

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Az oxidatív stressz és az endothel diszfunkció
markereinek változása
alfa-liponsav kezelés és mozgásterápia hatására
diabéteszes polyneuropathiás betegekben**

Molnár Ágnes

Témavezető: Dr. Sztanek Ferenc



DEBRECENI EGYETEM
Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

AZ OXIDATÍV STRESSZ ÉS AZ ENDOTHEL DISZFUNKCIÓ MARKEREINEK VÁLTOZÁSA ALFALIPONSAV KEZELÉS ÉS MOZGÁSTERÁPIA HATÁSÁRA DIABÉTESZES POLYNEUROPATHIÁS BETEGEKBEN

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

Írta: Molnár Ágnes okleveles komplex rehabilitációs szakember

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

Témavezető: Dr. Sztanek Ferenc

Az értekezés bírálói: Prof. Dr. Halmos Tamás, az MTA doktora
Prof. Dr. Szántó Sándor, az MTA doktora

A bírálóbizottság:
elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Ilyés István, PhD
Prof. Dr. Somogyi Anikó, az MTA doktora
Prof. Dr. Halmos Tamás, az MTA doktora
Prof. Dr. Szántó Sándor, az MTA doktora

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet
A épület tanterme
2023. szeptember 5. 12 óra

Bevezetés

A diabéteszes neuropátia (DN), a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) leggyakoribb mikrovaszkuláris szövődménye, szenzoros, motoros és autonóm neuropátiaként jelenik meg. A diabéteszes szenzomotoros polyneuropathia egy szimmetrikus, disztális polyneuropathia, amely a krónikus hiperglikémia következtében fellépő metabolikus és mikrovaszkuláris elváltozásoknak tulajdonítható, és súlyos anyagcsere-változásokhoz kapcsolódik, beleértve a mitokondriális diszfunkciót és a reaktív oxigénfajták fokozott képződését. A kardiális autonóm neuropátia (CAN), a cukorbetegség talán legkevésbé ismert szövődménye, a kardiovaszkuláris autonóm szabályozás károsodása, amelyet a szívet és az ereket beidegző autonóm idegrostok károsodása okoz.

Irodalmi áttekintés

Korábbi kutatások azt mutatják, hogy a fizikai aktivitás javíthatja a neurológiai funkciót és károsíthatja az idegvezetést a DN-ben. Az American Diabetes Association álláspontja szerint a strukturált életmódbeli beavatkozások, amelyek legalább heti 150 perc fizikai aktivitást és étrendi változtatásokat tartalmaznak, szintén ajánlottak a T2DM mikrovaszkuláris szövődményeinek előrehaladásának késleltetésére. Ezenkívül minden T2DM-ben szenvedő felnőttnek aerob és rezisztencia edzést kell végeznie az optimális glikémiás kontroll érdekében.

A diabéteszes neuropátia kialakulása többtényezős folyamat, még akkor is, ha a pontos patogén mechanizmus nem teljesen ismert. A kulcsfontosságú metabolikus komponensek az alternatív metabolikus utak hiperglikémia által kiváltott aktiválása, beleértve a megnövekedett polioll és hexózamin útvonal-fluxust, a mitokondriális diszfunkciót, a protein kináz C aktivációt, a reaktív oxigénfajták fokozott képződését és az endoteliális nitrogén-monoxid (NO) megváltozott képződését amelyek mind endothel diszfunkcióhoz vezethetnek. A diabéteszes szenzomotoros perifériás neuropátia legkorábbi és legreprezentatívabb lelete a kis idegrostok degenerációja és az endoneuriális mikroangiopátia. A diabéteszes neuropátia progressziója során a hiperglikémia által kiváltott oxidatív stressz, az alternatív anyagcsere-utak aktiválódása és az antioxidáns védelem csökkenése hozzájárul az endothel diszfunkcióhoz és az endoneuriális véráramlás csökkenéséhez, ami az egymást követő hipoxiával jár, ami további idegkárosodást okoz. A kísérleti analízis kimutatta, hogy az idegi mikrocirkuláció ezen változásait az NO metabolizmusának megváltozása közvetítheti. A szuperoxid anion túltermelése diabéteszes neuropátiában ahhoz vezet, hogy ez a szabad

oxigényök az NO-hoz kötődik, és reaktív peroxinitrit képződik, amely inaktíválja az endoteliális NO szintáz és kiváltja az endothel sejt apoptózist. Az endoteliális NO-szintáz N-nitro-L-arginin általi gátlása csökkent idegi véráramlást eredményezhet, és ezt a hatást az L-arginin megfordíthatja.

E megközelítés alapján az NO szintézis gátlása elősegítheti a diabéteszes neuropátia progresszióját az endothel diszfunkción keresztül, amelyet a csökkent endoneurális véráramlás és az endothel-függő vaszkuláris relaxáció okoz. Kísérleti vizsgálatok azt sugallták, hogy az endoneurális véráramlás csökkenése megelőzi a motoros idegek vezetési sebességének lelassulását, és a reaktív oxigénfajták képződése részben felelős lehet a diabéteszes neuropátia kialakulásáért.

A tanulmányok szerint az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA), a nitrogén-monoxid-szintáz endogén inhibitora megemelkedik a cukorbetegknél, és azt feltételezik, hogy szerepet játszik a felgyorsult ateroszklerózis patogenezisében. Korábbi tanulmányok dokumentálták, hogy az ADMA a cukorbeteg szív- és érrendszeri kimenetelének előrejelzője. Más kutatók kimutatták, hogy az ADMA-szint változásai hozzájárulhatnak a vaszkuláris és endoteliális funkciók módosulásához, valamint a diabéteszes neuropátiához.

Az alfa-liponsav (ALA), mint a piruvát-dehidrogenáz és az α -ketoglutarát-dehidrogenáz aktivitásának kofaktora, részt vesz a mitokondriális oxidatív metabolizmusban, és jótékony hatással van a diabetikus neuropátiára. Beszámoltak arról, hogy az ALA javítja az idegek vezetési sebességét és megvédi a perifériás idegeket a hiperglikémia által kiváltott oxidatív stressztől diabéteszes neuropátiában. Az ALA javíthatja a celluláris potenciált a celluláris glutation de novo szintézisének fokozásával, a neuronális NO szintáz NADPH oxidáz aktivitásának fokozásával, a nukleáris faktor kappa B aktivitásának gátlásával és az NO által közvetített értágulat javításával. Korábbi kutatások kimutatták, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek rövid távú ALA-kezelése után az ADMA-szint csökkent. Azonban az ALA hatása ezekre az oxidatív és endoteliális markerekre, valamint ezek összefüggéseire a kardiális autonóm és perifériás szenzomotoros polyneuropathia súlyosságával nem teljesen tisztázott.

