban a PGRN szint pozitív korrelációt mutatott a szérumban a sICAM-1, sVCAM-1 és TNF- α szintekkel, míg nem találtunk szignifikáns korrelációt a kezelés előtti PGRN és az oxLDL szérumban a szintje között (18. ábra).



18. ábra. A sICAM-1, sVCAM-1, ox LDL és a TNF α szintek korrelációja a szérumban a 6 hónapos ALA kezelést követően a diabéteszes neuropathiás betegek esetében a szérumban a PGRN szintekkel.

Az áramérintés küszöbértékének változása negatívan korrelált a diabéteszes neuropathiás betegek ALA kezelés előtti szérumban a PGRN szintjével (19. ábra).



19. ábra. Az áramérintés küszöbértékének és a diabéteszes neuropathiás betegek ALA kezelés előtti szérumban a PGRN szintjének korrelációja. ALA: alfa-liponsav; PGRN: progranulin

5.9 A PGRN szintet leginkább meghatározó prediktort vizsgáló lépésenként többszörös regressziós analízis eredménye

A többszörös regressziós analízis alapján a diabeteses neuropathiás betegek esetén a szérumban a PGRN független prediktora a szérumban a sICAM-1 szintje volt mind a kezelés előtt ($\beta = 0,439$; $p < 0,001$), mind a 6 hónapos ALA kezelést követően ($\beta = 0,488$; $p < 0,001$). A modell a szérumban a sICAM-1, sVCAM-1, oxLDL, és TNF α szinteket tartalmazta.

5.10 Az új eredmények összefoglalása

A kezeletlen HeFH betegek vizsgálata során:

1. A betegek szérum PGRN szintje nem különbözött szignifikáns mértékben a kontroll csoporthoz viszonyítva. Jelzetten, de nem szignifikáns mértékben nagyobb szérum PGRN szintet találtunk azon HeFH betegekben, akiknek a kórelőzményében AMI szerepelt azokhoz képest, akiknél a kórelőzményben nem szerepel.
2. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a VLDL szubfrakció aránya és a szérum PGRN szint között, míg szignifikáns negatív korrelációt találtunk az IDL arány, az átlagos LDL részecske méret és a PGRN szintek között a teljes vizsgált populációban.
3. A szérum triglicerid szintje pozitívan korrelált a PGRN szinttel a HeFH betegeknél és a teljes vizsgálati populációban. Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a HDL-C és a PGRN szérum szintje között a teljes vizsgálati populációban. Szignifikáns negatív korrelációt észleltünk a nagy HDL szubfrakció aránya és a szérum PGRN szintje között, míg a kicsi HDL aránya és a PGRN szérum szintje között szignifikáns pozitív korrelációt találtunk minden vizsgált populációban.
4. A szérum TNF α és PGRN szintje között szignifikáns pozitív korreláció került leírásra minden vizsgált betegcsoportban. A szérum sVCAM-1 szignifikánsan, pozitívan korrelált a PGRN szintjével a HeFH betegekben és a teljes vizsgálati populációban.
5. A lépésenként végzett többszörös regressziós analízis a szérum PGRN szint legjobb prediktora a sVCAM-1, a lgTNF α és a kis HDL szubfrakció aránya volt.

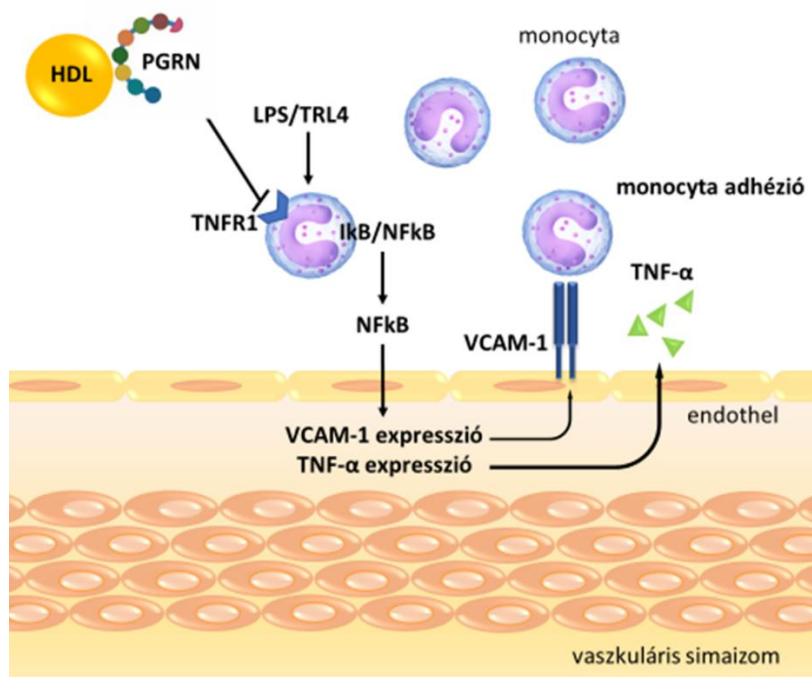
A diabeteses neuropathiás betegek vizsgálata során:

6. A 6 hónapos ALA kezelés hatására a szérum PGRN szint szignifikánsan nőtt.
7. A kezelés előtti szérum PGRN szint pozitív korrelációt mutatott a szérum sICAM-1, oxLDL és TNF- α szintekkel.
8. A 6 hónapos ALA kezelést követően szérum PGRN szint pozitív korrelációt mutatott a szérum sICAM-1, sVCAM-1 és TNF- α szintekkel.
9. Az áramérzet küszöbérték változása negatívan korrelált a diabeteses neuropathiás betegek ALA kezelés előtti szérum PGRN szintjével.
10. A többszörös regressziós analízis alapján a diabeteses neuropathiás betegek esetén a szérum PRGN független prediktora a szérum sICAM-1 szintje volt mind a kezelés előtt, mind a 6 hónapos ALA kezelést követően.

6 Megbeszélés

Kutatócsoportunk először írta le a PGRN szint összefüggését kezeletlen FH-s betegek mintáiban a lipid paraméterekkel és az érlelmeszesedés oxidatív és gyulladási markereivel. A PGRN, ismert még acrogranin, proepithelin, GP88, granulín-epithelin prekursor (GEP), PC sejt eredetű növekedési faktor (PCDGF) néven, nagy mennyiségben expresszálódik emlős sejteken, így endothel sejteken és makrofágokon is, és számos biológiai folyamatban vesz részt (65). A PGRN gyulladási folyamatok fontos modulátoraként került a figyelem előterébe, közvetlenül kötődik a TNF α receptorához, illetve gátolja a TNF α jelátvitelét (66). A PGRN gátolja a p38 és a c-Jun N-terminal kináz (JNK) TNF α által indukált foszforilációját és csökkenti a NF κ B) (66) nukleáris transzlokációját. A gyulladás döntő szerepet játszik az érlelmeszesedés pathomechanizmusában, hozzájárul minden egyes szakaszához, a plakk megjelenésétől az érésen át egészen a ruptúráig (67). Humán endothel sejtekben a PGRN gátolja az ateroszklerózis folyamatát az Akt-eNOS útvonal aktiválásával és az NF κ B útvonal csendesítésével, a sVCAM-1, sICAM-1 és a monocita kemoattraktáns protein-1 (MCP-1) csökkent expresszióját eredményezve (6). Továbbá a PGRN gén törlése fokozta az ateroszklerózist ApoE hiányos egerekben a gyulladási folyamatok indukálásán keresztül, ami túlzott koleszterin felhalmozódást eredményez a makrofágokban és módosítja a HDL-hez kötött fehérjék aktivitását és mennyiségét. Mindezek a PGRN anti-atherogén hatását demonstrálják.

