

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2475.

HEROLD ZOLTÁN

**A diabetes mellitus és szövődményeinek valamint a májbetegségek etiológiai és
genetikai tényezőinek vizsgálata**
című program

Programvezető: Dr. Somogyi Anikó, professor emerita

Témavezetők: Dr. Somogyi Anikó, professor emerita

Dr. Doleschall Márton, tudományos főmunkatárs

Neuroendokrin tumormarkerek kapcsolata a cukorbetegséggel: Kromogranin A és B

Doktori értekezés

Herold Zoltán

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Somogyi Anikó, D.Sc., professor emerita
Dr. Doleschall Márton, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Szarka András, D.Sc., egyetemi tanár
Dr. Lukács Krisztina, Ph.D., tanársegéd

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Gerő László, D.Sc., professor emeritus

Tagok: Dr. Békési Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Szaleczky Erika, Ph.D., szakorvos

Budapest
2020

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	1
Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés	5
1.1. Kromogranin A	6
1.1.1. A kromogranin A és néhány hasítási termékének felfedezése	6
1.1.2. A kromogranin A biológiai jellemzői	8
1.2. Kromogranin B	15
1.2.1. A kromogranin B felfedezése	16
1.2.2. A kromogranin B biológiai jellemzői	16
1.3. A kromograninok kapcsolata a cukorbetegséggel	19
1.3.1. A cukorbetegségről röviden	19
1.3.1.1. A cukorbetegség epidemiológiája	19
1.3.1.2. Az 1-es típusú diabetes mellitus	21
1.3.1.3. A 2-es típusú diabetes mellitus	24
1.3.1.4. A terhességi (gestációs) diabetes mellitus	26
1.3.1.5. A diabetes mellitus társbetegségei és szövődményei	27
1.3.2. A kromogranin A és a diabetes kapcsolata	29
1.3.2.1. A kromogranin A szerepe az 1-es típusú cukorbetegségben	29
1.3.2.2. A kromogranin A hasítási termékeinek szerepe az 1-es típusú cukorbetegségben	29
1.3.2.3. Kromogranin A 2-es típusú cukorbetegségben	32
1.3.2.4. A pankreasztatin szerepe a szénhidrátanyagcserében, a gestációs- és a 2- es típusú cukorbetegségben	33
1.3.2.5. A katesztatin feltételezett szerepe a szénhidrátanyagcserében	34
1.3.3. A kromogranin B és a diabetes kapcsolata	36
1.3.3.1. Kromogranin B szerepe az inzulinszekrécióban	36
1.3.3.2. Humán vizsgálatok eredményei	37
2. Célkitűzések	38
3. Módszerek	40
3.1. Beteganyag	40

3.2. Vizsgálat menete	41
3.3. Mintavétel	42
3.4. A szérum kromogranin A szintek meghatározása	43
3.5. A szérum kromogranin B szintek meghatározása.....	43
3.6. Gasztroszkópia és kromogranin A-specifikus immunhisztokémiai festés.....	44
3.7. Statisztikai elemzések	45
3.8. Etikai engedély	46
4. Eredmények	47
4.1. Kromogranin A vizsgálata 1-es típusú cukorbetegségben.....	47
4.1.1. Kiindulási kromogranin A értékek.....	47
4.1.2. A szérum kromogranin A szintek változásának meghatározása	50
4.1.3. Gasztroszkópiás eredmények	51
4.1.4. Az ECL-sejtes neuroendokrin hiperpláziák progressziójának vizsgálata a folyamatosan magas szérum kromogranin A szinttel rendelkező betegekben.....	54
4.1.5. Esetbemutatás.....	55
4.2. Kromogranin A vizsgálata 2-es típusú cukorbetegségben.....	59
4.3. Szérum kromogranin B szintek vizsgálata.....	62
4.3.1. Kontroll személyek szérum kromogranin B szintjének jellemzése	62
4.3.2. Kromogranin B szintek megoszlása cukorbetegségben.....	64
5. Megbeszélés	68
5.1. Kromogranin A vizsgálata diabetes mellitusban	68
5.2. Kromogranin B vizsgálata egészséges és cukorbeteg személyekben.....	73
6. Következtetések.....	75
7. Összefoglalás	77
8. Summary.....	78
9. Irodalomjegyzék	79
10. Saját publikációk jegyzéke	109
10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények	109
10.2. A disszertációtól független közlemények	110
11. Köszönetnyilvánítás	112

Rövidítések jegyzéke

AIG	Autoimmun gasztritisz (Autoimmune gastritis)
BMI	Testtömeg index (body mass index)
CgA	Kromogranin A (Chromogranin A)
CgB	Kromogranin B (Chromogranin B)
<i>CHGA</i>	Kromogranin A gén (Chromogranin A gene)
<i>CHGB</i>	Kromogranin B gén (Chromogranin B gene)
CRP	C-reaktív protein
CST	Katesztatin (Catestatin)
CD	Cluster of differentiation
ECL	Enterokromaffin-szerű (Enterochromaffin-like)
ECL ⁺	ECL-sejtes hyperplázia jelenléte
eGFR	Számított glomerulus filtrációs ráta (Estimated glomerular filtration rate)
ELISA	Enzimhez kapcsolt immunszorbens esszé (Enzyme linked immunosorbent assay)
GADA/GAD ₆₅	Glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest (Glutamate decarboxylase autoantibodies)
GDM	Terhességi cukorbetegség (Gestational diabetes mellitus)
GLUT4	4-es típusú glükóz-transzporter (Glucose transporter type 4)
HbA _{1C}	Glikált hemoglobin (glycated hemoglobin)
HDL	Magas denzitású lipoprotein (High density lipoprotein)
HIP	Hibrid inzulin peptid (Hybrid insulin peptid)
HLA	Humán leukocyt-antigén (Human leukocyte antigen)
ICT	Intenzifikált inzulinkezelés (Intensive conservative insulin treatment)
IP ₃	Inozitol-1,4,5-triszfoszfát (Inositol 1,4,5-trisphosphate)
KI	Konfidencia intervallum (Confidence interval)
KO	Génkiütött (Gene knockout)
LADA	Látens felnőttkori autoimmun diabetes (latent autoimmune diabetes in adults)
LDL	Alacsony denzitású lipoprotein (Low density lipoprotein)

MHC	Fő hisztokompatibilitási komplex (Major Histocompatibility Complex)
NET	Neuroendokrin daganat (Neuroendocrine tumor)
NO	Nitrogén-monoxid (nitric oxide)
NOD	Nem-obeze cukorbeteg (Non-obese diabetic)
OR	Esélyhányados (Odds ratio)
OGTT	Orális glükóztoleranciateszt (Oral glucose tolerance test)
PCA	Parietális sejt ellenes autoantitestek (Parietal cell autoantibodies)
PST	Pankresztatin (Pancreastatin)
RIA	Radioimmunesszé (Radioimmunoassay)
T1DM	1-es típusú cukorbetegség (Type 1 diabetes mellitus)
T2DM	2-es típusú cukorbetegség (Type 2 diabetes mellitus)
TSH	Pajzsmirigy-serkentő hormon (Thyroid-stimulating hormone)

1. Bevezetés

Az ideg-, endokrin- és neuroendokrin sejtek számos hormon, növekedési faktor, enzim és fehérje termelésében játszanak szerepet. A biológiailag aktív molekulák szekréciója során fontos szerep jut a szekréciót segítő molekuláknak, a szekretagógoknak, amelyek elsősorban a szekréciós vezikulumokban végbemenő fehérje-sortingért felelnek. A granin glükoprotein családba tartozó fehérjék első tagjait is, mint a különböző fehérjék szekréciójában segédkező molekulákat írták le (1). A graninok savas kémhatású, ~20-100 kDa molekulású fehérjék. A családot a kromograninok, a szekretograninok, illetve öt további fehérje alkotja (**1. táblázat**), melyeket testszerte számos ideg-, endokrin- és neuroendokrin sejtípus képes előállítani. Evolúcióbiológiai eredmények alapján génszekvenciáik már az ősi halak megjelenése (kb. 530 millió éve) előtt elkülönülhettek, gerinces fajokban a génszakaszok némileg konzerválódtak (1-5). A fehérje-sorting mellett másodlagosan jelent meg az evolúciójuk során, hogy főképp endoproteázokkal történő posztranszlációs módosulásaik biológiailag aktív peptideket eredményeznek, melyeknek anyagcserebetegségekben és pszichiátriai kórképekben, illetve a kórokozók szembeni védekezésben lehet szerepe (1, 2, 6, 7).