A 21-es fibroblaszt növekedési faktor (FGF21) egy máj által kiválasztott hormon, amely számos jótékony hatással van az elhízással kapcsolatos anyagcsere-rendellenességekre. Az FGF21 inzulinfüggetlen módon fokozza a glükózfelvételt és az oxidációt azáltal, hogy indukálja a glükóz transzporter-1 expresszióját a zsírsejtekben és a vázizomsejtekben.

Korábbi kísérleti és humán vizsgálatok kimutatták, hogy a fizikai aktivitás növelheti az FGF21 szérumszintjét T2DM-ben. Egy friss metaanalízis szerint az akut testmozgás szignifikánsan növelte az FGF21 szérumkoncentrációját, függetlenül a testtömegtől és az elhízás mértékétől. A keringő FGF21 sejtfelszíni receptorokon keresztül fejt ki hatását, amelyek FGF-receptorokból (FGFR) állnak komplexben a β -Klotho transzmembrán fehérjével. Az FGFR és a β -Klotho kölcsönhatása növeli az FGF21 iránti érzékenységet és az intracelluláris jelátviteli útvonalak aktiválásának képességét, ami végül metabolikus hatásokhoz vezet. Azonban még mindig nem tisztázott, hogyan javíthatja az FGF21 a mitokondriális oxidáció folyamatát.

Az irisin egy edzés által indukált miokin inzulinszenzitizáló tulajdonságokkal, és az 5 (FNDC5) transzmembrán fehérjét tartalmazó III-as típusú fibronektin domén C-terminális hasításából származik. Ezt a proteolitikus folyamatot a peroxiszóma proliferátor által aktivált receptor-gamma koaktivátor-1-alfa (PGC-1 α) közvetíti. Az irisin/FNDC5 a vázizmokra hat edzés közben, ami glükóz- és zsírsavfelvételt, valamint megnövekedett energiefelhasználást eredményez, és a mitokondriális bioenergetikai folyamat szabályozásában szerepet játszó metabolikus gének indukcióján keresztül oxidatív anyagcserét indukál.

Az energiátároláson kívül a zsírszövet számos adipocitokint termel, pl. leptint, adiponektint amely potenciális endokrin funkcióval bír. A leptin közvetlenül javíthatja az inzulinrezisztenciát cukorbeteg egerekben azáltal, hogy fokozza a szabad zsírsavak (FFA) oxidációját. Korábbi kutatások kimutatták, hogy az alacsony szérum adiponektinszint összefüggésben áll az inzulinrezisztenciával és a szív- és érrendszeri betegségekkel a T2DM-ben szenvedő betegeknél. Ezenkívül fokozott proinflammatorikus válasz figyelhető meg a leptinrezisztenciában az elhízás során, és a fizikai aktivitás csökkentheti a gyulladást azáltal, hogy javítja a leptinrezisztenciát T2DM-ben. Az alfa-tumor nekrosis faktor (TNF-alfa) egy gyulladást elősegítő adipokin, amely inzulinrezisztenciával és β -sejt-elégtelenséggel társul T2DM és elhízás esetén. A TNF-alfa magas szintű expressziója indukálja az 1. inzulinreceptor szubsztrát foszforilációját, és így megakadályozza az inzulin kölcsönhatását egy inzulinreceptorral. Az adiponektin gyulladásgátló tulajdonságai fontos szerepet játszhatnak az atherosclerosis progressziójának lelassításában T2DM-ben, és jótékony hatással lehetnek az inzulinrezisztenciára azáltal, hogy gátolja az NF- κ B TNF-alfa által kiváltott aktiválását az endothel sejtekben. Ezenkívül a TNF-alfa fokozza a hormonérzékeny lipáz aktivitását a zsírszövetben, és így fokozza az FFA keringésbe jutását.

Célkitűzések

Munkánk célja az volt, hogy felmérjük az endothel diszfunkció markerei és az NO szintézis közötti összefüggést perifériás neuropátiában szenvedő 2-es típusú cukorbetegéknél hat hónapos ALA kezelés után. Ezen túlmenően összefüggéseket kerestünk az ADMA-szint változása, valamint a CAN és a perifériás szenzoros neuropátia súlyossága között az ALA kezelést követően.

Továbbá, célul tűztük ki az FGF21 szint változásának és más gyulladáshoz kapcsolódó markerekkel és adipokinekkel való kapcsolatának vizsgálatát disztális szenzoros polyneuropathiában szenvedő T2DM betegekben hathetes aerob edzésprogram után. Szignifikáns összefüggést feltételeztünk az FGF21 szint változása és a perifériás szenzoros neuropátia súlyossága között a T2DM-es betegek fizikai aktivitás után.

Betegek és módszerek

Vizsgált populáció

Az első vizsgálatban, amelyben az alfa-liponsav kezelés plazma aszimmetrikus dimetil-argininre gyakorolt hatását vizsgáltuk, 52 neuropátiás 2-es típusú cukorbeteg (22 férfi és 32 nő, átlagéletkor: $64,15 \pm 8,66$ év; a cukorbetegség időtartama 12,4 év volt és a diabéteszes neuropathia időtartama: $3,2 \pm 1,4$ év) vett részt. Minden beteg naponta orálisan kezelve volt 600 mg ALA-val 6 hónapon keresztül. Ezen túlmenően 28, korban és nemben megegyező, neuropátia nélküli, diabéteszes kontroll egyént is bevontunk (a cukorbetegség időtartama 12,1 év volt) a vizsgálatba. A második kutatásban, amelyben az FGF-21 szint változását és összefüggését a diabéteszes szenzoros polyneuropathia súlyosságával vizsgáltuk hat hét fizikai aktivitás után, 30 felnőtt T2DM-ben és disztális szenzoros polyneuropathiában szenvedő egyénen (9 férfi és 21 nő; az átlagéletkor: $61,97 \pm 8,1$ év; a cukorbetegség időtartama $10,3 \pm 3,7$ év, a diabéteszes neuropátia időtartama: $8,7 \pm 5,6$ év). Emellett 32, korban és nemben megegyező, neuropátiában nem szenvedő diabéteszes kontroll személyt is bevontunk (10 férfi és 22 nő; az átlagéletkor $64,37 \pm 6,52$ év; a cukorbetegség átlagos időtartama $10,9 \pm 4,1$ év). Minden beteget orális antidiabetikumokkal (metformin, szulfonilurea és/vagy DDP4-inhibitorok) kezeltünk, az inzulinkezelésben részesülőket kizártuk. Szintén kizárásra kerültek azok a betegek, akiknek kórtörténetében diabéteszes proliferatív retinopátia, diabéteszes nephropathia vagy 1-es típusú cukorbetegség szerepelt. Emellett kizártuk az alkoholizmusban, ismert májbetegségben, endokrin és autoimmun betegségekben, valamint perifériás neuropátiával összefüggésbe hozható hematológiai és neurológiai betegségekben

szenvedőket. Korábban szív- és érrendszeri betegségben, koszorúér-betegségben vagy szívinfarktusból szenvedő, súlyos pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek, dohányzók, terhes nők, rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő betegek nem szerepeltek a vizsgálatunkban. Valamennyi beteg a Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Klinika, Diabéteszes Neuropathia Centrum munkatársai vettek fel és kerültek bevonásra. Minden résztvevő írásos beleegyezését adta. A vizsgálati protokollt a helyi és regionális etikai bizottság hagyta jóvá (ETT-TUKEB:5287-2/2019/EKU), a vizsgálat kivitelezése a Helsinki Nyilatkozat irányelvei szerint történtek.