Vizsgálatunk során szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a TNF α , sVCAM-1 és PGRN szintek között HeFH betegekben és a teljes vizsgált populációban, mely jelezheti, hogy a vaszkuláris gyulladás összefügg a fokozott érlelmeszesedéssel a HeFH betegekben, és ez indukálja a PGRN expresszióját a HeFH esetén, amely elnyomja a TNF α és sICAM-1 által mediált gyulladási folyamatokat, korlátozva ezáltal az érfali gyulladás kiterjedését és elősegítve az érfali regenerációs folyamatokat (**20. ábra**).



20. ábra. A PGRN lehetséges szerepe familiáris hiperkoleszterinémiában

Ezt a hipotézist támogatta egy korábbi tanulmány, mely szerint emelkedett szérumban PGRN pozitívan korrelál a sVCAM-1 szinttel COVID-19 betegekben. A szerzők eredményeik alapján felvetették, hogy a PGRN magas koncentrációja blokkolhatja a TNF α -mediált gyulladást COVID-19 betegekben (68).

A HDL részecskék jelentik az első védelmi vonalat a magas LDL-C ellen (69). A Framingham Heart Study bizonyította az epidemiológiai összefüggést az alacsony HDL-C és a megnövekedett kardiovaszkuláris kockázat között nagy betegpopulációban (70). A HDL-C szintjét számos kutató vizsgálta FH betegekben, de kevés adat érhető el a HDL szubfrakciók koncentrációját, eloszlását, funkcióját illetően ebben a speciális betegcsoportban. Az LDL-C-n túl a magas HDL-C szint az egyik fő markere a hosszabb kardiovaszkuláris betegség mentes túlélésnek HeFH betegekben (71). Ezzel szemben a legtöbb korábbi tanulmány nem talált különbséget a HDL-C szintjében HeFH és nem FH betegek mintái között (71, 72). Továbbá a fokozott koleszterilészter transzfer protein aktivitás az HeFH betegekben trigliceridben gazdag HDL részecskék kialakulásához vezet, melyek az apolipoprotein E (ApoE) receptor útvonalon katabolizálódnak, kisebb HDL részecske méretet eredményezve (73). A kis pre- β HDL részecskék emelkedett koncentrációját és a nagy HDL2 részecskék alacsonyabb szintjét szintén leírták már korábban (74). Saját eredményeink összhangban vannak az irodalmi

adatokkal. A HDL-C koncentrációja hasonló volt a HeFH betegek és a kontrollok között, azonban a nagy HDL szubfrakció koncentrációja és aránya szignifikánsan alacsonyabb, és a kis HDL szubfrakció koncentrációja és aránya szignifikánsan magasabb volt a HeFH betegekben a kontroll csoporthoz képest.

A HDL funkciója, beleértve a HDL-asszociált enzimeket is, gyakran károsodik HeFH betegekben. A HDL-hez kötött PON1 enzim hidrolizálja a reaktív oxigéngyököket, ezáltal csökkent endogén oxidatív stresszt eredményez és megelőzi az érlemeszesedés kialakulását (75). Néhány korábbi tanulmányban csökkent PON1 arilészteráz aktivitást figyeltek meg FH betegekben (76, 77). Ezzel szemben mi nem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni a PON1 paraoxonáz, só stimulált paraoxonáz vagy arilészteráz aktivitásban a HeFH betegek és a kontrollok között. Ugyanakkor az emelkedett szérum oxLDL és MPO szint igazolja az emelkedett oxidatív stresszt a HeFH betegpopulációnkon, amely egybevág néhány másik kutatócsoport megfigyeléseivel (78, 79). Szignifikáns negatív korrelációt írtak le a HDL-C és a PGRN szintje között szívinfarktusos betegekben (80). Saját HeFH betegeinkben és az egész vizsgált beteganyagban a PGRN pozitívan korrelál a trigliceriddel és negatív korrelációt találunk a HDL-C és a PGRN között a teljes vizsgált csoportban, de a HeFH betegekben nem. Szignifikáns negatív korreláció igazolódott a nagy HDL szubfrakció aránya és a PGRN között, és szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk a kis HDL arány és a PGRN között minden vizsgált betegnél, illetve minden vizsgált csoportban is külön-külön. A PGRN és a HDL szubfrakciók között fennálló korrelációk új adatok. Továbbá, többszörös regressziós analízis alapján a PGRN-t legjobban a kis HDL szubfrakció jelezte előre, amely utalhat a PGRN feltételezett szerepére a HDL metabolizmusban. A PGRN egér és humán plazmában 180-190 kDa méretű komplex formájában kering, és részben a HDL-lel együtt eluálódik a méretkizárásos kromatográfia során. Valószínűleg nem kapcsolódik direkt módon a lipoproteinekhez, ezért nincs arra bizonyíték, hogy a PGRN a HDL egyik fehérje komponense lenne (81). A PGRN HDL metabolizmusban betöltött lehetséges szerepének tisztázása további vizsgálatokat igényel.

Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy az aszimptomatikus FH betegek 90 %-ának volt atheroszklerotikus plakkja carotis ultrahangon, ismert atheroszklerotikus betegség nélkül (82). A PGRN expresszálódik a humán atheroszklerotikus lézió (11). Továbbá a PGRN szint szignifikánsan magasabb a miokardiális infarktuson átesett beteg mintáiban a kontroll mintákhoz képest (80). Ezért mi szintén magasabb PGRN szérum koncentrációt vártunk a HeFH betegeinkben a normál koleszterinszinttel rendelkező kontroll populációhoz képest, de