1. táblázat: A granin fehérjék néhány fontos tulajdonsága. Forrás: (1, 3).

Fehérje neve	Szinonim név	Lokusz	Érett fehérje aminosav-hosszúsága és súlya (kDa)
Kromogranin A	parathyroid secretory protein 1	14q32.12	439 (49 kDa)
Kromogranin B	Szekretogranin I	20pter-p12	657 (77 kDa)
Szekretogranin II	Kromogranin C	2q35-q36	587 (68 kDa)
Szekretogranin III		15q21	449 (51 kDa)
<i>HISL-19</i> ¹	Szekretogranin IV	–	–
7B2	Szekretogranin V	15q13-q14	186 (21 kDa)
NESP55	Szekretogranin VI	20q13.2	201 (23 kDa)
VGF	Szekretogranin VII	7q22.1	593 (65 kDa)
ProSAAS	Szekretogranin VIII	Xp11.23	227 (24 kDa)

¹ A fehérjét egyedül monoklonális antitesttel igazolták, izolálása máig sem sikerült (3, 8).

1.1. Kromogranin A

A kromogranin A (CgA) savas kémhatású kalciumkötő fehérje, amely a fehérjesortingban vesz részt a Golgi-készülékben. A szervezetben testszerte fellelhető, különböző endokrin, ideg- és neuroendokrin sejtípusok szintetizálják. Számos szabályzó vagy mind ez ideig kevésbé tisztázott funkciójú, kisebb polipeptid hasadhat ki belőle (1, 2, 9-14).

A CgA a szervezetben nanomólos mennyiségben fordul elő. Kimutatása szövetmintákban immunhisztokémiai eljárással, a vér szérum vagy plazma mintáiból pedig enzimhez kapcsolt immunszorbens esszé (ELISA), radioimmunesszé (RIA), immunradiometrikus esszé (IRMA), illetve időfelosztásos, erősített kriptátemisszió (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission - TRACE) technikákkal lehetséges (**2. táblázat**). Koncentrációja a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően kizárólag a CisBio cég által fejlesztett, kettős, monoklonális antitestet használó reagensekkel mérhető pontosan (12, 15-18). A CgA a neuroendokrin daganatok egyik leggyakoribb szekréciós terméke, normál tartománya: 19,4 – 98,1 ng/mL, mely tumorokban akár 200x-osára emelkedhet, ezért szérumszintje informatív diagnosztikai marker a diagnózis megerősítésére, valamint a kezelés hatékonyságának nyomon követésére (19-24). A legmagasabb szérum CgA szinteket a vékonybél karcinoid tumorai és a hasnyálmirigy szigetsejtjeinek karcinómái esetében regisztrálták (12, 25, 26). Rutin diagnosztikai alkalmazásának, a legfrissebb vizsgálatok alapján számos korlátja lehet: 1.) CgA-t nem minden neuroendokrin tumor termel, 2.) egyéb tumor típusoknál is előfordulhat fokozott CgA termelés, 3.) benignus kórállapotokban (mint pl. az atrófiás gasztritisz, a szívelégtelenség vagy a veseelégtelenség), illetve 4.) savszekréció-gátló terápia alkalmazásának hatására is megemelkedhet a CgA szérumszintje (27).

1.1.1. A kromogranin A és néhány hasítási termékének felfedezése

A kromogranin elnevezés 1967-ben született. *Blashko és mtsai.* (28) szarvasmarha mellékvesevelő chromaffin sejtjeinek szekréciós granulumaiból szolubilis fehérjéket izoláltak, melyeket kromograninoknak neveztek el. A felfedezett fehérjék fő komponense a „kromogranin A” nevet kapta (2, 14, 28).

Az emlősök hormonálisan aktív fehérjeinek közel felére jellemző, hogy C-terminális végükön egy alfa-amid struktúrát tartalmaznak. Ennek az alfa-amid struktúrának a

2. táblázat: A kromogranin A kimutatására alkalmas diagnosztikai módszerek. A neuroendokrin tumorok rutin diagnosztikája során vérmintából leggyakrabban RIA és ELISA, szövetmintákból pedig immunhisztokémiai módszerekkel történik a meghatározás (12). Forrás: (29).

Módszer	Minta típusa	Megjegyzés
Radioimmuneszé (RIA), immunradiometrikus esszé (IRMA) (15, 16), és enzimhez kapcsolt immunszorbens esszé (ELISA) (18, 30)	Szérum Plazma	A plazmakoncentrációk jellemzően magasabbak (31, 32).
Időfelosztásos, erősített kriptatemisszió (TRACE) (33, 34)	Szérum	Jelenleg csak tudományos kutatásokban alkalmazzák.
Immunhisztokémia (35)	Szövet	
Nátrium-dodecil-szulfát poliakrilamid- gélelektroforézis (SDS-PAGE) és immunoblottolás (Western Blot) (17)	Nyál	Jelenleg csak tudományos kutatásokban alkalmazzák.

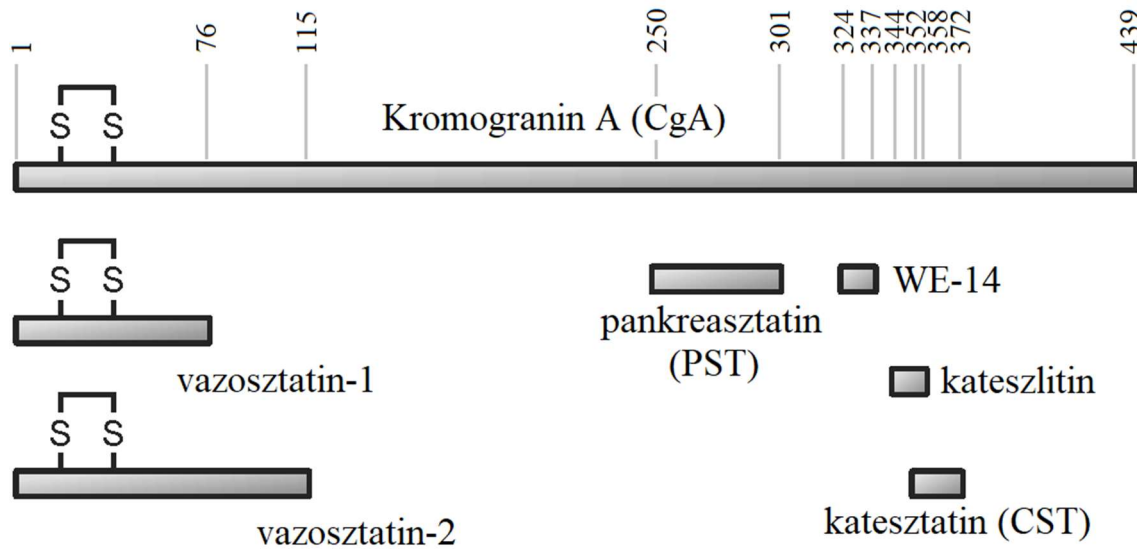
felismerésére dolgozták ki azt a vékonyréteg kromatográfián alapuló módszert, mely során a feldolgozott szövetmintából enzimes kezelés hatására csak azok a fehérjék szabadulnak fel és kötődnek meg a vékonyréteg kromatográfia álló fázisán, amelyek az alfa-amid struktúrát tartalmazzák. A módszer alkalmazásával számos fehérje izolálása vált lehetségessé, azonban a felfedezett fehérjék azonosításán kívül a legtöbb esetben azok funkciójáról nem tudtak információval szolgálni (36). 1986-ban sertés hasnyálmirigyből egy 49 aminosav hosszúságú, a glükóz-stimulálta inzulinszekréción gátló peptidet izoláltak, melyet pankreasztatinnak (PST) neveztek el. A peptid aminosavsorrendjének ismeretében még a felfedezés évében több közlemény is felvetette, hogy a PST jelentős hasonlóságot mutat a szarvasmarha CgA egyes szakaszaival. A kettő közötti kapcsolatot végül 1988-ban igazolták: meghatározták a sertés CgA teljes DNS szekvenciáját, ami magába foglalta a teljes hosszúságú PST szekvenciát is. Ez volt az első bizonyíték, hogy a CgA-ból hormonszerű peptid-hasítási termékek képződnek (36-38). A WE-14-t egy 60-éves férfi beteg vékonybél karcinoid tumorából eredő metasztatikus májsejtekből izolálták (39), elnevezésére a molekula hosszát (14 aminosav), illetve az N- és C-terminális végen található aminosavak egybetűs jelölését (W: triptofán, E:

glutaminsav) használták. A fehérjét izolálták később humán, szarvasmarha és az 1-es típusú cukorbetegség (T1DM) modellállata, a nem-obez cukorbeteg (NOD) egér hasnyálmirigy béta-sejtjeiben és a Lieberkühn-kripták palack-alakú endokrin sejtjeiben, továbbá sertés mellékvese kromaffin sejtekből (40-42).