A második vizsgálatban a DN betegek Nordic walking edzésben vettek részt, az aerob edzésprogramot gyógytornász felügyelte, és szükség esetén korrigálta. A glükózsztint közvetlenül az edzés után és egy órával később határoztuk meg. Ha a szérumban glükózsztintben jelentős csökkenést mértünk, az antidiabetikus terápiát a testmozgás igényeinek megfelelően módosítottuk. Az alanyoknak a gyakorlatokat 6 héten keresztül, heti 3 napon, esetenként 70 percig kellett végrehajtaniuk. A fokozatosan (a maximális pulzus 50%-ról 80%-ára) növelt edzésprogram 10 perces nyújtó mozdulatokat tartalmazott a bemelegítésig, majd 50 perc aerob edzés (futópálya és kerékpár ergométer), végül 10 perc relaxáció követte, hogy a keringés és légzés normalizálódjon. A beavatkozás előtt és után a kardió edzettségi szintet VO₂max (ml/kg/perc) értékkel mértük 1600 m-es járásteszt segítségével. A VO₂max becslése egy időzített, egy mérföldes pályaséta időtartamával, beleértve a kort, a nemet, a testsúlyt és a pulzusszámot a sétateszt végén. A betegek testtömeg-indexét (BMI) és pulzusszámát is megmértük az edzésprogram előtt és után. 6 hetes felügyelt képzés után minden betegnél vérvizsgálatot végeztünk a járóbeteg-ellátás során. Az ambuláns vizit során minden neuropátiás beteg vérvizsgálaton és neurofiziológiai vizsgálaton esett át és a szenzoros neuropátiák objektív értékelése érdekében a Neurometer® áramérzékelési küszöbvizsgálatot (CPT) végeztünk. A kontroll alanyok nem voltak kitéve a gyakorlati edzésprogramnak, csak viszonyítási alapként szolgáltak az eredmények összehasonlításához.

Mintavétel

Éjszakai éheztetés után másnap reggel vénás vérmintákat vettünk. Rutin laboratóriumi vizsgálatok (összcholesterin, triglicerid, nagy sűrűségű lipoprotein-cholesterin – HDL-C, alacsony sűrűségű lipoprotein-cholesterin – LDL-C, glükóz, hemoglobin A_{1c} – HbA_{1c}, kreatinin és húgysav) a Központi Laboratóriumban történtek.

Az ADMA meghatározása

A szérum ADMA-koncentrációit a kereskedelemben kapható kompetitív enzimhez kötött immunszorbens vizsgálati készlettel (ADMA-ELISA; DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Németország) mértük, az intra-assay CV-k 5,7-6,4% és az inter-assay CV-k 8,3-10,3% között voltak, ill. A szérum ADMA szintjének mérését a gyártó utasításai szerint végeztük. Az értékeket $\mu\text{mol/l}$ -ben fejeztük ki.

A TNF-alfa meghatározása

A TNF-alfa szérumszintjét a TNF-alfa Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) teszttel (R&D Systems Europe Ltd., Abington, Anglia) határoztuk meg. A szérumok TNF-alfa szintjének mérését a gyártó ajánlásai szerint végeztük. Az intra-assay CV-k 1,9-2,2% és az inter-assay CV-k 6,2-6,7% között mozogtak. Az értékeket pg/ml -ben fejeztük ki.

Az oxLDL meghatározása

Az oxidált LDL (oxLDL) szint meghatározása szendvics ELISA teszttel történt (Mercoxia AB, Uppsala, Svédország). Szendvics technikán alapszik, amely során két monoklonális antitestek az antigén determinánsok ellen irányul az oxidált apolipoprotein B molekulán. Az oxLDL mérésére alkalmas intra- és inter-assay koeficiens variációi 5,5-7,3% illetve 4,0-6,2% voltak meghatározva.

Az ICAM-1 and VCAM-1 meghatározása

Az ICAM-1 és VCAM-1 szinteket humán oldható ICAM-1 és VCAM-1 szendvics ELISA kitékkel (R&D Systems Europe Ltd., Abington, Anglia) mértük. Az ELISA eljárásokat a gyártó utasításai szerint végeztük. Az intra-assay CV-k és az inter-assay CV-k 3,7-5,2% és 4,4-6,7% (ICAM-1), 2,3-3,6% és 5,5-7,8% (VCAM-1) voltak. Az értékeket ng/ml -ben fejeztük ki.

A nitrogénoxid meghatározása

A nitritkoncentrációt a NO-termelés indikátoraként mértük, a Griess-reakció szerint. Röviden, 300 μl deprotonizált plazmát inkubáltunk azonos térfogatú Griess-reagenssel (szulfanilamid és N-(1-naftil)-etilén-diamin-dihidroklorid 2,5%-os H_3PO_4 -ben oldva 0,5%-os, illetve 0,05%-os oldatban, és 1 térfogatarányban kevertük össze. :1 közvetlenül felhasználás előtt) 10 percig szobahőmérsékleten, sötétben. Az optikai sűrűséget spektrofotometriásan mértük 550 nm-en.

A nitrit koncentrációt nátrium-nitrit standard felhasználásával határoztuk meg (10-100 $\mu\text{mol/l}$). Az értékeket $\mu\text{mol/l}$ -ben fejeztük ki.

Az FGF21 meghatározása

A szérum FGF21-koncentrációt a kereskedelemben kapható szendvics enzimes immunoassay-vel (Human FGF21 ELISA, Biovendor, Brno, Csehország) mértük, az intra-assay CV-k 1,6-2,4%, az inter-assay CV-k pedig 3,1-3,5% voltak. A szérumban az FGF21 szintjének mérését a gyártó utasításai szerint végeztük. Az értékeket pg/ml-ben fejeztük ki.

Az irisin meghatározása

Az irisin szérumkoncentrációit a kereskedelemben kapható kompetitív enzimhez kötött immunszorbens vizsgálati kittel (Human Irisin ELISA, Biovendor, Brno, Cseh Köztársaság) határoztuk meg. Az irisin mérésére szolgáló intra- és inter-assay koefficiens változásai 4,8-7,9%, illetve 8,0-9,7% voltak, és az irisin legalacsonyabb szintje ezzel a vizsgálattal mérhető 1 ng/ml a gyártó utasításai szerint.