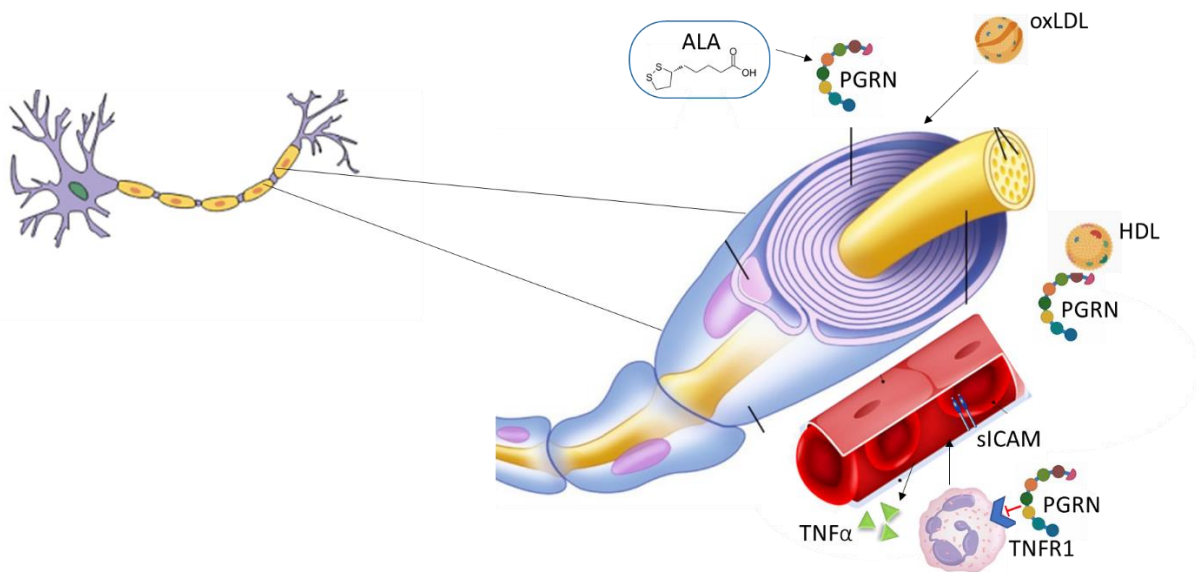
nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. Összehasonlítottuk a HeFH betegcsoportban azokat a betegeket, akiknek szerepelt AMI az anamnézisében azokkal, akiknek nem estek át korábban AMI-n. Habár a szérumban a PGRN szint magasabb volt az AMI-n átesett HeFH betegekben, de a különbség nem volt szignifikáns, valószínűleg az igen jelentős egyének közti variabilitás miatt. Továbbá a PGRN magasabb lehet az infarktus akut vagy szubakut fázisában a krónikus fázishoz képest. A PGRN szint kinetikájának követéséhez további, hosszabb távú vizsgálatok szükségesek nagyobb infarktuson átesett populáción. Az atheroszklerotikus betegek klinikai eseményei után tekintélyes reziduális kockázat marad meg, valószínűleg a krónikusan zajló gyulladásos folyamatok miatt. A HeFH betegekben alkalmazott lipidcsökkentő terápia szintén modulálja az atheroszklerózis gyulladásos folyamatait, egyrészt indirekt módon az LDL-koleszterin csökkentésével, másrészt direkt módon a gyulladásos folyamatok jelátvitelének befolyásolásán keresztül. Ezeket a hatásokat széles körben vizsgálták a statinok és a PCSK9-gátlók esetében. A korábbi vizsgálatok eredményei alapján a PCSK9-gátlók fokozzák a statinok anti-inflammatorikus hatását (83). Kimutatták, hogy az oxLDL megemeli az PCSK9 szintjét a makrofágokban mint ahogy a gyulladásos markereket is, beleértve interleukin-1 α , az interleukin-6 és TNF α szérumszintjét. Ezek a markerek csökkennek a PCSK9 gátló small interfering RNS kezelés hatására, mely gátolja az aktivált B-sejtek NF κ B könnyűlánc enhancer régióját (84). A FOURIER tanulmány bebizonyította, hogy a PCSK9-gátló evolocumab hsCRP csökkentő hatása összefüggésben áll az abszolút kockázat csökkenésével stabil atheroszklerotikus CVD betegekben (85). Nemrég leírták, hogy a PCSK9-gátló monoklonális antitestek adásával nemcsak a lipidprofil javul, hanem jótékony hatása van a gyulladásos állapotra és a pulzushullám terjedési sebességre (PWV) HeFH betegekben (86), habár a PWV szignifikáns csökkenése 6 hónapos PCSK9-gátló kezelés után következett be alacsony neutrofil-limfocita aránnyal rendelkező FH betegekben, ami az atheroszklerózishoz kapcsolódó nagyobb gyulladásos terhelést jelzi (86). Emellett ki kell használnunk az egyéb, HeFH betegekben alkalmazott gyógyszerek gyulladáscsökkentő tulajdonságait, és a továbbiakban kutatni azok szerepét az athero-gyulladásos folyamatok szabályozásában.

A PGRN nem csak a myeloid és lymphoid eredetű sejtvonalakon, hanem a neuronokon is a microglián is kifejeződik (87). Továbbá dedifferenciált Schwann sejtek, amelyek a perifériás idegrendszer elsődleges gliasejtjei, szintén expresszálják és szekretálják a PGRN-t. Ez a PGRN parakrin faktorként funkcionál, sérülés után elősegíti a szomszédos neuronok túlélését és axonális növekedését (88). Ahogyan korábban már említettük, a PGRN számos korábbi kutatás alapján egy TNF α antagonistá, és sejtmentes kötődési vizsgálatok alapján viszonylag nagy

affinitással kötődik a TNFR1 és TNFR2 receptorokhoz, amely még a TNF α élettani hatását is meghaladja (66). Azonban meg kell jegyezni, hogy más kutatócsoportoknak nem sikerült kimutatni a PGRN direkt gátló hatását a TNF α -ra, illetve a kölcsönhatást a TNF receptorokkal (89, 90). Annyi bizonyos, hogy PGRN-nak van gyulladáscsökkentő hatása a TNF α jelátviteli útvonal antagonistájaként, e tekintetben összhangban vannak a korábban említett irodalmi adatok (91). A TNF α jelentős szerepet játszik a vaszkuláris endothelsejtek gyulladással válaszában a sejtadhéziós molekulák indukciójával, beleértve a VCAM-1-t és ICAM-1 termelődését, melyek elősegítik a neutrofilek kitapadását az endothel sejtekhez. Ebből kifolyólag a PGRN-nak kettős hatása van, egyrészt a neutrofil toborzás elfojtásával gátolja a neutrofilek kemotaxisát, mivel csökkenti a TNF α által indukált ICAM-1 expressziót, másrészt enyhíti az endothel gyulladást (92). Korábbi tanulmányban leírták, hogy a magasabb PGRN szint összefügg a T2DM betegek mikrovaszkuláris szövődésének kialakulásával, ideértve a diabeteses nephropathiát, neuropathiát és retinopathiát (93). Ezidáig nem voltak adatok az ALA hatásáról a PGRN szintjére T2DM betegekben. Munkánk során elsőként vizsgáltuk az ALA kezelés hatását a diabeteses neuropathiás betegek PGRN szintjére. Eredményeink azt mutatják, hogy az ALA kezelésnek előnyös hatása van a szenzoros tünetekre és a neuropathiás deficitre diabeteses betegekben. Az endothelium képes szabályozni az érfa gyulladással folyamatokat biológiailag aktív ágensek kibocsátásával (94). Diabeteses neuropathiában az alternatív metabolikus útvonalak aktiválódása szorosan összefügg a sejten belüli hiperglikémia indukált oxidatív stresszel (95) és az endothelsejtek nem képesek kompenzálni a megnövekedett oxidatív stresszt az NO termelésével, amely megnövekedett oxLDL-hez vezet (96, 97).