Az 1980-as évek végén felmerült, hogy a CgA egy eddig ismeretlen hasítási terméke a kromaffin sejtek nikotin-stimulálta katekolamin szekrécióját képes gátolni, azonosítása azonban egészen 1997-ig nem volt lehetséges (43): A hasítási termék szignifikánsan több katekolamin gátlására képes, mint a nagymolekulasúlyú CgA. Hogy felismerjék, a CgA melyik doménje felelős a hatásért, szintetikus úton állítottak elő több kismolekulasúlyú CgA töredékeket. A végső molekulát, egy 20 aminosav hosszúságú terméket, funkciója alapján katesztatinnak (CST) nevezték el. *In vivo* kimutatásáról néhány évvel később számoltak be (44).

1.1.2. A kromogranin A biológiai jellemzői

A humán CgA-t kódoló gén (CHGA) a 14. kromoszóma q32.12 lókuszán található, 12 kilobázis hosszúságú és 8 exonból áll (45-47). Hossza hasonló különböző emlősfajok között, a legrövidebb 430 aminosavból álló CgA fehérjével a sertések, míg a leghosszabb 445 aminosavból álló variánssal az egerek rendelkeznek (14, 48). Valamennyi gerinces fajban a CgA nagy számban tartalmaz glutaminsavat, aszparaginsavat és hidrofíl prolinszármazékokat (humánban: 21%, 4% és 10%), melyek savas (izoelektromos pontja: $pI = 4,5-5,0$), illetve hidrofíl tulajdonságait eredményezik (4, 9). Aminosav sorrendjében több helyen igazoltak oligoglutaminsavból álló szakaszokat, melyek a molekula harmadlagos szerkezetében játszhatnak fontos szerepet. A humán CgA négy ilyen szakaszt tartalmaz, 4 és 9 közötti ismétlődő glutaminsav szakaszokkal. Ezeken a szakaszokon a kialakuló negatív töltés miatt az alfa-hélix szerkezet kialakulása nem lehetséges, a molekulában emiatt ~60-65%-ában véletlenszerűen tekeredő (random coil) szerkezet alakul ki, és csak körülbelül 25%-ban alfa-hélix, illetve 10%-ban béta-redő (4, 49). A CgA fehérjén két darab N-terminális cisztein reziduum figyelhető meg, melyek a poszttranszlációs módosulásokat követően egy diszulfid hidat alkotnak (9, 48-51) (**1. ábra**).



1. ábra: A humán kromogranin A és hasítási termékének arányos, sematikus ábrázolása. N-terminális végén (bal oldal) diszulfid híd található. A hasítási termékek pontos mérete: vazosztatin-1 (CgA₁₋₇₆); vazosztatin-2 (CgA₁₋₁₁₅); pankreasztatin (PST, CgA₂₅₀₋₃₀₁); WE-14 (CgA₃₂₄₋₃₃₇), kateszlitin (CgA₃₄₄₋₃₅₈); katesztatin (CST, CgA₃₅₂₋₃₇₂). Forrás: (29).

A CHGA-n belül a hasítási termékek génszakaszai nem egységesen konzerváltak. A gén több konzervatív régiója megfeleltethető jól ismert savas, hidrofil, kalcium-kötő fehérjék, mint például a kalmodulin vagy a D-vitamin-függő kalcium-kötő fehérje kalcium-kötő doménjeivel (52-54). A WE-14 szekvencia az evolúció során konzervált, míg PST és CST homológ szekvenciák, az emlősökön kívül nem találhatóak meg más gerinces csoportokban, jelezve az előbbi ősi-, illetve az utóbbiak újabb, az emlősökre specifikus funkcióját (5). A CgA különféle szerkezeti elemeinek ezen evolúciós mintázata arra utal, hogy az intracelluláris sorting funkció lehet az eredeti funkciója, szemben a hasítási termékek extracelluláris szabályzó funkcióinak nagy részével.

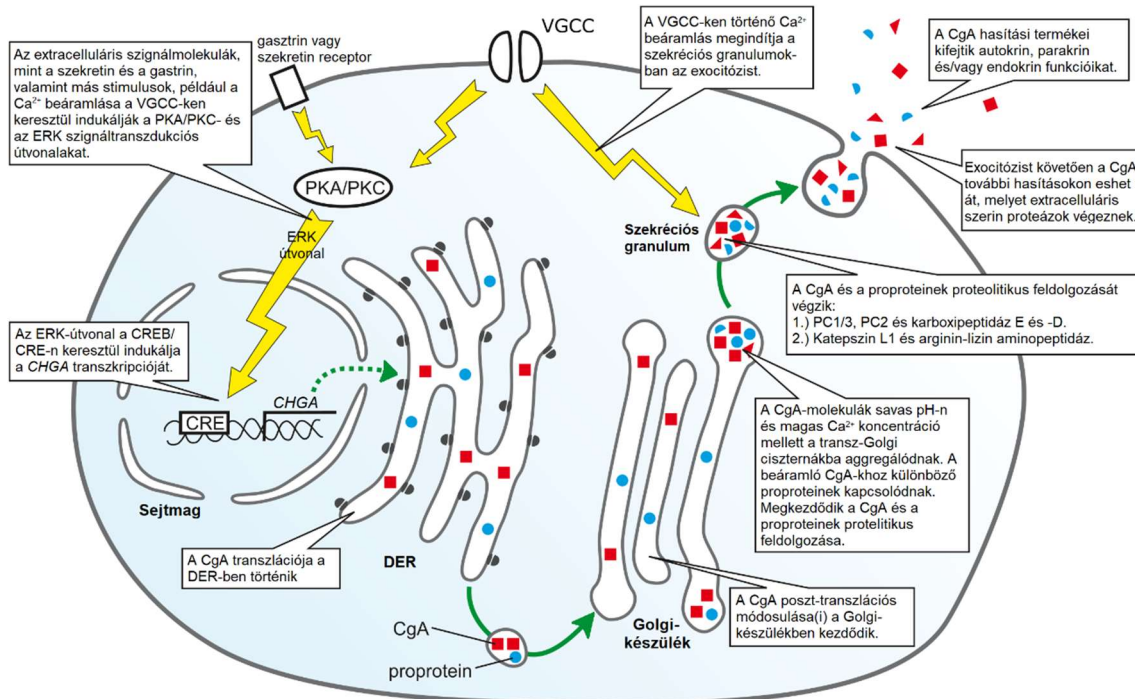
A CgA termelés humán szervezetben először a 6. és 8. embrionális héten észlelhető a mellékvesék primordiumainak kromaffin progenitor sejtjeiben, illetve a gasztrointesztinális rendszerben a gyomor, a proximális vékony-, a disztális vastag- és a végbél endokrin sejtjeiben (14, 55-57). Felnőttekben a mellékvese velőállományának kromaffin sejtjeiben, illetve a gyomor-bél traktusban található diffúz neuroendokrin rendszer szimpatikus idegrostjainak elektrondenz vezikulumaiban termelődik a legnagyobb mennyiségben. A CgA jelenléte kimutatható továbbá a gyomor gasztrin-termelő enterokromaffin és enterokromaffin-szerű (ECL) sejtjeiben, valamint a

hasnyálmirigy Langerhans-szigeteinek glukagon-termelő alfa- és inzulintermelő béta-sejtjeiben. CgA-termelő idegsejtek találhatóak a perifériás idegrendszer központi és egyéb részeiben, mint például az autonóm idegrendszer posztganglionáris idegsejtjeiben, illetve az agyalapi mirigy anterior részében található pajzsmirigy-stimuláló-, luteinizáló, folliculusstimuláló és növekedési hormont termelő endokrin sejtjeiben. A mellékpajzsmirigy kalcitonin-termelő C-sejtjei szintén expresszálnak CgA-t. Ezen felül a tüdő-, a lép-, a prosztatata- és a csecsemőmirigy neuroendokrin sejtjeiben, a pitvar és kamra szívműködősejtjeiben, a sebkeratinocitákban, a nyálmirigyek szerózus és duktális sejtjeiben, a germinális epiteliális sejtekben és a polimorfonukleáris neutrofil granulocytákban is megfigyeltek már CgA expressziót (4, 10, 11, 14, 58-61).