Az adiponectin és leptin meghatározása

A vizsgálatunkba bevont betegek szérumában a teljes adiponektin és leptin koncentrációt a kereskedelemben kapható szendvics enzimes immunoassay-vel (Human Total Adiponectin/Acrp30 Quantikine and Human Leptin Quantikine Immunoassays, R&D Systems Europe Ltd., Abington, Anglia) mérték. A teljes adiponektin mérésére szolgáló intra- és inter-assay koefficiens-variációi 2,5-4,7%, illetve 5,8-6,9% voltak. A leptinmérés pontossága a vizsgálaton belüli CV-k 3,0% és 3,3% közötti, az inter-assay CV-k 3,5% és 5,4% közötti tartományban voltak.

Az autonóm és perifériás idegi funkciók mérése

Minden résztvevő esetében részletesen felmérésre került a perifériás neuropátia (DN4 kérdőív a neuropátiás fájdalom szindróma szűrésére, a vibrációs érzékelési küszöb és a kvantitatív szenzoros tesztelés mérésére alkalmas) és a szaruhártya in vivo konfokális mikroszkópos vizsgálata, amelyet szemész szakorvos végzett el a diabéteszes szenzomotoros polyneuropathia diagnosztizálására. A perifériás szenzoros idegek működését árampercepciós küszöbvizsgálattal (CPT) vizsgáltuk Neurometer® (Neurotron Inc., Baltimore, Maryland, USA, 2002) segítségével. Ez a neurodiagnosztikai eszköz képes kimutatni a perifériás szenzoros neuropátiát különböző betegségekben, beleértve a diabetes mellitus-t is. A Neurometer® CPT tesztelése szinuszos váltakozó áramú ingereket ad ki három különböző frekvencián: 5 Hz, 250 Hz és 2000 Hz, értékelve a vékony nem myelinizált C-rost, a vékony

mielinizált A β -rost és a vastag mielinizált A β -rost funkcióit. Ezt az intenzitás-beállítást úgy végezzük el, hogy megközelítse az érzékelési küszöböt, ± 50 mikroamperes (μA) tartományban a 0 és 9,99 milliampere közötti teljes tartományba kell esnie. Az áramingereket a mutatóujj és a nagylábujj disztális phalangsának háti felületén kell alkalmazni két kis elektródán keresztül, és az intenzitást addig növeljük, amíg a résztvevő meg nem tapasztalja az impulzusokat, majd fokozatosan csökkentjük mindaddig, amíg a vizsgált személy egy még fájdalomtalan, de még érzékelhető inger megjelenítését jelzi az adott területen. A Neurometer® CPT teszt automatikusan beállítja a stimuláció szintjét a páciens reakciója alapján. A résztvevőknek 5-7 véletlenszerűen generált ingert adaptáltunk az észlelési szintjük felett és alatt, s majd egy automatizált kényszerválasztási protokoll segítségével válasszuk ki, hogy a két inger közül melyiket érzi erősebbnek. A CPT értéket (mA) az észlelt minimális áramerősség alapján számítottuk ki, miután elegendő számú helyes egymást követő választ kaptunk.

Az autonóm funkciót Ewing öt standard kardiovaszkuláris reflex teszt segítségével értékeltük: a szívfrekvencia változásai mély belégzés és kilégzés során, a felállásra adott pulzusszám (30/15 arány), Valsalva manőver, a szisztolés vérnyomás ingadozása felállást követően és a diasztolés nyomást tartós kézszorítás közben. Az öt teszt (normál: 0, határvonal: 1, abnormális: 2) eredménye alapján pontszámot kaptunk az autonóm neuropátia súlyosságának kifejezésére. Az összetett autonóm pontszám (CAS) 0-10 között volt. A 0-1-es pontszámot normálisnak, 2-3-at enyhének, 4-6-ot közepesnek, 7-10-et pedig súlyos CAN-nak tekintettük.

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéseket Statistica® 13.5.0.17 szoftverrel (TIBCO Software Inc. USA) végeztük. Az eloszlás normalizálásának a vizsgálatához Kolmogorov–Smirnov tesztet alkalmaztunk. A két kategorikus változó közötti kapcsolatot Khi-négyzet próbával számítjuk ki. Normál eloszlás esetén páratlan t-próbával elemeztük az antropometriai és laboratóriumi paraméterek közötti különbségeket a diabéteszes kontrollokban és az edzésprogram előtti betegekben. Az adatokat átlag \pm SD formában fejeztük ki. Nem normális eloszlás esetén a korábban említett különbségeket Mann-Whitney u-próbával elemeztük. Ezeket az adatokat medián (alsó-felső kvartilis) formátumban mutattuk be. Az edzésprogram előtti és utáni különbségeket páros t-próbával (normál eloszlás) vagy Wilcoxon párosított tesztel (nem normál eloszlás esetén) határoztuk meg. Pearson korrelációt használtunk a változók közötti kapcsolat vizsgálatára. A $p \leq 0,05$ valószínűségi értékeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

Eredmények

Az alfa-liponsav kezelés hatása az aszimmetrikus dimetilarginin és az endothel diszfunkció szintjére diabetikus neuropátiában

A BMI, glükóz, kreatinin, húgysav, HbA1c, VCAM-1, ICAM-1 szintek és lipid paraméterek nem változtak szignifikánsan a betegcsoportban az ALA kezelést követően. Az ADMA szint szignifikánsan csökkent, míg az NO szint szignifikánsan emelkedett az ALA kezelést követően. A kezdeti ADMA szint szignifikánsan magasabb volt a vizsgált betegekben a kontrollokhöz képest ($0,62 \pm 0,11$ vs. $0,56 \pm 0,10$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$). A TNF-alfa szintje szignifikánsan csökkent az ALA kezelést követően ($1,21 \pm 0,42$ vs. $1,05 \pm 0,50$ pg/ml , $p < 0,05$). A neurométeres CPT-tesztel szignifikáns javulást és alacsonyabb CAS-értéket észleltünk diabéteszes neuropátiában szenvedő betegeknél az ALA kezelést követően. Mind a CPT, mind a CAS magasabb volt az ALA-kezelés előtti betegekben a kontrollokhöz képest ($p < 0,01$). A VCAM-1 szint szignifikánsan magasabb volt a diabéteszes neuropathiában szenvedő betegekben mind az ALA-kezelés előtt, mind az után, mint a kontroll alanyoknál ($885,25 \pm 356,75$ vs. $739,78 \pm 127,83$ ng/ml , $p < 0,05$).

A CPT értékek javulása pozitívan korrelált az ADMA szintek változásával ($r = 0,58$, $p < 0,001$). A TNF-alfa szintek változása pozitív korrelációt mutatott az ADMA szintek változásával ($r = 0,31$, $p < 0,05$). Az ICAM-1 koncentráció változása pozitív korrelációt mutatott a VCAM-1 és a TNF-alfa szintekkel ($r = 0,43$, $p < 0,01$; $r = 0,49$, $p < 0,01$). A CPT értékek javulása szignifikánsan korrelált a CAS csökkenésével ($r = 0,77$, $p < 0,001$).