Más kutatók azt közölték, hogy az oxLDL indukált NF κ B aktiváció mérsékli a sejtadhéziós molekulák (pl. ICAM-1, VCAM-1) expresszióját és az endothelsejtek gyulladást idéző elő (98). Ezek a folyamatok vezetnek a vasa vasorum funkcionális változásához diabeteses neuropathiában, ezek okozzák a neuronális ischémiát és a direkt axonális károsodást (99). Leírták, hogy a PGRN enyhítheti az ischémiás-reperfúziós neuronális károsodást egerekben a neutrofil toborzás gátlásával, mely a NF κ B útvonal és MMP9 csökkent aktivációját eredményezi (100). Vizsgálataink során szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a PGRN és a TNF α szint között diabeteses neuropathiás betegekben. Ahogy korábban említettük, a PGRN direkten kötődik a TNFR-hoz in vitro (66), ezért azt feltételezzük, hogy a PGRN szint kompenzatórikus emelkedése a TNF α által indukált NF κ B aktiváció eredményeként következik be, amely összefügg a neuronális gyulladással és az oxidatív stresszel diabeteses

neuropathiában (101). Jelen tanulmányban pozitív korrelációt találtunk a PGRN és sICAM-1 szintek között, valamint a PGRN és az oxLDL szintek között. Ezen korrelációk azt mutatják, hogy a PGRN fontos szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban a TNF α indukált NF κ B és mitogén aktivált protein kináz (MAPK) jelátviteli útvonalak aktiválásának gátlásával, a TNFR kompetitív antagonistájaként. Továbbá a gyulladáscsökkentő hatás miatt a PGRN hasznos marker lehet az oxidatív stressz szintjének mérésére diabeteses neuropátiában (102). Azt feltételezzük, hogy a PGRN szintjének emelkedése kompenzatórikus választ jelenthet diabeteses neuropathiában a kemokinek és az intercelluláris adhéziós molekulák (pl. sICAM-1, sVCAM-1) NF κ B által közvetített expressziójának csökkentésére, és védi az endothel sejteket az atheroszklerosishoz társuló gyulladástól (103, 104) (21. ábra).



21. ábra. A PGRN lehetséges szerepe a diabeteses polineuropathia ALA kezelése során

Habár a korreláció nem volt statisztikailag szignifikáns, de pozitív korrelációt láttunk a PGRN és az LDL-C szint között, és szignifikáns negatív korreláció igazolódott a PGRN és a HDL-C között, melyek alátámasztják a fent említett megállapításokat.

A non-HDL-koleszterin szint, ami magába foglalja az összes atherogénnek tartott lipoprotein részecskét (LDL, VLDL, VLDL-maradék, lipoprotein(a)) pozitívan korrelál a PGRN szinttel. Úgy gondoljuk, hogy a PGRN-szintek változásai szorosan összefügghetnek az endothel diszfunkcióval és a diabeteses neuropathiához társuló lipidanyagcsere eltérésekkel (7). Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a PGRN-t megvédik a hozzá kötődő fehérjék a lebomlástól, például a SLPI és ApoA1, mely a HDL részecske fő apolipoproteinje (105). Más kutatók azt állapították meg, hogy a HDL makrofágokra kifejtett gyulladáscsökkentő hatását a PGRN hasításának és granulintermelésének csökkenése okozhatja (106). Jelen tanulmányban a PGRN

és a HDL-C szintek közötti szignifikáns pozitív korreláció tehát alátámasztja a HDL protektív szerepét a PGRN hasításában.

Következtetéseink igazolásához azonban további vizsgálatok szükségesek. Vizsgálatunk néhány korlátját mindenképpen érdemes megemlíteni. A vizsgált populáció viszonylag kis mérete és a férfiak alacsony száma a mintában csökkentheti az elemzés statisztikai erejét; azonban a gyulladásos markerek, a CPT és a PGRN szintek közötti szignifikáns korrelációk rávilágítanak a PGRN és a neuronális regenerációs folyamatok közötti összefüggésre. Ezért ebben a betegpopulációban nagyobb, hosszú távú követéssel járó vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy feltárjuk a PGRN cukorbetegség által kiváltott oxidatív stressz neuronális helyreállító mechanizmusában játszott szerepét.

7 Összefoglalás

A progranulin (PGRN) egy olyan növekedési faktor, melyet számtalan szövet és sejttípus képes expresszálni, köztük az epithel, a myeloid és limfoid sejtvonalak, a neuronok és a mikrogliá. A PGRN a korábbi vizsgálatok alapján direkt módon képes kötődni a tumor nekrozis faktor receptorhoz (TNFR), gátolva ezzel a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF α)-mediálta gyulladós folyamatokat és anti-atherogén hatást fejt ki. Korábban a PGRN szérumban koncentrációját heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémias (HeFH) betegeknél nem vizsgálták. A PGRN emellett mérsékli az ischaemia-reperfúzió indukálta idegsérülést egerekben a neutrofil sejtek sejtfalba történő bevándorlásának gátlásán keresztül. Az antioxidáns hatású alfa-liponsav (ALA) alkalmazása diabeteses neuropathiában az idegvezetés javulását és a neuropathiás fájdalom mérséklését eredményezi, azonban a PGRN szintekre kifejtett hatását korábban nem tanulmányozták. Ezért célul tűztük ki a szérumban PGRN szintjének meghatározását kezeletlen HeFH-s betegeknél. Emellett vizsgáltuk a gyulladós és endothel diszfunkciós markereket, köztük a TNF α , szolubilis intercelluláris adhézis molekula-1 (sICAM-1) és a szolubilis vaszkuláris adhézis molekula-1 (sVCAM-1), valamint a PGRN szintje közötti összefüggéseket a HeFH-s betegeknél, valamint 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, perifériás neuropathiás betegeknél 6 hónapos ALA kezelést követően. Továbbá vizsgálni terveztük a PGRN szérumban szintjének és a perifériás szenzoros neuropathia súlyosságának változása közötti összefüggést.

Ezért 81 kezeletlen HeFH-s beteget és 32 egészséges kontroll személyt vontunk be. A HeFH-t a Dutch Lipid Clinic Network kritériumrendszer alapján diagnosztizáltuk. A szérumban PGRN, sICAM-1, sVCAM-1, oxidált LDL (oxLDL) és TNF α koncentrációkat enzimmegkötéses immunoassay segítségével határoztuk meg. A lipoprotein szubfrakciók elválasztását Lipoprint gélelektroforézissel végeztük. Emellett egy prospektív vizsgálat keretében 54 fő 2-es típusú diabeteses, perifériás neuropathiás beteget kezeltünk napi 600 mg ALA adásával 6 hónapon keresztül. Az áramérzet-küszöbérték (CPT) meghatározását alkalmaztuk a szenzoros neuropathia súlyosságának értékelésére. Továbbá 24 fő 2-es típusú diabeteses, nem neuropathiás beteget is bevontunk a vizsgálatba.