Számos extracelluláris jelátviteli molekula képes befolyásolni a CgA expresszióját: mind a szekretin, mind pedig a gasztrin CgA transzkripciót indukál (62, 63), ezzel szemben az agyalapi mirigyben az ösztadiol (64, 65), a vérben pedig a szomatosztatin gátolja a CgA termelődését. Utóbbi a CgA cirkadián ritmusát – reggel alacsonyabb, este pedig magasabb – is befolyásolja (66). A gasztrin és a szekretin receptorok elsősorban a gyomor-bél traktus és a hasnyálmirigy területén expresszálódnak, de a kromaffin sejtek is képesek reagálni a szekretinre. Az extracelluláris gasztrin és szekretin szignálokat a CgA promotor ciklikus adozin-monofoszfát szabályzóelemeihez (cyclic adenosine monophosphate (cAMP) responsive element) a proteinkinázok és az extracelluláris szignál-regulált kinázok szignál-transzdukciós útvonalai közvetítik (62, 63, 67, 68).

A CgA a durva felszínű endoplazmatikus retikulumban szintetizálódik, majd a Golgi apparátusba szállítódik, ezt követően pedig a transz-Golgi hálózatban az újonnan kialakuló szekréciós granulumokban halmozódik fel (69). A CgA nagy kapacitású és alacsony affinitású kalcium-kötő képességgel rendelkezik, melyet elsősorban a szekréciós granulumok érése és savasodása során a változó pH szabályoz. A H^+ - és Ca^{2+} -ionok növekvő koncentrációja a granulumban akár konformációs változásokat is képes okozni a fehérjében (70, 71). A Ca^{2+} képes fokozni a CgA membránokhoz való kapcsolódását is (72). Kalcium-kötő sajátossága miatt képes bizonyos peptidhormonok és neurotranszmitterek kapcsolódás útján történő szelektív megkötésére és a kapcsolt peptideket szekréciós granulumba irányítani (53, 73): A Golgi ciszternák kémhatása normál esetben semleges, azonban a bejutó H^+ -ionok a kémhatást a savas irányba tolják el. A transz-Golgiban kialakuló savas eltolódás a CgA, és az ahhoz kötődött fehérjék és

neurotranszmitterek szekréciónak granulumba történő aggregálódását okozza. Az aggregációt követően a szekréciónak granulum – benne a CgA-val és a hozzákötött peptidekkel, polipeptidekkel és fehérjékkel – bezáródik, majd leválik a Golgi apparátusról. A nem-CgA kapcsolt peptidek és fehérjék a leváló granulumba nem kerülnek bele (49, 70, 74-76) (2. ábra).



2. ábra: A kromogranin A génexpressziója, poszttranszlációs módosulása, szekréciónak intracelluláris funkciói. CgA: kromogranin A; *CHGA*: CgA gén; CRE: ciklikus adozin-monofoszfát válaszelem; CREB: ciklikus adozin-monofoszfát válaszelem-kötő fehérje; DER: durva felszínű endoplazmatikus retikulum; ERK: extracelluláris szignál-regulált kináz; PC1/3 és PC2: prohormon-konvertáz-1/3 és -2; PKA/PKC: proteinkináz A és -C; VGCC: feszültségfüggő Ca²⁺ csatorna. Forrás: (29).

A peptidek és fehérjék sortingjával egyidejűleg – szintén a transz-Golgi hálózatban és a szekréciónak granulumokban – a CgA további poszttranszlációs módosulásai is bekövetkezhetnek, melyben szerepet kaphatnak glikozilációs- (77), foszforilációs- (78), szulfatációs- (79), karboximetilációs- (80), pyroglutamilációs lépések (81), diszulfidkötések kialakulása, kétlépéses proteolitikus feldolgozás (82-84), illetve alfa-amidáció (36, 85, 86) is. A CgA hasítását és az azt követő alfa-amidáció számos eltérő funkciójú, biológiailag aktív peptidet eredményez (1. ábra, 3. táblázat). Humán

vizsgálatokban *in vivo* kimutathatóak voltak az alábbi hasítási termékek: a vazosztatin 1 és -2, a PST, a WE-14, a kateszlitin és a CST (12, 13, 76).

3. táblázat: A kromogranin A (CgA) hasítási termékeinek funkciói.

CgA szakasz	Faj, amelyben izolálták	Fragmentum neve	Funkció
CgA ₁₋₇₆	Humán	Vazosztatin 1	Gyulladáscsökkentő (87, 88), antimikrobiális (89), kardioprotektív, antiadrenerg (2),
CgA ₁₋₁₁₅	Humán	Vazosztatin 2	vaszkuláris permeabilitás gátló, endoteliális sejtproliferáció serkentő (90) hatások.
CgA ₁₋₁₂₈	Patkány Szarvasmarha	Béta-granin	Mellékpajzsmirigy-sejt szekréció gátlás (<i>in vitro</i>) (91).
CgA ₁₀₋₁₉	Humán	-	Diabetogén CD8 ⁺ T-sejt autoimmunitás (92).
CgA ₄₃₋₅₂	Egér	-	
CgA ₄₇₋₆₆	- ¹	Kromofungin	Antimikrobiális hatás (93, 94).
CgA ₇₉₋₁₁₃	Szarvasmarha	Vasoconstriction-inhibiting factor (VIF)	Angiotensin II vazokonstruktív hatásának modulációja (95), magasvérnyomás-szabályozó hatás (95).
CgA ₁₂₄₋₁₄₃	- ¹	Kromosztatin	A kromaffin sejtek szekréciójának gátlása (96).
CgA ₁₇₃₋₁₉₄	Szarvasmarha	Kromacin	Antibakteriális hatás (97).
CgA ₂₅₀₋₃₀₁	Humán Egér Sertés	Pankreasztatin	Cukor-, zsír- és fehérje anyagcserét szabályozó hatások (6, 36, 37, 98-110)
CgA ₃₂₄₋₃₃₇	Humán Egér	WE-14	Diabetogén CD4 ⁺ T-sejt autoimmunitás (40, 111-113).
CgA ₃₄₄₋₃₅₈	Humán Szarvasmarha	Kateszlitin	Antibakteriális hatás (114, 115), veleszületett immunitás (116).

¹ Szintetikus peptidek

3. táblázat (folyt.): A kromogranin A (CgA) hasítási termékeinek funkciói.

CgA szakasz	Faj, amelyben izolálták	Fragmentum neve	Funkció
CgA ₃₅₂₋₃₇₂	Humán Egér Szarvasmarha	Katesztatin	Kardiovaszkuláris (104, 117-120), szénhidrátanyagcsere (121, 122), katekolamin anyagcsere (104, 123), antioxidáns (124) és antimikrobiális hatások (116).
CgA ₃₅₇₋₄₂₈	Sertés	Parasztatin	Mellékpajzsmirigy-sejt szekréció gátlása (<i>in vitro</i>) (125, 126).
CgA ₃₆₇₋₃₉₁	Szarvasmarha	GE-25	Ismeretlen hatás (127, 128).
CgA ₄₁₇₋₄₄₂	Egér Patkány	Szerpinin	Béta-adrenerg-szerű kardiális modulátor hatás (129, 130).