A betegcsoportot két alcsoportra osztottuk az ALA-kezelésre adott válasz alapján, amelyet a klinikai tünetek, valamint a CPT és CAS javulása határoztak meg. 36 reagáló (9 férfi/27 nő) és 18 nem reagáló (6 férfi/12 nő) azonosítottunk. A válaszadók szignifikáns változást jelentenek a neuropátiás fájdalom tüneteiben a standardizált össztünet pontszámmal mérve, és jelentős javulást mutatnak a CPT és a CAS értékekben. Az ADMA szint csökkenése szignifikánsan nagyobb volt a reagáló betegeknél, mint a CPT ($p < 0,05$) és a CAS ($p < 0,05$) által azonosított nem reagálóknál.

A fibroblaszt növekedési faktor 21 szintjének változása korrelál a diabéteszes szenzoros polyneuropathia súlyosságával hathetes fizikai aktivitás után

Szignifikáns csökkenés a BMI-ben ($31,6 \pm 3,94$ vs. $31 \pm 3,81$ kg/m^2 , $p < 0,001$), a HbA1c-ben ($7,09 \pm 0,81$ vs. $6,78 \pm 0,87\%$, $p < 0,01$) és a TNF-alfa-szintben ($0,7 \pm 0,4$ vs. $\pm 0,21$ pg/ml , $p < 0,05$)

volt megfigyelhető 6 hetes fizikai aktivitás után DN betegekben. A keringő FGF21 szintje jelentősen megnőtt (140,62 [73,19-373,07] vs. 168,89 [111,4-513,69], $p<0,01$); míg a Neurometer® teszttel mért CPT értékek szignifikánsan javultak ($p<0,05$) 6 hetes fizikai aktivitás után DN betegekben. Nem volt különbség a szérum kreatinin-, húgysav-, irisin-, adiponektin-, leptin-, triglicerid-, összkoleszterin-, HDL-C, non-HDL-C, LDL-C-szintben és az májenzim paraméterekben a DN-betegeknél a fizikai aktivitás előtt és után. Bár az adipocitokinek szintje nem különbözött a csoportok között fizikai aktivitás után, a leptin szintje szignifikánsan csökkent fizikai aktivitás után a kontroll alanyhoz képest ($30,72\pm 19,98$ vs. $20,93\pm 18,97$, $p<0,05$).

Szignifikáns negatív korreláció volt megfigyelhető az FGF21-szint és a BMI változása között ($r=-0,4$, $p=0,03$), az FGF21-ben bekövetkezett változások és a CPT-értékek javulása között ($r=-0,58$, $p<0,001$), valamint az FGF21-ben bekövetkezett változások között. és TNF-alfa szint ($r=-0,46$, $p=0,01$) DN betegekben 6 hetes fizikai aktivitás után. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az adiponektin és az FGF21 szintjének változása között ($r=0,39$, $p=0,037$) DN-betegeknél fizikai aktivitás után. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a BMI és a TNF-alfa koncentráció változása között ($r=0,39$). , $p<0,05$) DN betegekben fizikai aktivitás után. Szignifikáns negatív korrelációt figyeltünk meg a BMI és az adiponektinszint változása között ($r=-0,38$, $p<0,05$). Nem volt összefüggés a TNF-alfa vagy az FGF21 szintjének változása és a DN betegek HbA1c szintjének változása között. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a CPT-értékek és a TNF-alfa-koncentráció változásai között ($r=0,62$, $p<0,001$), a CPT-értékek és az adiponektinszintek változása között pedig negatív korrelációt ($r=-0,4$, $p<0,05$). Nem találtunk összefüggést a CPT értékek változása és az irisin szint között.

Megbeszélés

A korai diagnózis felállítására tett erőfeszítések ellenére az optimális glikémiás kontroll továbbra is a legjobb elérhető cél a diabéteszes neuropátia progressziójának megelőzésére vagy megállítására. A krónikus gyulladás, a megnövekedett oxidatív stressz és a hiperglikémiával összefüggő károsodott antioxidáns válasz az endothelsejtek diszfunkciójához és az adhézios molekulák, például a VCAM-1 és az ICAM-1 fokozott expressziójához vezet. Az endothel adhézios molekulák expressziója részt vesz a leukociták adhéziónjában, és ezt követően az érlemezés progressziójában és a szívkoszorúér-betegség előfordulásában. Az elhízás és az inzulinrezisztencia krónikus gyulladásos állapota, az NO biológiai hozzáférhetőségének csökkenése, a megnövekedett VCAM-1 és az oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein (oxLDL) szintje szintén szerepet játszhat a 2-es típusú

cukorbetegség érrendszeri szövődményeiben. Egy korábbi, humán endothelsejteken végzett in vitro vizsgálat az antioxidáns ALA feltételezett szerepét vizsgálta a TNF-alfa által kiváltott adhézios molekula expressziójában és az NF-kappaB jelátvitelben. Azt találták, hogy az ALA dózisfüggően gátolta a TNF-alfa által indukált IkappaB kináz aktivációt, az IkappaB, a citoplazmatikus NF-kappaB inhibitor lebomlását és az NF-kappaB nukleáris transzlokációját. Szignifikánsan magasabb VCAM-1 szintet is mértünk a kontrollokhöz képest, azonban a cukorbeteg körében nem volt szignifikáns változás az ICAM-1 és VCAM-1 szintekben az ALA kezelést követően. A mai napig nem állnak rendelkezésre adatok az ALA-nak a VCAM-1 és ICAM-1 szérumszintjére gyakorolt hatásáról cukorbeteg populációkban. Egy korábbi in vitro vizsgálatban az ALA elnyomta a homocisztein által stimulált ICAM-1 és VCAM-1 expresszióját a humán aorta endothel sejtjeiben. A megemelkedett TNF-alfa szint a koszorúér-betegséggel is összefüggésbe hozható, mivel gátolja a koszorúér-arteriolák NO által közvetített dilatációját, és az ezt követő szuperoxid-termelést az endothel sejtekben. Bár betegek szérum NO szintje magasabb volt a kontrollokhöz képest, a különbség nem volt szignifikáns.

Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA), az endothel NO-szintáz endogén inhibitora, indukálja adhézios molekulák expresszióját az endothel sejtekben, az LDL oxidációját az ér endotéliumában, és elősegíti a trombociták adhéziosját az endotéliumban. Különböző tanulmányok dokumentálták, hogy az ADMA nem csak az endothel diszfunkció oka, hanem a 2-es típusú cukorbetegségben a kardiovaszkuláris kockázat előrejelzője is. Az ADMA szorosan összefügg az inzulinrezisztenciával, és emelkedett ADMA-szinteket mutattak ki neuropátiában szenvedő 2-es típusú cukorbetegknél, ami arra utal, hogy szerepet játszik a diabéteszes neuropátia kialakulásában. Más kutatók magasabb ADMA-szintet találtak diabéteszes betegekben, mint nem diabéteszes kontrollokbán, azonban az ADMA-koncentráció változásai nem mutattak következetes kapcsolatot a diabéteszes neuropátiában szenvedő vagy nem szenvedő alanyokban. Ezekkel a korábbi adatokkal összhangban szignifikánsan magasabb ADMA szintet is találtunk neuropátiás betegekben az ALA kezelés előtt. Valójában, mivel az ADMA-t főként a dimetilarginin-dimetilaminohidroláz (DDAH) metabolizálja, elképzelhető, hogy az ADMA gátlása a DDAH fokozásával egy új terápiás célpont lehet a szív- és érrendszeri betegségek megelőzésében cukorbetegknél.