Nem találtunk szignifikáns különbséget a PGRN szérumban koncentrációjában a HeFH-s betegek és a kontrollok között. Szignifikáns pozitív korreláció igazolódott a triglicerid, TNF α , sVCAM-1 és a kis HDL szubfrakció aránya, valamint a PGRN szérumban szintje között, míg szignifikáns

negatív korrelációt találtunk a nagy HDL szubfrakció aránya és a PGRN szérumszintje között a teljes vizsgálati populációban és a HeFH-s betegek esetén. A PGRN szérum szintjének független prediktora a sVCAM-1, a logTNF α és a kis HDL szubfrakció aránya volt. A 6 hónapos ALA kezelést követően a perifériás neuropathiás diabeteses betegek PGRN szintje szignifikánsan emelkedett, emellett szignifikánsan javult a CPT értékük. Emellett szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a TNF α , a sICAM-1, és a PGRN szérum szintek között mind az ALA kezelés előtt, mind a kezelést követően. Szignifikáns negatív korreláció igazolódott a CPT értékek javulásának mértéke és a szérum PGRN szintje között. Továbbá, a PGRN szint független prediktora a diabeteses neuropathiás betegek esetén a sICAM-1 szintje volt.

A HDL szubfrakciók, gyulladásos markerek és a PGRN szintek közötti szoros összefüggések arra utalnak, hogy a PGRN anti-atherogén hatást fejt ki a HeFH-s betegek esetén részben a HDL összetételének módosításán, részben a gyulladásos folyamatok mérséklésén keresztül, ugyanakkor nem befolyásolja érdemben az oxidatív stressz mértékét. Emellett a PGRN szintjének változása az ALA kezelés következtében kedvező hatást fejthet ki az endothel funkcióra és a neuronális gyulladásra perifériás neuropathiában szenvedő diabeteses betegek esetén. További vizsgálatok szükségesek a PGRN szerepének tisztázására a HeFH-s betegek érlelmeszesedéses folyamatainak szabályozásában és a jelentőségének feltárására a neuronális repair folyamatokban diabeteses perifériás neuropathiás betegek esetén. A PGRN szerepének jobb megértése az athero-inflammációs és neuronális repair folyamatokban befolyásolhatja a terápiás stratégiánkat a familiáris hiperkoleszterinémias és a diabeteses perifériás neuropathiás betegeink esetén.

8 Summary

Progranulin (PGRN) is a growth factor that has been shown to be expressed in many tissues, including epithelia, myeloid- and lymphoid-derived cell lines, neurons, and microglia. PGRN has been hypothesized to directly bind to tumor necrosis factor receptor (TNFR), suppress tumor necrosis factor alpha (TNF α)-mediated inflammation and exert anti-atherogenic effects. However, the serum concentrations of PGRN in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) have not been studied. Moreover, PGRN may alleviate neuronal injury induced by ischemia–reperfusion in mice via the inhibition of neutrophil recruitment. The antioxidant alpha-lipoic acid (ALA) is used in diabetic neuropathy to improve nerve conduction and relieve neuropathic pain, but its effects on PGRN levels have not yet been elucidated. Therefore, we aimed to measure PGRN in the sera of patients with untreated HeFH. Furthermore, we aimed to assess the relationship between inflammation and endothelial dysfunction markers including TNF α , soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and PGRN levels in HeFH patients and in type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy after 6 months of ALA treatment. Moreover, we examined the association between changes in PGRN levels and the severity of peripheral sensory neuropathy after ALA treatment.

Therefore, 81 untreated patients with HeFH and 32 healthy control subjects were included. We diagnosed HeFH using the Dutch Lipid Clinic Network criteria. Serum PGRN, sICAM-1, sVCAM-1, oxidized LDL (oxLDL) and TNF α concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Lipoprotein subfractions were detected by Lipoprint gel electrophoresis. Furthermore, in a prospective study, 54 patients with type 2 diabetes and peripheral neuropathy received 600 mg of ALA daily for 6 months. Current perception threshold (CPT) testing was used to assess sensory neuropathy. Twenty-four patients with diabetes without neuropathy were also included in the study.

We could not find a significant difference between the PGRN concentrations of the HeFH patients and controls. We found significant positive correlations between triglyceride, TNF α , sVCAM-1, the ratio of small HDL subfraction and PGRN, while significant negative correlations were found between the ratio of large HDL subfraction and PGRN both in the whole study population and in HeFH patients. PGRN was predicted by sVCAM-1, logTNF α and the ratio of small HDL subfraction. After 6 months of ALA treatment of diabetic patients

with peripheral neuropathy, serum PGRN levels were significantly increased and CPT values were significantly improved. Furthermore, there were significant positive correlations among TNF α , sICAM-1, and PGRN levels both before and after ALA treatment. A significant negative correlation was observed between the improvements in CPT and the PGRN levels. Furthermore, sICAM-1 levels were an independent predictor of PGRN levels in diabetic patients with peripheral neuropathy.

The strong correlations between HDL subfractions, inflammatory markers and PGRN suggest that PGRN may exert its anti-atherogenic effect in HeFH through the alteration of HDL composition and the amelioration of inflammation rather than through decreasing oxidative stress. Furthermore, changes in serum PGRN levels indicate that ALA treatment may have beneficial effects on endothelial function and neuronal inflammation in diabetic patients with peripheral neuropathy. Further studies are needed to clarify the role of PGRN in regulating the atherosclerotic process in HeFH and the importance of PGRN in neuronal repair among patients with diabetic neuropathy. Understanding the role of PGRN in athero-inflammation and neuronal repair may alter our therapeutic strategy for patients with familial hypercholesterolemia and diabetic patients with peripheral neuropathy.

9 Tárgyszavak

Tárgyszavak: progranulin, familiáris hiperkoleszterinémia, diabeteszes polineuropathia, LDL és HDL szubfrakciók, alfa-liponsav

Keywords: progranulin, familial hypercholesterolemia, diabetic polyneuropathy, LDL and HDL subfractions, alpha-lipoic acid

10 Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Prof Dr. Balla Józsefnek, a DE KK Belgyógyászati Klinika igazgatójának és Prof. Dr. Paragh Györgynek, a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék vezetőjének, hogy lehetővé tette a Tanszéken folyó tudományos munkában való részvételemet.

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Prof. Dr. Harangi Mariann egyetemi tanárnak, aki támogatta és irányította laboratóriumi és tudományos munkámat, segítségemre volt a kísérletek megtervezésében és a felmerülő kérdések megvitatásában.

Köszönöm Prof. Dr. Páll Dénes professzor úrnak és Dr. Sztanek Ferenc andjunktus úrnak, hogy kutatásaimat szakmai tanácsokkal támogatta.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Seres Ildikó tanárnőnek, Dr. Katkó Mónikának, Dr. Lőrincz Hajnalkának és Dr. Szentpéteri Anitának a laboratóriumi munkámban, valamint Molnárné Molnár Ágnes diabetológia szakasszisztensnek a neuropathiás vizsgálatok, valamint Lénárt Ferencné Évának vérmintavételek során nyújtott segítségéért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék Kutatólaboratórium dolgozóinak és a tudományos közleményeim társszerzőinek, akik segítettek és támogatták tudományos munkámat.

Hálával tartozom családomnak és barátaimnak. Köszönöm szüleimnek, testvéreimnek a türelmet, hogy végig kísérték ezen az úton is. Köszönöm gyermekemnek és férjemnek, hogy velem voltak, szeretetükkel támogattak munkáim során.