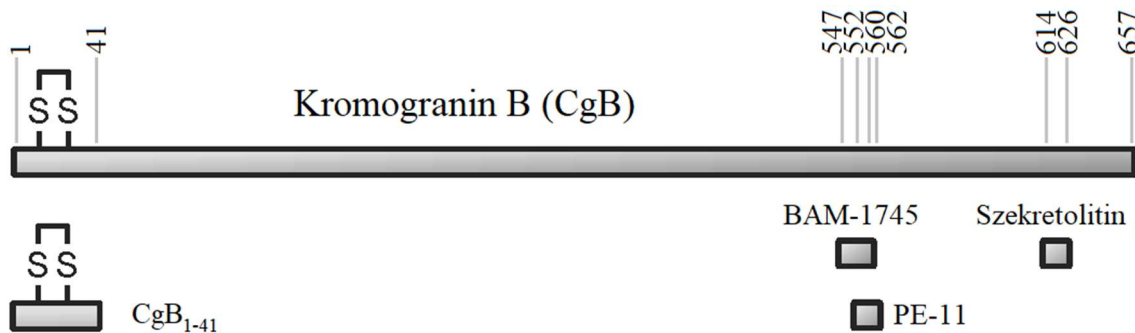
A prohormon-konvertáz-1/3 és -2 (PC1/3 és PC2) a szekréciót megelőzően a proteolitikus feldolgozás első lépéséért felelősek (82) még a Golgi-készülékben. A prohormon-konvertázok intracelluláris, kalcium-aktivált szerin-endoproteázok, savas kémhatású optimummal, melyek minden endokrin és neuroendokrin sejtben, illetve számos idegsejtben expresszálódnak (131). A CgA mellett szintén a PC1/3 és a PC2 végzi a proinzulin, a proglukagon és a proopiomelanokortin (a melanokortinok prekursor fehérjéje) feldolgozását is. A katepszin L1 egy lizoszomális cisztein-endoproteáz, melynek az intracelluláris protein katabolizmusban van fontos szerepe. *In vivo* a katepszin L1 a CgA-val együttesen kolokalizálódik az elsődleges kromaffin sejtek szekréciós granulumaiban, ahol is a CgA, mint szubsztrát szolgálhat. Utóbbit *in vitro* kísérletekkel is igazolták (83). A PC1/3 és PC2 a C-terminális-, a katepszin L1 pedig az N-terminális végén hasítja el a CgA-t. A proteolitikus feldolgozás második lépéseként a karboxipeptidáz E és/vagy D eltávolítja a C-terminális végen található bázikus aminosavmaradékokat, míg arginin-lizin aminopeptidáz az N-terminális végen végzi el ugyanezt (84). A proteolitikus feldolgozást követően a CgA hasítási termékek alfa-amidációját (mely a teljes biológiai aktivitásukhoz szükséges) a peptidilglicin alfa-amidáló monooxigenáz katalizálja, mely szintén az endokrin és neuroendokrin sejtek transz-Golgi hálózatában és szekréciós granulumaiban lokalizálódó enzim (132).

A kromaffin sejtekben a szekréciót megelőzően a CgA molekulák kb. 50%-a hasításon esik át (133), melyet további, extracelluláris feldolgozás is követhet. A kromaffin sejtek expresszálják a szerin-endoproteáz - plazmin rendszer különböző komponenseit is, melyek a kromaffin sejtek környezetében, extracellulárisan hasítják a CgA-t egy, a CST-vel átfedő bioaktív terméké például (134, 135). Igazolták továbbá, hogy a plazmin és a szerin-endoproteáz - trombin rendszer – a vérkoagulációs útvonalon betöltött funkcióik mellett – a véráramban is képesek hasítani a CgA-t (136) **(2. ábra)**.

A CgA hasítási termékek szövet- és sejtspecifikus eloszlását figyelték meg (137-139), azonban az intra- és extracelluláris hasítások közötti különbségekről egyelőre nem rendelkezünk elegendő információval. Például a hasnyálmirigy alfa- és béta-sejtjeiben immunreakciókkal igazolható volt több CgA hasítási termék jelenléte is, míg a delta- és PP-sejteknél csupán korlátozott immunreaktivitás mutatkozott (138).

1.2. Kromogranin B

A kromogranin B (CgB) a graninok között a legnagyobb méretű és legkevésbé savas kémhatású (izoelektromos pontja: $pI = 5,2$) fehérje. A CgA-val analóg módon a CgB-t is az ideg-, endokrin- és neuroendokrin sejtek széles köre termeli, azonban a CgA-tól eltérő koncentrációkban (14). Vizsgálatával lényegesen kevesebbet foglalkoztak, mint a CgA-val, körülbelül tizedannyi tanulmány jelent meg az elmúlt évtizedekben. A CgB és néhány hasítási terméke a **3. ábrán** látható.



3. ábra: A kromogranin B (CgB) és néhány hasítási termékének arányos, sematikus ábrázolása. N-terminális végén (bal oldal) diszulfid híd található. A hasítási termékek pontos mérete: CgB₁₋₄₁; BAM-1745 (CgB₅₄₇₋₅₆₀); PE-11 (CgB₅₅₂₋₅₆₂); szekretolitin (CgB₆₁₄₋₆₂₆).

Kimutatása szövetmintákból immunhisztokémiai és immunoblottolós technikákkal is lehetséges. Normál szérumszintje – ismételt a CgA-hoz hasonlóan – alacsony, nanomólos mennyiség (140). Vérből történő kimutatása jelenleg ELISA-val és kemilumineszcenciás immunoesszéval lehetséges, habár meghatározására korábban RIA technikát is alkalmaztak (140, 141). Neuroendokrin daganatokban a CgA-val összehangban szérumszintje jelentősen megnő (140, 142), azonban diagnosztikai alkalmazása a klinikai gyakorlatban eddig elenyésző (142). Fontos megjegyezni, hogy a szérumszintekre – az eddigi irodalmi adatok alapján – a savszekréció-gátlókkal történő kezelés nincs hatással, illetve kevésbé érzékeny a csökkent vesefunkcióra is, melyek a CgA mesterséges koncentrációemelkedését okozzák (142, 143). A savszekréció-gátló terápia alkalmazása gyakori, illetve a rosszabb vesefunkció sok multimorbid és/vagy tumoros betegre jellemző, emiatt felvetésre került a CgB alkalmazása a rutin diagnosztikában, az érintett betegpopulációkban (142).

1.2.1. A kromogranin B felfedezése

A CgA 1967-es felfedezését (28) követően a CgB-t több mint 15 évvel később, az 1980-as évek első felében azonosították patkány phaeochromocytoma- (144) és normál kromaffin sejtekből (145). Felfedezésekor egyidejűleg a szekretogranin II-t is azonosították, emiatt és a két fehérje közötti hasonlóságra tekintettel szekretogranin I-nek nevezték el először. Az addig felfedezett granin fehérjék egységesített nomenklatúrájára 1985-ben tettek javaslatot, ekkor kapta meg a ma is használatos nevét, a CgB-t (146).

1.2.2. A kromogranin B biológiai jellemzői

A humán CgB-t kódoló gént (*CHGB*) 14 kilobázis hosszúságú, 5 exon alkotja és a 20. kromoszóma p12.3 szakaszán helyezkedik el (147, 148). A *CHGB* génszekvenciája több szakaszon is teljes homológiát mutat a *CHGA*-val, több mint 40% szekvencia-azonosság igazolható, mely hasonlóság az emlősökön kívül további gerinces fajokra is jellemző (19, 147, 149). A fehérje szerkezete számos ponton megegyezik a CgA-val. A legszembevetőbb hasonlóság, hogy N-terminális végén egy diszulfid híd található. További hasonlóság, hogy a CgB is nagyrészt véletlenszerűen tekeredő (random coil) szerkezetű, és a CgB számos régiója is szintén megfeleltethető alacsony affinitású Ca^{2+} -kötő fehérjék doménjeinek (14, 150-153).

Termelésében testszerte számos ideg-, endokrin- és neuroendokrin sejtípus vesz részt. A különböző emlősfajokban a CgB termelés mértéke azonban akár jelentősen is eltérhet. Például míg szarvasmarhában a CgA a kromaffin sejtek által termelt legnagyobb mennyiségű granin, addig a humán és patkány kromaffin sejtekben a CgB termelése a jelentősebb (145, 150, 154, 155).

A CgA-hoz hasonlóan a CgB-nek is jelentős szerepe van a szekréciós granulumokba történő fehérje sorting-ban. A kromaffin sejtekben a fehérjén található N-terminális diszulfid hídnek jelentős szerep jut a szekréciós granulumba történő bejutáshoz: Kísérletes úton igazolták, hogy phaeochromocytoma sejtekben a CgB-vel fúzionáltatott, kénizotóppal (^{35}S) jelölt alfa-1-antitripszin a transz-Golgi hálózatban olyan membránszakaszokhoz tudott kötődni, melyekből a szekréciós granulumok később kialakulnak. Módosított alfa-1-antitripszin fehérjékkal, melyekre egy vagy két, a CgB-diszulfid hídját tartalmazó fehérjetöredéket fúzionáltattak, akár ötször erősebb kötődést is igazoltak a módosított molekulákban (153, 156). Patkány hipofízis tumorsejtekben

ugyanakkor a fenti mechanizmus nem volt igazolható, mely felveti a különböző endokrin és neuroendokrin sejttípusok szekréciónak granulumaiban más és más sorting mechanizmusok fennállását (1, 157, 158).