Számos klinikai vizsgálat igazolta az ALA-kezelés patogenetikailag orientált, betegségmódosító hatását. E tanulmányok szerint a neurológiai funkciók jelentős javulását tapasztalták, amelyek a perifériás idegrendszer szenzomotoros és autonóm komponenseit,

valamint a CAN komponenseit egyaránt érintik diabéteszes neuropátiában szenvedő betegeknel. Eredményeink alátámasztják az ALA terápia jótékony hatását a perifériás neuropathia tüneteire. Úgy gondoljuk, hogy a neuropátiás tünetek és az idegműködés javulásának mechanizmusa összefüggésben áll az endothel diszfunkció javulásával.

Vizsgálatunkban szignifikánsan csökkent ADMA-szintet és emelkedett NO-koncentrációt találtunk ALA-kezelés hatására 2-es típusú cukorbetegneknel. Ezenkívül hat hónapos kezelés után szignifikánsan alacsonyabb szérumban TNF-alfa szintet találtunk. Ezek az adatok arra utalhatnak, hogy az ALA modulálja az endoneurális véráramlás fokozásában és az endothel adhéziós molekulák expressziójának csökkentésében szerepet játszó NO-szintáz aktivitását. Ez a jótékony hatás a javuló antioxidáns státusznak és az endothel funkciónak köszönhető diabéteszes neuropátiában.

Bár több kutatás bizonyította az ADMA-koncentráció csökkenését a 6-12 hetes ALA-kezelésben részesülő, diabéteszes nephropathiában és neuropátiában szenvedő 2-es típusú cukorbetegneknel, korábban nem volt olyan vizsgálat, amely az ADMA-szint változására irányult volna hosszú távú kezelés után. E vizsgálatok szerint az ADMA-t a diabéteszes nephropathia kardiovaszkuláris kimenetelének független kockázati tényezőjeként találták, és az ALA-kezelés összefüggésbe hozható a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésével, részben az ADMA plazmaszintjének csökkentésével. Az ADMA gátolja az endothel NO szintáz, ami részben magyarázhatja a károsodott endothel funkciót és a csökkent endoneurális véráramlást. Eredményeink szoros összefüggést mutatnak a krónikus gyulladás, a megnövekedett endoteliális ADMA-koncentráció és a csökkent antioxidáns aktivitás között a 2-es típusú cukorbetegségben a neuropátia patogenezisében a megnövekedett ROS-termelés hatására. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a TNF-alfa és az ADMA szint változása között hat hónapos ALA kezelés után. Ugyanezt az összefüggést mutattuk ki a szérumban TNF-alfa és ICAM-1 koncentráció változása között is. Ezen adatok alapján feltételezzük, hogy a megnövekedett ADMA szint és az oxidatív stressz lehet a felelős a diabéteszes neuropátia endothel diszfunkcióért. Az ALA-kiegészítés azonban védő hatást fejthet ki a diabéteszes idegkárosodás ellen azáltal, hogy helyreállítja az endothel funkciót és csökkenti a gyulladást előidéző citokin TNF-alfa termelését 2-es típusú cukorbetegségben. Eredményeink alátámasztják azt a kezdeti hipotézist, hogy a megnövekedett ADMA szint az endothel diszfunkció és a kardiovaszkuláris kimenetel markere lehet diabéteszes neuropátiában. Az ADMA szintje korrelált a perifériás szenzoros neuropátia súlyosságával, és szignifikánsan alacsonyabb ADMA koncentrációt észleltünk az ALA kezelést követően csökkent CAS-ban szenvedő

betegeknél. Ezért a szérum ADMA-szintjének változásai előre jelezhetik az ALA-kezelésre adott klinikai választ.

Második vizsgálatunkban szignifikáns összefüggést mutattunk ki az FGF21-koncentráció változása és a testtömeg-index változása, az áramérzékelési küszöb (Neurometer®-rel mérve), valamint a TNF-alfa és az adiponektin szint változása között perifériás neuropathiában szenvedő T2DM-es betegeknél hat hét aerob edzést követően. Az FGF21 szintje szignifikánsan megemelkedett edzés közben a DN betegeknél.

Korábbi kutatások kimutatták, hogy a fizikai aktivitás növelheti az FGF21 szérumszintjét T2DM-ben. Egy nemrégiben végzett retrospektív tanulmány azt is feltárta, hogy a szérum FGF21 szintje magasabb volt a magasabb BMI-vel rendelkező betegeknél, mint a normál vagy alacsony BMI-vel rendelkező betegeknél. Ezenkívül az FGF21-koncentrációt magasabbnak találták azoknál a betegeknél, akik rendszeresen sportoltak, mint azoknál, akik csak időszakosan vagy egyáltalán nem sportoltak. Eredményünk az FGF21 FGFR1 receptorra és a β -Klotho kofaktorra kifejtett aktiváló hatásával magyarázható, amely a zsírsavak oxidációját és a lipogenezis gátlását idézi elő. Kísérleti vizsgálatok kimutatták, hogy az FGF21-kezelés növeli az inzulinérzékenységet, csökkenti a trigliceridszintet, és jótékony hatással van a testtömegre és a zsíreloszlásra elhízott állatmodellekben. Mind a fehér, mind a barna zsírsejtek magas szinten expresszálják a β -Klotho-t és az FGFR1c-t, amely az FGFR család tagja, ami összhangban van a zsírszövet FGF21-re való érzékenységével. Az FGF21 plazmaszintje a zsírszövetben lipolízist indukál, különösen a hormonérzékeny lipáz és a zsír triglicerid lipáz aktiválása révén. További kutatások kimutatták, hogy az FGF21 knockout egerek csökkent éhgyomri vércukorszintet, glükogenezist, máj béta-oxidációt és ketogenezist mutattak, ami azt mutatja, hogy az FGF21 közvetítette a peroxiszóma proliferátor által aktivált receptor-alfa hatását a vázizomzat éhezéshöz és edzéshez való alkalmazkodás során. Az inzulinrezisztenciában a vázizomsejtekben az FGF21 mRNS fokozott expressziója és csökkent degradációja révén kompenzációs válaszhoz társuló mitokondriális légzési lánc hiánya fokozott mitokondriális funkciót eredményez a PGC-1 α -függő útvonalon keresztül. A PGC-1 α a mitokondriális biogenezis fő szabályozója a nukleáris légzési faktor és a mitokondriális A transzkripciós faktor felszabályozása révén, ami a mitokondriális DNS-replikáció és a géntszkripció általános növekedéséhez vezet. Az FGF21 knockout egerek nem indukálják a PGC-1 α expressziót az elhúzódó koplalás hatására, és károsodott a glükoneogenezis és a ketogenezis.