Vizsgálatainkat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap (OTKA 115723) támogatta. Készült a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 „A magyar gazdaság versenyképességének növelése a lakosság egészségi állapotát javító népegészségügyi intervenciók célcsoportjainak és tartalmának azonosítása révén” és a GINOP-2.3.2-15-2016-00062 “Életminőség fejlesztése Kelet-Magyarországon: Táplálkozás-, teljesítménybiológiai és biotechnológiai experimentális kutatások és eszközfejlesztések a humán megbetegedések megelőzésére és kezelésére” című projektek támogatásával.

11 Irodalom

1. Palfree RG, Bennett HP, Bateman A. The Evolution of the Secreted Regulatory Protein Progranulin. *PLoS One*. 2015;10(8):e0133749.
2. He Z, Bateman A. Progranulin gene expression regulates epithelial cell growth and promotes tumor growth in vivo. *Cancer Res*. 1999;59(13):3222-9.
3. Lan YJ, Sam NB, Cheng MH, Pan HF, Gao J. Progranulin as a Potential Therapeutic Target in Immune-Mediated Diseases. *J Inflamm Res*. 2021;14:6543-56.
4. Terryn J, Verfaillie CM, Van Damme P. Tweaking Progranulin Expression: Therapeutic Avenues and Opportunities. *Front Mol Neurosci*. 2021;14:713031.
5. Abella V, Pino J, Scotece M, Conde J, Lago F, Gonzalez-Gay MA, et al. Progranulin as a biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Discov Today*. 2017;22(10):1557-64.
6. Hwang HJ, Jung TW, Hong HC, Choi HY, Seo JA, Kim SG, et al. Progranulin protects vascular endothelium against atherosclerotic inflammatory reaction via Akt/eNOS and nuclear factor- κ B pathways. *PLoS One*. 2013;8(9):e76679.
7. Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Yang SJ, Choi DS, et al. Implication of progranulin and C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) on inflammation and atherosclerosis in subjects with or without metabolic syndrome. *PLoS One*. 2013;8(2):e55744.
8. Xie S, Lu L, Liu L, Bi G, Zheng L. Progranulin and short-term outcome in patients with acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2016;23(3):648-55.
9. Ersoy AO, Tokmak A, Ozler S, Oztas E, Ersoy E, Celik HT, et al. Are progranulin levels associated with polycystic ovary syndrome and its possible metabolic effects in adolescents and young women? *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(2):403-9.
10. Kojima Y, Ono K, Inoue K, Takagi Y, Kikuta K, Nishimura M, et al. Progranulin expression in advanced human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):102-8.
11. Kawase R, Ohama T, Matsuyama A, Matsuwaki T, Okada T, Yamashita T, et al. Deletion of progranulin exacerbates atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Cardiovasc Res*. 2013;100(1):125-33.
12. Bateman A, Bennett HP. The granulin gene family: from cancer to dementia. *Bioessays*. 2009;31(11):1245-54.
13. Ni X, Morales CR. The lysosomal trafficking of acid sphingomyelinase is mediated by sortilin and mannose 6-phosphate receptor. *Traffic*. 2006;7(7):889-902.

14. Altmann C, Vasic V, Hardt S, Heidler J, Häussler A, Wittig I, et al. Progranulin promotes peripheral nerve regeneration and reinnervation: role of notch signaling. *Mol Neurodegener.* 2016;11(1):69.
15. Paragh G, Harangi M, Karányi Z, Daróczy B, Németh Á, Fülöp P. Identifying patients with familial hypercholesterolemia using data mining methods in the Northern Great Plain region of Hungary. *Atherosclerosis.* 2018;277:262-6.
16. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1982-9.
17. Németh Á, Daróczy B, Juhász L, Fülöp P, Harangi M, Paragh G. Assessment of Associations Between Serum Lipoprotein (a) Levels and Atherosclerotic Vascular Diseases in Hungarian Patients With Familial Hypercholesterolemia Using Data Mining and Machine Learning. *Front Genet.* 2022;13:849197.
18. Bowman FL, Molster CM, Lister KJ, Bauskis AT, Garton-Smith J, Vickery AW, et al. Identifying Perceptions and Preferences of the General Public Concerning Universal Screening of Children for Familial Hypercholesterolaemia. *Public Health Genomics.* 2019;22(1-2):25-35.
19. Wiegman A. Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(9):80.
20. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974;71(3):788-92.
21. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(19):6919-23.
22. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6.
23. Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, Zelcer N, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2014;115(6):552-5.
24. Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, et al. A novel type of familial hypercholesterolemia: double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):663-6.

25. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973;70(10):2804-8.
26. Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-pick C1-like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:239-59.
27. Annema W, Tietge UJ. Regulation of reverse cholesterol transport - a comprehensive appraisal of available animal studies. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9(1):25.
28. Escolà-Gil JC, Rotllan N, Julve J, Blanco-Vaca F. Reverse Cholesterol Transport Dysfunction Is a Feature of Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(6):29.
29. Alonso R, Perez de Isla L, Muñoz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Mata P. Familial Hypercholesterolaemia Diagnosis and Management. *Eur Cardiol*. 2018;13(1):14-20.
30. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11).
31. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
32. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1795-803.
33. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñoz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):315-21.
34. Mata P, Alonso R, Pérez de Isla L. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment in familial hypercholesterolemia: does one size fit all? *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(6):445-52.
35. Fahed AC, Nemer GM. Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(1):23.
36. Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, Al-Hinai A, Al-Hashmi K, Al-Zakwani I, et al. Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population. *Oman Med J*. 2014;29(2):85-91.

37. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J*. 2016;37(48):3588-95.
38. Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apher*. 2011;26(5):269-75.
39. Alnouri F, Santos RD. New Trends and Therapies for Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2022;11(22).
40. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-34.
41. Sztanek F, Jebelovszki É, Gaszner B, Zrínyi M, Páll D, Kempler P, et al. [Diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy]. *Orv Hetil*. 2019;160(35):1366-75.
42. Sztanek F, Molnár Á, Bányai D, Sándor P, Lőrincz H, Szentpéteri A, et al. A PON1 paraoxonáz enzim és az endothelialis diszfunkciót jellemző markerek változása alfa liponsav-kezelés hatására diabeteses neuropathiában. *Diabetol Hung*. 2018;26(1):43-53.
43. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
44. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep*. 2014;14(9):528.
45. Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology*. 2015;84(3):259-64.
46. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):42.
47. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2942-7.
48. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639-53.
49. Körei AE, Istenes I, Papanas N, Kempler P. Small-Fiber Neuropathy: A Diabetic Microvascular Complication of Special Clinical, Diagnostic, and Prognostic Importance. *Angiology*. 2016;67(1):49-57.
50. Kempler P. [Clinical presentation and diagnosis of diabetic neuropathy]. *Orv Hetil*. 2002;143(20):1113-20.

51. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6346):916-8.
52. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med*. 1980;92(2 Pt 2):308-11.
53. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
54. REED LJ, DeBUSK BG, GUNSALUS IC, HORNBERGER CS. Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951;114(2952):93-4.
55. BOCK E, SCHNEEWEISS J. [A contribution to the therapy of neuropathia diabetica]. *Munch Med Wochenschr*. 1959;101:1911-2.
56. Brufani M, Figliola R. (R)- α -lipoic acid oral liquid formulation: pharmacokinetic parameters and therapeutic efficacy. *Acta Biomed*. 2014;85(2):108-15.
57. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tümer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, et al. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8).
58. Konrad D, Somwar R, Sweeney G, Yaworsky K, Hayashi M, Ramlal T, et al. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes*. 2001;50(6):1464-71.
59. Han D, Handelman G, Marcocci L, Sen CK, Roy S, Kobuchi H, et al. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization. *Biofactors*. 1997;6(3):321-38.
60. Ou P, Tritschler HJ, Wolff SP. Thiocctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol*. 1995;50(1):123-6.
61. Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev*. 2008;66(11):646-57.
62. Zhang WJ, Frei B. Alpha-lipoic acid inhibits TNF- α -induced NF- κ B activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *FASEB J*. 2001;15(13):2423-32.
63. Ambrosi N, Guerrieri D, Caro F, Sanchez F, Haeublein G, Casadei D, et al. Alpha Lipoic Acid: A Therapeutic Strategy that Tend to Limit the Action of Free Radicals in Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1).

64. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982;126(1):131-8.
65. Liu CJ. Progranulin: a promising therapeutic target for rheumatoid arthritis. *FEBS Lett.* 2011;585(23):3675-80.
66. Tang W, Lu Y, Tian QY, Zhang Y, Guo FJ, Liu GY, et al. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice. *Science.* 2011;332(6028):478-84.
67. Harangi M, Szodoray P, Paragh G. Atherosclerosis: a complex interplay of inflammatory processes. *Future Lipidology.* 2009;4:167-87.
68. Yao S, Luo N, Liu J, Zha H, Ai Y, Luo J, et al. Elevated Serum Levels of Progranulin and Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Patients with COVID-19. *J Inflamm Res.* 2021;14:4785-94.
69. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Familial Hypercholesterolemia: Do HDL Play a Role? *Biomedicines.* 2021;9(7).
70. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis.* 1988;8(6):737-41.
71. Chemello K, García-Nafria J, Gallo A, Martín C, Lambert G, Blom D. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 2021;62:100062.
72. Galvan AQ, Santoro D, Natali A, Sampietro T, Boni C, Masoni A, et al. Insulin sensitivity in familial hypercholesterolemia. *Metabolism.* 1993;42(10):1359-64.
73. Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D, Tremblay AJ, Després JP, Bergeron J, et al. Association of heterozygous familial hypercholesterolemia with smaller HDL particle size. *Atherosclerosis.* 2007;190(2):429-35.
74. Bellanger N, Orsoni A, Julia Z, Fournier N, Frisdal E, Duchene E, et al. Atheroprotective reverse cholesterol transport pathway is defective in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(7):1675-81.
75. Camps J, Castañé H, Rodríguez-Tomás E, Baiges-Gaya G, Hernández-Aguilera A, Arenas M, et al. On the Role of Paraoxonase-1 and Chemokine Ligand 2 (C-C motif) in Metabolic Alterations Linked to Inflammation and Disease. A 2021 Update. *Biomolecules.* 2021;11(7).
76. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 1991;86(2-3):193-9.

77. Idrees M, Siddiq AR, Ajmal M, Akram M, Khalid RR, Hussain A, et al. Decreased serum PON1 arylesterase activity in familial hypercholesterolemia patients with a mutated LDLR gene. *Genet Mol Biol*. 2018;41(3):570-7.
78. Van Tits L, De Graaf J, Hak-Lemmers H, Bredie S, Demacker P, Holvoet P, et al. Increased levels of low-density lipoprotein oxidation in patients with familial hypercholesterolemia and in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Lab Invest*. 2003;83(1):13-21.
79. Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, Minichilli F, Ferdeghini E, Sampietro T. Myeloperoxidase modulation by LDL apheresis in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis*. 2011;10:185.
80. Zhou T, Chen Y, Zhang S, Li M, Wang J. Serum Progranulin As a Risk Predictor in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Med Sci Monit*. 2021;27:e928864.
81. Nguyen AD, Nguyen TA, Cenik B, Yu G, Herz J, Walther TC, et al. Secreted progranulin is a homodimer and is not a component of high density lipoproteins (HDL). *J Biol Chem*. 2013;288(12):8627-35.
82. van den Oord SC, Akkus Z, Roeters van Lennep JE, Bosch JG, van der Steen AF, Sijbrands EJ, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis and intraplaque neovascularization using quantitative contrast-enhanced ultrasound in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):107-13.
83. Kühnast S, van der Hoorn JW, Pieterman EJ, van den Hoek AM, Sasiela WJ, Gusarova V, et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin. *J Lipid Res*. 2014;55(10):2103-12.
84. Tang ZH, Peng J, Ren Z, Yang J, Li TT, Li TH, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- κ B pathway. *Atherosclerosis*. 2017;262:113-22.
85. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever PS, et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation*. 2018;138(2):131-40.
86. Scicali R, Mandraffino G, Di Pino A, Scuruchi M, Ferrara V, Squadrito G, et al. Impact of high neutrophil-to-lymphocyte ratio on the cardiovascular benefit of PCSK9 inhibitors in familial hypercholesterolemia subjects with atherosclerotic cardiovascular disease: Real-world data from two lipid units. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(12):3401-6.
87. Daniel R, He Z, Carmichael KP, Halper J, Bateman A. Cellular localization of gene expression for progranulin. *J Histochem Cytochem*. 2000;48(7):999-1009.

88. Hyung S, Im SK, Lee BY, Shin J, Park JC, Lee C, et al. Dedifferentiated Schwann cells secrete progranulin that enhances the survival and axon growth of motor neurons. *Glia*. 2019;67(2):360-75.
89. Etemadi N, Webb A, Bankovacki A, Silke J, Nachbur U. Progranulin does not inhibit TNF and lymphotoxin- α signalling through TNF receptor 1. *Immunol Cell Biol*. 2013;91(10):661-4.
90. Chen X, Chang J, Deng Q, Xu J, Nguyen TA, Martens LH, et al. Progranulin does not bind tumor necrosis factor (TNF) receptors and is not a direct regulator of TNF-dependent signaling or bioactivity in immune or neuronal cells. *J Neurosci*. 2013;33(21):9202-13.
91. Jian J, Li G, Hettinghouse A, Liu C. Progranulin: A key player in autoimmune diseases. *Cytokine*. 2018;101:48-55.
92. McCoy MK, Tansey MG. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*. 2008;5:45.
93. Albeltagy ES, Hammour AE, Albeltagy SA. Potential value of serum Progranulin as a biomarker for the presence and severity of micro vascular complications among Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18(1):217-28.
94. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab*. 2013;17(1):20-33.
95. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL. Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diab Rep*. 2016;16(3):29.
96. Gomes-Neto AW, Osté MCJ, Sotomayor CG, V D Berg E, Geleijnse JM, Gans ROB, et al. Fruit and Vegetable Intake and Risk of Posttransplantation Diabetes in Renal Transplant Recipients. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1645-52.
97. Sedaghat A, Shahbazian H, Reza zadeh A, Haidari F, Jahanshahi A, Mahmoud Latifi S, et al. The effect of soy nut on serum total antioxidant, endothelial function and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1387-91.
98. Wei Q, Tu Y, Zuo L, Zhao J, Chang Z, Zou Y, et al. MiR-345-3p attenuates apoptosis and inflammation caused by oxidized low-density lipoprotein by targeting TRAF6 via TAK1/p38/NF- κ B signaling in endothelial cells. *Life Sci*. 2020;241:117142.
99. Roustit M, Loader J, Deussenbery C, Baltzis D, Veves A. Endothelial Dysfunction as a Link Between Cardiovascular Risk Factors and Peripheral Neuropathy in Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3401-8.
100. Thurner L, Stöger E, Fadle N, Klemm P, Regitz E, Kemele M, et al. Proinflammatory progranulin antibodies in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1733-42.