Az endokrin-, neuroendokrin- és idegsejtek számos peptidet és hormont kalcium-függő csatornákon keresztül választanak ki. A szekréciónak granulumok száma ezekben a sejtekben elérheti akár a 10.000-et is, melyekben nagy mennyiségű granin fehérje található, melyek a kalcium-ionok egy jelentős rezervoárját képezhetik (159, 160). A szekréciónak granulumok membránfelszínén az inozitol-1,4,5-triszfoszfát (IP₃)-mediálta kalcium-csatornák nagy számban helyezkednek el, melyeknek az intracelluláris Ca²⁺ koncentráció fenntartása mellett a kromograninokkal közösen fontos szerep jut a szekréciónak szabályozásában (161): Mind a CgA, mind pedig a CgB képes közvetlenül kapcsolódni az IP₃-receptorokhoz (IP₃R), így modulálva az IP₃R/Ca²⁺ csatornát, melyek így akár 10-40-szer is tovább tudnak átlagosan nyitva maradni. A szekréciónak granulumok kinyílását követően a savas kémhatás megszűnik, melynek hatására az összes CgA, illetve a CgB jelentős része is kikerül az extracelluláris térbe, ahol további proteolitikus módosulások is bekövetkezhetnek a fehérjéken (159, 160).

A CgB poszttranszlációs módosulásai közé tartozik az O-glikoziláció és a kétbázisú lizin-arginin, illetve a monobázisú arginin szakaszokon történő hasítások (1, 162). A molekulán összesen tizennyolc potenciális hasítási helyet azonosítottak (152). Az N-terminális véget, így a diszulfid hidat is tartalmazó CgB₁₋₄₁ hasítási termékéről parathormon-gátló hatást igazoltak (163). Az antibakteriális hatású szekretolitin (CgB₆₁₄₋₆₂₆) a CgB₁₋₄₁ mellett az egyedüli CgB hasítási termék, melynek pontos biológiai funkciója ismert (7, 164). A C-terminális oldalról lehasadó BAM-1745 (szarvasmarha CgB₅₄₇₋₅₆₀) (165) és PE-11 (patkány CgB₅₅₂₋₅₆₂) (166) funkciója eddig még tisztázatlan. Utóbbi jelenlétét, változó koncentrációkban humán agyszövetekben is igazolni lehetett (167). Továbbá, phaeochromocytoma sejtekből igazoltak egy 43kDa méretű, a CgB N-terminális részeivel homológ peptidet (168), melynek termelése az idegi növekedési faktor jelenlétében több, mint kétszeresére emelkedik (**4. táblázat**), míg mitogén aktivált proteinkináz kináz-gátlóval csökkenthető.

4. táblázat: A kromogranin B (CgB) hasítási termékeinek funkciói.

CgB szakasz	Faj, amelyben izolálták	Fragmentum neve	Funkció
CgB ₁₋₄₁	Humán	–	Parathormon termelésének gátlása (163)
CgB ₅₄₇₋₅₆₀	Humán	BAM-1745	Ismeretlen (165, 169)
	Szarvasmarha		
	Patkány		
CgB ₅₅₂₋₅₆₂	Egér	PE-11	Alzheimer-betegségben csökkent termelése igazolt a hippocampusban (170)
	Humán		
	Patkány		
CgB ₆₁₄₋₆₂₆	Egér	Szekretolitin	Antimikrobiális hatás (7) Kardiopulmonáris-bypass műtétek alatt megnövekedett termelés (171)
	Humán		
–	Szarvasmarha	43 kDa méretű CgB-fragmentum	Phaeochromocytoma sejtben, az idegi növekedési faktor hatására termelése 3x-ra nő (168)
	Patkány		

1.3. A kromograninok kapcsolata a cukorbetegséggel

1.3.1. A cukorbetegségről röviden

A diabetes mellitus (cukorbetegség vagy cukorbeteg) olyan anyagcsere-betegség, melynek középpontjában a szénhidrát-anyagcsere zavara áll, de következményesen érinti a zsír-, illetve a fehérje anyagcserét is. Alapvető oka az inzulin teljes vagy részleges hiánya, illetve az inzulinhatás elmaradása (172-174). Korunk egyik leggyakoribb betegsége, 2019-es becslések alapján a világ népességének 9-10%-ánál fordul elő (175). A cukorbetegség csak látszólag egységes kórkép, számos típusa és besorolása ismert (173, 176, 177): 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM); 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM); terhességi, azaz gestációs diabetes mellitus (GDM); illetve egyéb speciális formák, mint például a genetikai rendellenességek, mint a monogénes diabetes, azaz MODY formák, endokrinopátiák, az exokrin hasnyálmirigy betegségei és a gyógyszer- vagy vegyi anyag indukálta cukorbetegség (177-183). A három leggyakoribb forma néhány tulajdonsága az **5. táblázatban** olvasható.

A cukorbetegség kórisméjét a klinikai tünetek keltette gyanú alapján, illetve szűrővizsgálat során a vércukor-meghatározás eredménye biztosítja. A betegség diagnosztizálásához vénás plazmát használnak, és minden esetben laboratóriumi módszerrel határozzák meg a vércukorszintet. A betegség megállapításához egyaránt használható a nap bármely szakában vett (random) vércukorérték ($\geq 11,1$ mmol/l), az éhomi vércukorszint ($\geq 7,0$ mmol/l), vagy az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) során 75 g glükóz elfogyasztását követően két óra elteltével levett vér glükóz-szintje ($\geq 11,1$ mmol/l) (172, 173).

1.3.1.1. A cukorbetegség epidemiológiája

A cukorbetegség előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat. 2019-es becslések alapján a világon mintegy 460-470 millió cukorbeteg személy él, közülük a T1DM beteg kevesebb, mint 10% (175). Európában mintegy 6-7 millió ember szenved T1DM-ben (175, 184). Földrajzi eloszlását tekintve az északi féltekén a betegség jóval elterjedtebb. Mind a T1DM-ben, mind pedig a T2DM-ben az incidencia növekvő tendenciája ismert, míg az első esetben világszerte az előfordulási gyakoriság ~3-4%-os emelkedését figyelték meg évente (185), addig a manifeszt T2DM kialakulásának jelentős növekedése

5. táblázat: Az 1-es típusú, a 2-es típusú és a terhességi cukorbetegség összehasonlítása.

	1-es típusú diabetes mellitus	2-es típusú diabetes mellitus	Terhességi diabetes mellitus
Prevalencia	A cukorbetegek ~10%-a	A cukorbetegek ~90%-a	A terhességek ~13%-a
Jellemző felismerési életkor	Fiatal betegek	Időskor	A terhesség 2. trimeszterében
Kialakulás (sebesség, kezdet)	Gyors, akut kialakulás	Lassú, sokszor szövődménnyel egy időben	Rutin terhesgondozás során
Túlsúly	Általában nincs	Gyakori	Gyakori
Inzulinválasz	Inzulinhiány	Inzulinrezisztencia	Általában inzulinrezisztencia
Családi érintettség	Ritkább	Diabetes a családban	2-es típusú cukorbeteg rokon
Patomechanizmus	Autoimmun béta-sejt pusztulás	Inzulinrezisztencia és a béta-sejtek kimerülése	Inzulinrezisztencia a placenta hormonális hatásai miatt
Kezelés	Inzulin	- Korai: diéta és életmódváltás - Előrehaladottabb állapotban: orális antidiabetikumok és/vagy inzulin	- Diéta és testmozgás - Ha a fenti nem elégséges, inzulin
Leggyakoribb szövődmények és társbetegségek	Különböző autoimmun betegségek és mentális zavarok (186)	Túlsúly, diszlipidémia, kardiovaszkuláris események, magas vérnyomás, mikro- és makrovaszkuláris szövődmények	Anyai: magas vérnyomás és pre-eclampsia Magzati: váll-elakadás, halvaszületés, hipoglikémia, magas születési súly

főként a fejlődő országokra jellemző (187). Becslések alapján 2030-ra a cukorbetegek száma elérheti az 578 millió főt, 2045-re pedig akár a 700 milliót is (175). T1DM-ben a növekvő incidenciája oka – a kiváltó okhoz hasonlóan – kevésbé ismert, T2DM-ben viszont a helytelen táplálkozás, a mozgásszegény életmód hatására vezethető vissza az egyre magasabb esetszám. A fejlődő országokban a betegség incidenciájának kifejezett emelkedése figyelhető meg, főleg Ázsia délkeleti részén, Kínában és Indiában (188).