Egyre több bizonyíték utal arra, hogy az FGF21 csökkentheti az ateroszklerózist a szív- és érrendszeri betegségekben. A legújabb kutatások kimutatták, hogy az FGF21 gátolja az artériás meszesedést a vaszkuláris sérülések kísérleti modelljeiben, különféle mechanizmusokon keresztül, beleértve az endoplazmatikus retikulum stressz által közvetített apoptózisának elnyomását és az érrendszeri simaizomsejtek oszteogén átmenetének gátlását. Paradox módon pozitív összefüggés van az FGF21 szintjei és számos szív- és érrendszeri vagy anyagcsere-betegség között, mint például a szívkoszorúér-betegség, az elhízás és a T2DM. Másrészt egy másik klinikai vizsgálat alapján az akut miokardiális infarktus a keringő FGF21-szint csökkenésével is összefüggésbe hozható. Így az elmúlt években számos tanulmány jelent meg e témában ellentmondásos eredménnyel, amelyek gyakran mutattak ki ellentmondásokat a vizsgálatok között a metabolikus paraméterek és a betegek gyógyszeres kezelését illetően. A DN-ben szenvedő betegeken végzett vizsgálatunk eredményei összhangban vannak a korábbi tanulmányokkal, amelyek azt mutatják, hogy a testmozgás nemcsak T2DM-ben szenvedő betegeknél, hanem disztális szenzoros polyneuropathiában is növelheti az FGF21 szérumszintjét.

Eddig nem álltak rendelkezésre adatok az aerob edzés FGF21-szintekre gyakorolt hatásáról a disztális szenzoros polyneuropathiában szenvedő betegek körében. Ez az első jelentés a fizikai aktivitás FGF21-szintekre gyakorolt jótékony hatásáról disztális szenzoros polyneuropathiában, amely erősíti a testmozgásnak a szenzoros tünetekre és a neuropátiás hiányosságokra gyakorolt jótékony hatását T2DM betegeknél. Az FGF21 szint változása korrelált a Neurometer® által meghatározott perifériás szenzoros neuropátia fizikai aktivitás utáni súlyosságával. Ezért a megnövekedett szérumszint FGF21 előre jelezheti az aerob edzésre adott klinikai választ. Korábbi tanulmányok szignifikáns javulást mutattak ki a neurológiai funkcióban, ami a perifériás idegrendszer szenzomotoros és autonóm komponenseit egyaránt érinti a testmozgási programok során DN-ben szenvedő betegeknél. Úgy gondolják, hogy a neuropátiás tünetek és az idegfunkció javulásának mechanizmusa összefügg az endothel diszfunkció javulásával és a gyulladás csökkentésével a DN-ben. Eredményeink alátámasztják azt a kezdeti hipotézist, hogy a megnövekedett FGF21 szint a krónikus gyulladás markere lehet DN-ben. Eredményeink érvényesítéséhez azonban további vizsgálatok szükségesek.

Bár az adipokinek szintje nem különbözött a csoportok között a fizikai aktivitás után, az adiponektinszint növekedési tendenciája szignifikánsan összefüggött a testsúlycsökkenés mértékével, és pozitív összefüggést találtunk az adiponektinszint emelkedése és az FGF21

koncentráció között a DN-ben. Az FGF21 funkcionális hasonlóságot mutat az adiponektinnel, amely az FGF21 csökkenő hatásaként működik, szabályozva a glükóz és lipid metabolizmust a zsírsejtekben és a vázizomzatban. Eközben az adiponektin fokozhatja az FGF21 hatását az energiaegyensúlyra és az inzulinérzékenységre ezekben a szövetekben; így az FGF21 – adiponektin tengely szerepet játszhat a glükóz és lipid homeosztázis szabályozásában. Szignifikáns összefüggést találtunk az adiponektin koncentrációja és a neurológiai funkciók javulása között, ami befolyásolja a perifériás idegrendszer szenzomotoros komponensét DN-ben szenvedő betegekben. Korábbi kutatások szerint a csökkent adiponektinszint a T2DM-betegeknél jelentősen megnövekedett DN-kockázattal járt együtt. Ezenkívül szoros kapcsolat volt a csökkent idegvezetési sebesség és az adiponektin koncentrációja között krónikus gyulladásban és a diabéteszes szenzomotoros neuropátia progressziója között.

Vizsgálatunk kimutatta, hogy a DN-ben szenvedő betegek hathetes aerob fizikai aktivitása a TNF-alfa és a hsCRP szintjének jelentős csökkenéséhez vezetett. A közelmúltban végzett vizsgálatok kimutatták a fizikai gyakorlatok hatásosságát a DN gyulladással járó markereire. A TNF-alfa döntő szerepet játszik a gyulladással járó folyamatok beindításában, amelyek a glükóztolerancia és az inzulinérzékenység súlyos romlásához vezetnek, ami végül növelheti a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát T2DM-ben. A TNF-alfa serkenti a zsírszövetben a lipolízist, így az FFA megnövekedett plazmakoncentrációja hozzájárulhat a T2DM betegek atherogeneziséhez. Ezenkívül a TNF-alfa fokozza a leptintermelést, amelyről ismert, hogy szabályozza az energiahomeosztázist a hasnyálmirigy inzulinszekréciójának csökkentésével és az inzulinrezisztencia elősegítésével. Ezért a TNF-alfa közvetve hozzájárulhat az inzulinrezisztencia kialakulásához azáltal, hogy gátolja az adiponektint és stimulálja a leptint a glükóz metabolikus útvonalakon keresztül. Eredményeink a testtömeg-index változása és a TNF-alfa-szintek közötti lineáris összefüggésre vonatkozóan általában megegyeztek az edzésprogram utáni DN-ben szenvedő betegek korábbi kutatásaival. Az aerob edzés azonban védő hatást fejthet ki a diabéteszes idegkárosodás ellen azáltal, hogy helyreállítja az endothel funkciót és csökkenti a gyulladással járó citokin TNF-alfa termelését T2DM-ben.

Míg néhány korábbi tanulmány pozitív összefüggést vagy ellentmondásos eredményeket mutatott ki, nem találtunk összefüggést az irisinszint fizikai aktivitás utáni változásai között. Korábbi kutatások kimutatták, hogy az FNDC5 expressziója a vázizomban csökken elhízott alanyokban, és a keringő irisinszint összefüggésben áll a T2DM inzulinérzékenységgel. A keringő irisinszintek és az edzés által kiváltott változások közötti összefüggést vizsgáló tanulmányok vegyes eredményeket hoztak, egyes tanulmányok erős összefüggésre utalnak,

mások pedig nem találtak összefüggést. Feltételezték, hogy a szérumszintje közvetlenül a fizikai aktivitás után megemelkedett, és úgy tűnik, hogy korrelál az edzés intenzitásával, valamint korábbi empirikus kutatások azt sugallják, hogy az irisin szerepet játszik a testmozgás neuroprotektív folyamatában T2DM-ben. Ezért további követési vizsgálatokat kell végezni, hogy meghatározzuk a különböző tényezők közvetlen vagy közvetett hatását az irisinszint változásaira perifériás neuropátiával járó T2DM-ben.