101. Kuan-Hong W, Bai-Zhou L. Plumbagin protects against hydrogen peroxide-induced neurotoxicity by modulating NF- κ B and Nrf-2. *Arch Med Sci.* 2018;14(5):1112-8.
102. Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, Komirishetty P, Kumar A. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:674987.
103. Jian J, Konopka J, Liu C. Insights into the role of progranulin in immunity, infection, and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2013;93(2):199-208.
104. Nicoletto BB, Canani LH. The role of progranulin in diabetes and kidney disease. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:117.
105. Jin FY, Nathan C, Radzioch D, Ding A. Secretory leukocyte protease inhibitor: a macrophage product induced by and antagonistic to bacterial lipopolysaccharide. *Cell.* 1997;88(3):417-26.
106. Okura H, Yamashita S, Ohama T, Saga A, Yamamoto-Kakuta A, Hamada Y, et al. HDL/apolipoprotein A-I binds to macrophage-derived progranulin and suppresses its conversion into proinflammatory granulins. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(6):568-77.

Saját közlemények listája (PuLi)



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/30/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Nádró Báborka
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Nádró, B.**, Lőrincz, H., Juhász, L., Szentpéteri, A., Sztanek, F., Varga, É., Páll, D., Paragh, G., Harangi, M.: Determination of Serum Progranulin in Patients with Untreated Familial Hypercholesterolemia.
Biomedicines. 10 (4), 1-15, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10040771>
IF: 4.757 (2021)
2. **Nádró, B.**, Lőrincz, H., Molnár, Á., Szentpéteri, A., Zöld, E., Seres, I., Páll, D., Paragh, G., Kempler, P., Harangi, M., Sztanek, F.: Effects of alpha-lipoic acid treatment on serum progranulin levels and inflammatory markers in diabetic neuropathy.
J. Int. Med. Res. 49 (5), 1-13, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/03000605211012213>
IF: 1.573

További közlemények

3. Kovács, B., Németh, Á., Daróczy, B., Karányi, Z., Maroda, L., Diószegi, Á., **Nádró, B.**, Szabó, T., Harangi, M., Páll, D.: Determining the prevalence of childhood hypertension and its concomitant metabolic abnormalities using data mining methods in the Northeastern region of Hungary.
Front. Cardiovasc. Med. 9, 1-10, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.1081986>
IF: 5.846 (2021)
4. Juhász, L., Lőrincz, H., Szentpéteri, A., **Nádró, B.**, Varga, É., Paragh, G., Harangi, M.: Sphingosine 1-Phosphate and Apolipoprotein M Levels and Their Correlations with Inflammatory Biomarkers in Patients with Untreated Familial Hypercholesterolemia
Int. J. Mol. Sci. 23, 1-12, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232214065>
IF: 6.208 (2021)





5. Zsíros, N., **Nádró, B.**, Harangi, M.: A lipoprotein(a) jelentősége a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásában.
Gyógysz. Továbbk. 15 (1), 24-27, 2021.
6. Harangi, M., Zsíros, N., Juhász, L., **Nádró, B.**, Paragh, G.: A lipoprotein(a) jelentősége az ateroszklerózis progressziójában.
Metabolizmus. 29 (2), 68-74, 2021.
7. **Nádró, B.**, Diószegi, Á., Kovács, B., Paragh, G., Páll, D., Harangi, M.: A magasvérnyomás-betegség előfordulása és kezelése frissen diagnosztizált familiáris hypercholesterinaemiás betegekben.
Hyperton. nephrol. 25 (1), 7-11, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.33668/hn.25.001>
8. Harangi, M., **Nádró, B.**, Paragh, G.: A lipídanyagcsere veleszületett zavarai.
Metabolizmus. 18 (1), 3-9, 2020.
9. Juhász, L., **Nádró, B.**, Zsíros, N., Paragh, G., Harangi, M.: Kardiovaszkuláris kockázati tényezők előfordulási gyakorisága újonnan diagnosztizált familiáris hypercholesterinaemiás betegeinknél.
Metabolizmus. 18 (3), 174-180, 2020.
10. Harangi, M., **Nádró, B.**, Zsíros, N.: PCSK9-gátlók: új lehetőségek a lipidcsökkentő kezelésben.
Gyógyszerész Továbbk. 14 (5), 154-157, 2020.
11. **Nádró, B.**, Sztanek, F., Lőrincz, H., Páll, D., Paragh, G., Harangi, M.: A szénhidrát-anyagcsere és a gyulladásos folyamatok jellemzésére szolgáló új marker, a szérumprogranulin diagnosztikai és prognosztikai szerepéről.
Orv. Hetil. 160 (25), 973-979, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2019.31356>
IF: 0.497
12. **Nádró, B.**, Zsíros, N., Paragh, G., Harangi, M.: Kardiovaszkuláris kockázati tényezők posztmenopauzában.
Metabolizmus. 17 (2), 105-110, 2019.
13. **Nádró, B.**, Juhász, L., Szentpéteri, A., Páll, D., Paragh, G., Harangi, M.: Az apolipoprotein M és a szfingozin-1-foszfát tengely jelentősége az érlemezés kialakulásának gátlásában.
Orvosi Hetilap. 159 (5), 168-175, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.30980>
IF: 0.564
14. Harangi, M., Juhász, L., **Nádró, B.**, Paragh, G.: Az LDL aferezis helye a lipidcsökkentésben a PCSK9 gátlók bevezetését követően.
Metabolizmus. 15 (2), 79-84, 2017.





15. Harangi, M., Szentpéteri, A., **Nádró, B.**, Lőrincz, H., Seres, I., Páll, D., Paragh, G.: HDL subfraction distribution and HDL function in untreated dyslipidemic patients.
VP. 1, 166-173, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2017.27>
16. Harangi, M., Juhász, L., **Nádró, B.**, Balla, J., Paragh, G.: LDL apheresis or PCSK9 inhibition? Sometimes we have to combine them.
Vessel Plus. 1, 91-95, 2017.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 19,445

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6,33

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

Debrecen, 2023.01.31.



Függelék