A klasszikusan gyermekkorban manifesztálódó T1DM mellett a gyermekek és fiatalok körében is egyre gyakoribb a T2DM és a prediabetes-es kórállapotok előfordulása. Az Egyesült Államokban a 12 és 19 év közötti gyermekek 16%-a érintett a prediabetes valamelyik formája által. Fontos kiemelni, hogy jelentős etnikumbeli különbségek mutatkoznak: a prediabetes előfordulása az őslakos indiánoknál a leggyakoribb (189, 190).

A diabetes mellitus hazai prevalenciája 10% feletti, a Központi Statisztikai Hivatal 2017-es adatai alapján több, mint 1300 cukorbeteg jut 10.000 lakosra. 55 és 64 éves életkor között minden ötödik, 65 éves életkor felett pedig majdnem minden harmadik magyarországi lakos cukorbeteg. 24 éves életkor alatt ~110.000 lakos volt regisztrált cukorbeteg (191). Gyorsabb kialakulása, illetve az életet veszélyeztető akut tünetei miatt – a T2DM-el szemben – a T1DM betegek számáról jóval pontosabb adatokkal rendelkezünk (192). Az Egészségügyi Minisztérium 2007-től a gyermekkori diabéteszt a bejelentendő betegségek körébe sorolta és a betegség előfordulását a Magyar Gyermekdiabetes Regiszterben rögzítik.

1.3.1.2. Az 1-es típusú diabetes mellitus

A T1DM kialakulásáért a hasnyálmirigy inzulintermelő béta-sejtjeinek autoimmun gyulladás okozta pusztulása felelős. A betegség jellemzően különböző autoantitest(ek) megjelenésével jellemezhető, ilyenek lehetnek például a szigetsejt-, glutaminsav-dekarboxiláz-, inzulin-, cink transzporter 8- és/vagy a szigetsejt antigén-2 ellenes autoantitestek. (174, 184, 193). Az 1-es típusú diabetes mellitusra az inzulint termelő béta-sejtek teljes pusztulása a jellemző, melynek következtében a betegnek az életben maradáshoz inzulin adása szükséges. Inzulin hiányában ketoacidotikus kóma, végül halál következik be. A kórkép klasszikus klinikai tünetei jellemzően 35 éves kor előtt jelentkeznek (174, 193).

Az 1-es típusú diabetes két alcsoportra osztható (173, 174, 176, 193, 194): autoimmun mechanizmusú (1A) és idiopathiás (1B). Az 1A típusú cukorbetegségben a béta-sejtek pusztulása a diabetogén (cukorbetegséget indukáló) T-sejtek által közvetített autoimmun reakció következménye. A folyamatot a Langerhans-szigetekben termelődő inzulin- (IA-2) és szigetsejt ellenes (ICA) autoantitestek jelzik, melyek egyike a betegség felismerésekor 85-90%-ban mutathatóak ki a betegekben. Az 1A forma gyakran társul egyéb autoimmun kórképekkel. Kifejezetten a felnőttkorra jellemző az 1A típusú cukorbetegség egy speciális formája, a látens felnőttkori autoimmun diabetes (LADA). A LADA progressziója lassabb, tünetei hónapok alatt alakulnak ki, ezért inkább a 2-es típusú diabetesre emlékeztet, attól a T1DM-re jellemző antitestek jelenlétének igazolásával különíthető el.

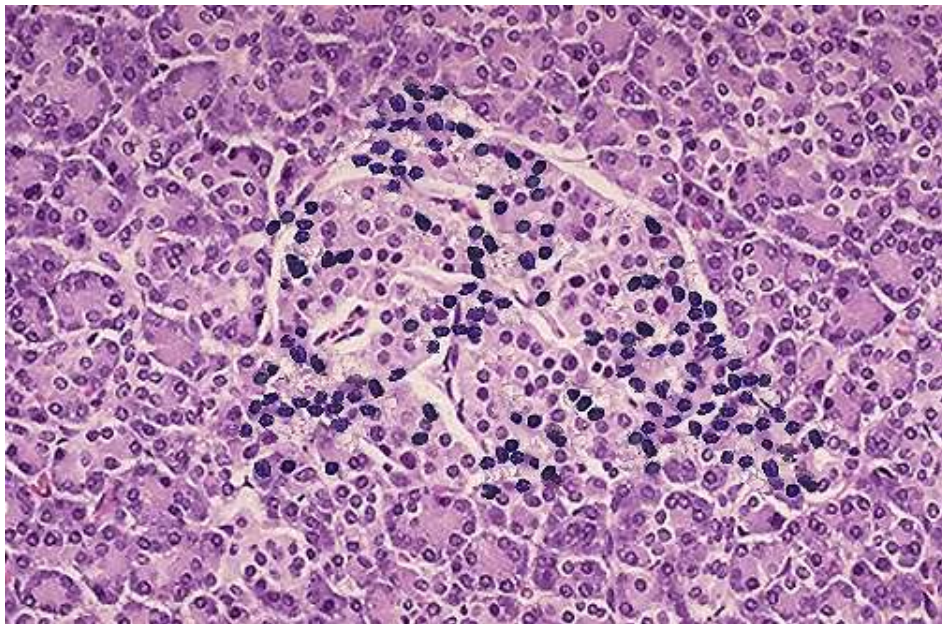
Az idiopathiás 1-es típusú diabetes (1B) esetén egyéb autoimmun folyamatra utaló jelek nem ismertek, a béta-sejt pusztulás kiváltó oka ezen formánál ma még nem ismert. Az 1B típusú cukorbetegség gyakrabban észlelhető ázsiai és afrikai származású betegeknél (174).

Az 1-es típusú diabetes mellitus patogenezeise

Jelenlegi ismereteink szerint mind környezeti tényezők, mind genetikai faktorok egyidejű megléte szükséges ahhoz, hogy adott egyénben a béta-sejtek pusztulásához vezetõ autoimmun folyamat induljon el. Az anyai hatás, a vírusos fertõzések és/vagy toxikus anyagok mint környezeti tényezõk játszhatnak szerepet a T1DM kialakulásában (194). Az iker- és családvizsgálatok alapján a genetikai faktorok szerepe a betegség kialakulásában 40-70% közöttire becsülhetõ (195). A T1DGC genetikai konzorcium (Type 1 Diabetes Genetics Consortium) eredményei alapján betegség kialakulásában a humán leukocyt-antigén (HLA) régió génjei a családi kockázat csaknem 50%-át képviselik. Hajlamosító tényezõnek tartjuk a HLA-DR3 és HLA-DR4, valamint a DQ8 és DQ2 allélok meglétét (174, 180, 193-195). A HLA gének mellett az inzulin génben fellelhetõ polimorfizmusoknak is komoly jelentõséget tulajdonítanak. Ha a génen rövidebb változó számú tandem ismétlések (VNTR) találhatóak, nagyobb eséllyel alakul ki a betegség, mint azoknál, akik hosszabb VNTR szakaszokat hordoznak (184).

A T1DM kialakulása során a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteiben található, az inzulin elválasztásáért felelõs béta-sejtek szelektív pusztulása mellett, a térben el nem különülõ

glukagont termelő alfa-, és a szomatosztatint termelő delta-sejtek az autoimmun folyamatban nem érintettek. Az immunmediált folyamatban részt vesznek szigetsejt-specifikus autoantigének, antigén-specifikus béta-sejt-pusztító, diabetogén T-sejt-klónok, melyek végső soron a szigetek gyulladását, az inzulitist okozzák (**4. ábra**). A T1DM kialakulása során a diabetogén T-sejt klónok jelenlétét humán és NOD egér szövetmintákban is izolálták. A szigetsejt-specifikus autoantigének és a diabetogén T-sejt klónok korai felismerése előrejelezheti a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek pusztulását (40, 180, 184, 196). A Langerhans-szigetek autoimmun pusztulását sokáig egyedül CD4⁺ T-sejt-mediálta, a II. osztályú fő hisztokompatibilitási komplex (MHC II) és T-sejt receptor interakciókon keresztül lejátszódó folyamatnak gondolták. Később azonban a citotoxikus CD8⁺ T-sejt klónok hatását is igazolták, melyek az MHC I-en keresztül fejtik ki hatásukat (197).