Összefoglalás

Eredményeink rávilágítanak az ALA adásának jelentős szerepére a perifériás és kardiális autonóm neuropathia hosszú távú kezelésében. Az ADMA szérumszint monitorozása előre jelezheti az ALA-kezelés hatékonyságát, amelyet a Neurometer® CPT teszttel észleltünk. További vizsgálatok szükségesek az ALA további kedvező hatásainak tisztázásához neuropátiában. Az egyéb endothel biomarkerekre vonatkozó adatok bővíthetik ismereteinket az ALA kezelés endothel diszfunkcióra gyakorolt hatásáról. Az ALA endothel funkcióra gyakorolt pozitív hatása azonban a perifériás és kardiális autonóm neuropátia súlyosságán keresztül felhívhatja a figyelmet az oxidatív stressz jelentőségére a diabéteszes neuropátia patomechanizmusában, és elősegíti az új antioxidáns terápiás szerek kifejlesztését.

Kutatásunk a rendszeres fizikai aktivitás lehetséges szerepét is igazolta a diabéteszes neuropátia kezelésében. Eredményeink szerint a fizikai aktivitás növelte az FGF21 szintjét disztális szenzoros polyneuropathiában szenvedő T2DM betegekben. Az FGF21 szint monitorozása előrevetítheti az aerob edzés hatékonyságát diabéteszes neuropátiában. A gyulladás és az oxidatív stressz egyéb biomarkereire vonatkozó adatok bővíthetik ismereteinket a fizikai aktivitás perifériás szenzomotoros neuropátiában való hatásáról.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, dr. Sztanek Ferencnek, hogy támogatta és irányította tudományos munkámat. Hálával tartozom neki munkám szakmai feltételeinek megteremtéséért és a tudományos publikációk megírásához nyújtott értékes segítségéért.

Ezúton szeretném megköszönni Paragh György Professzor úrnak a Belgyógyászati Intézet korábbi igazgatójának, hogy mindvégig támogatott és értékes szakmai tanácsaival segítette kutatómunkámat.

Köszönettel tartozom dr. Harangi Mariann Professzornőnek és dr. Seres Ildikó tudományos főmunkatársnak, hogy támogatásukkal lehetővé tették a doktori értekezésemhez szükséges laboratóriumi munkát.

Köszönöm dr. Balla József Professzor úrnak, hogy lehetővé tette számomra, hogy doktori dolgozatomat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet A épületében végezhessem.

Köszönetemet szeretném kifejezni dr. Lőrinc Hajnalkának és dr. Szentpéteri Anitának a kutató laboratóriumi munkában nyújtott segítségükért és a Kutatólaboratórium valamennyi dolgozójának, akik segítették és támogatták munkámat.

Köszönettel tartozom Lénárt Ferencnének és Pap Magdolnának a vérvételek során nyújtott segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni férjemnek és gyerekeimnek türelmüket és támogatásukat, hogy mindvégig kiegyensúlyozott családi háttérrel biztosították a doktori munkám elvégzéséhez.

Függelék:

A vizsgálatokat támogatta:

- Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH), a támogatás száma: K115723.
- Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program (EFOP-3.6.2-16-2017-00009)
- A Magyar Diabetes Társaság



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

Jelölt: Molnár Ágnes

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Molnár, Á., Szentpéteri, A., Lőrincz, H., Seres, I., Harangi, M., Balogh, Z., Kempler, P., Paragh, G., Sztanek, F.: Change of fibroblast growth factor 21 level correlates with the severity of diabetic sensory polyneuropathy after six-week physical activity.
Rev. Cardiovasc. Med. 23 (5), 1-10, 2022.
IF: 4.43 (2021)
2. Sztanek, F., Lőrincz, H., Molnár, Á., Szentpéteri, A., Zöld, E., Seres, I., Páll, D., Harangi, M., Kempler, P., Paragh, G.: Effect of alpha-lipoic acid treatment on plasma asymmetric dimethylarginine, a biomarker of endothelial dysfunction in diabetic neuropathy.
Arch. Med. Sci. 2020, 1-9, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.100822>
IF: 3.318

További közlemények

3. Sztanek, F., Molnár, Á.: A diabéteszes neuropathia diagnosztikája és kezelése a nemzetközi ajánlások alapján.
Metabolizmus. 20 (1), 4-8, 2022.
4. Sztanek, F., Demeter, Z., Katkó, M., Molnár, Á., Jakab, A. Á., Harangi, M.: A diabéteszes autonóm neuropathia vizsgálata a Debreceni Egyetem Diabéteszes Neuropathia Centrum betegeinek körében kérdőíves módszer segítségével.
Diabetol. Hung. 29 (1), 39-46, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.24121/dh.2021.4>
5. 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



6. Paragh, G., Bácsné Bába, É., **Molnár, Á.**, Sztanek, F.: Fizikai aktivitás során képződő myokinek szerepe az anyagcsere-folyamatokban.
Metabolizmus. 29 (2), 75-80, 2021.
7. Sztanek, F., Balogh, B., **Molnár, Á.**, Zöld, E., Tóth, N., Jakab, A. Á., Paragh, G.: A diabeteses neuropathia és egyéb szövődmények előfordulása a Debreceni Egyetem Diabeteses Neuropathia Centrumában.
Orv. hetil. 161 (30), 1243-1251, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31799>
IF: 0.54
8. Paragh, G., **Molnár, Á.**, Sztanek, F., Balogh, Z.: Koenzim-Q10 - lipidanyagcsere - a Q-Symbio és KiSel-10-vizsgálat eredményei.
Metabolizmus. 18 (2.), 114-119, 2020.
9. Sztanek, F., **Molnár, Á.**, Bányai, D., Sándor, P., Lőrincz, H., Szentpéteri, A., Seres, I., Balogh, Z., Paragh, G.: A PON1 paraoxonáz enzim és az endothelialis diszfunkciót jellemző markerek változása alfa-liponsav-kezelés hatására diabeteses neuropathiában.
Diabetol. Hung. 26 (1), 43-53, 2018.
10. Sztanek, F., Kiss, E. V., **Molnár, Á.**, Seres, I., Lőrincz, H., Paragh, G., Balogh, Z.: A diabeteses neuropathia és az irizin hormon változása fizikai aktivitás hatására 2-es típusú cukorbetegségben.
Diabetol. Hung. 24 (3), 189-197, 2016.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,861

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 7,748

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

Debrecen, 2023.03.16.