4. ábra: A Langerhans-szigetek mononukleáris sejtes infiltrációja kezdődő 1-es típusú cukorbetegségben. Forrás: <https://webpath.med.utah.edu/ENDOHTML/ENDO040.html>

1.3.1.3. A 2-es típusú diabetes mellitus

A cukorbetegség leggyakoribb formája a köznyelvben sokszor csak „időskori cukorbetegségnek” hívott T2DM, mely a cukorbetegek nagyobb hányadát, mintegy 90%-át teszi ki. A betegséget az inzulinválasztás és az inzulinhatás károsodása jellemzi, kialakulása feltehetően perifériás inzulinrezisztenciával, a béta-sejtek inzulin szekréciójának csökkenésével és a máj fokozott glükóz termelésével kezdődik. Típusos esetben klasszikus tünetek nélkül, elhízáshoz társulóan, 35 éves életkor felett alakul ki. Sokszor tünetmentes, a kórisme gyakran már csak a felismert szövődmények – szívizominfarktus, stroke, retinopathia, nephropathia stb. – kapcsán derül ki. Egyes rizikófaktorok jelenlétében, mint pl. az abdominális típusú elhízás, az idősebb életkor, vagy a metabolikus szindróma egyéb jellemző tüneteinek fennállásakor (magasvérnyomás, diszlipidémia és hiperlipidémia, megnövekedett derékkörfogat) gondolni kell a T2DM-re (174, 177, 198). A társbetegségek és szövődmények magas száma T2DM-ben jelentősen csökkenti a betegek várható élettartamát és rontja életminőségüket (175, 181, 199).

A 2-es típusú cukorbetegség patogenezeise

A T2DM egy multifaktoriális kórkép, kialakulásában szerepet játszanak különböző életmódbeli, epigenetikai és genetikai tényezők. Az elhízás, a fizikai aktivitás hiánya, a rossz minőségű és túlzott mennyiségű ételek fogyasztása mind hozzájárulnak a T2DM kialakulásához. A T2DM genetikai predisponáltságát öröklődési- és ikervizsgálatok is igazolták, a teljes genom asszociációs vizsgálatok számos génvariánst leírtak, melyek a T2DM kialakulásának nagyobb kockázatával járnak, és számos kandidáns gént azonosítottak, amelyekről bizonyított, hogy szerepük van a betegség kialakulásában (174, 181, 198, 200).

A betegség örökölhetősége, a különböző becslések alapján 25 és 80% közé tehető. Egypetjű ikertestvéreknél a konkordancia aránya – vagyis annak a valószínűsége, hogy ha az ikerpár egyik tagja beteg, akkor a másik is az lesz – körülbelül 70%, míg a kétpetjű ikreknél ugyanez csupán 20-30% közötti. A T2DM kialakulásának valószínűsége ~40%, ha az egyik szülőnél ismert a betegség, ha viszont mindkét szülőnél ismert a betegség, akkor a kialakulás valószínűsége körülbelül 70%-ra emelkedik. A T2DM örökölhetőségét támasztja alá továbbá az a megfigyelés is, hogy a betegség kialakulásának kockázata a

háromszorosára emelkedik, ha a vizsgált személy egyik szülője vagy testvére érintett T2DM-ben, ellentétben azzal, ha nem ismert elsőfokú cukorbeteg rokon. Abban az esetben, amikor mindkét szülő cukorbeteg, a betegség kialakulásának valószínűségének kockázata a hatszorosára emelkedik (198, 200). Fontos azonban megjegyezni, hogy a családokon belüli hasonló életmód, a szociális tanulás során kialakuló pszichés és szociális vonások, illetve a környezeti tényezők hasonlósága miatt az örökölhetőséget ezek az adatok csak kisebb mértékben támasztják alá.

Az egyre gyorsabb, modernebb és szélesebb körben elérhető genetikai módszereknek, illetve a teljes genom elemzéseknek köszönhetően ma már több, mint 100 genetikai variációt, egy pontos nukleotid-polimorfizmust (SNP) ismerünk, melyek a betegség genetikai markereként szolgálnak. Ezek nagyjából intronokban helyezkednek el. Ilyen például a TCF7L2, mely a legerősebb kapcsolatot mutatta a betegséggel, valamint további SNP-k, mint például az SLC30A8, FTO, CDKAL1, CDKN2A, CDKN2B, HHEX, IGF2BP2, GCKR stb. Az eddig azonosított SNP-k a becsült örökölhetőség csupán kis részét tudják magyarázni (~15%), mely miatt felvetették, hogy a betegség kialakításában további mechanizmusok, mint pl. epigenetikai hatások és gén-környezet interakciók is szerepet játszhatnak. Illetve további alternatív hipotézisként felvetették azt is, hogy a T2DM egy genetikailag nem egységes betegség, mint ahogy azt korábban gondoltuk (198-200).

A betegség kialakulásában rendkívül fontos szerep jut az inzulinrezisztenciának is, mely a perifériás glükóz felvevő szövetek, mint pl. az izom- és zsírszövetek, továbbá a májsejtek csökkent inzulin érzékenységet jelenti (174, 198, 201). Inzulinrezisztencia során, habár a szervezetben normál mennyiségű inzulin termelődik, a sejtekben csökkent inzulinválasz alakul ki. Egészségesekben az inzulin receptorhoz való kötődése az inzulin receptor tirozinkináz aktivációját és az inzulin receptor szubsztrátok foszforilálódását okozza, melyek intracelluláris szignálfehérjék aktivációján keresztül végső soron a 4-es típusú glükóz-transzporter (GLUT4) sejtmembránba történő transzlokációját segítik elő. A GLUT4 transzlokációját indukálja például a foszfatidilinozitol-3-kináz szignál-út vonal aktiválódása is, melynek károsodása ismert inzulinrezisztenciában (181, 198). T2DM-ben az inzulin receptor út vonal károsodása következtében alakul ki az emelkedett vércukorszint, illetve – a megfelelő visszacsatolás hiányában – a máj fokozott endogén glükóztermelése (kórosan magas glükoneogenezis és glikolízis). A perifériás sejtek

relatív glükózhánya miatt kialakult kóros hepatikus glükóztermelés mellett a keringésbe került zsírok koncentrációja is emelkedik, ami hiperlipidémia kialakulásához vezet. A hiperlipidémia tovább csökkenti a perifériás szövetek inzulinérzékenységét a betegség további progresszióját előidézve. Az inzulin hatásának csökkenését a béta-sejtek az inzulin túlprodukciónak, azaz hiperinzulinémiával próbálják kompenzálni. A hiperinzulinémia ellensúlyozhatja az inzulin inszenzitivitást, így akár évekig (közel) normális vércukorszinteket fenntartva. Ezen kompenzációs mechanizmusok a béta-sejtek kifáradását jelzik a prediabetes-es állapotok megjelenésével (174, 181, 198, 201, 202).

1.3.1.4. A terhességi (gestációs) diabetes mellitus

A terhesség során kialakuló emelkedett vércukorszint az összes terhesség körülbelül 15,8%-ánál (~20,4 millió szülés/év) jelentkezik. 2019-es adatok alapján a ~20,4 millió szülés 83,6%-a vezethető vissza a GDM-re, míg a fennmaradó 16,4%-ot a már korábban cukorbetegséggel vagy prediabetes-szel diagnosztizált nők alkotják, melyet „terhesség előtt fennálló diabetes mellitusnak / szénhidrát anyagcserezavarnak” nevezünk (175). Gyakori előfordulása miatt napjainkban a rutin terhesgondozás részét képezi a 24-28. terhességi héten elvégzett OGTT vizsgálat (172, 179, 203).

A GDM a cukorbetegség egy olyan formája, melyet a terhesség során észlelnek először, általában a második trimeszter alatt, a 20-28. hét között. Kialakulásának hátterében a placenta által termelt hormonok részleges inzulinblokkoló hatása áll, melyek így tulajdonképpen inzulinrezisztenciát okoznak. A „hagyományos” inzulinrezisztenciához hasonlóan a GDM-et is magasabb vércukorszint és enyhén megnövekedett inzulinszint jellemzi (204). Kialakulásáért – a T2DM-hez hasonlóan – számos olyan környezeti és genetikai tényezőt tartanak felelősnek, mint például az elhízás, kevés testmozgás, helytelen táplálkozás és az elsőfokú T2DM rokonság. A GDM a terhesség során mind az anyát, mind pedig a magzatot veszélyezteti; jelentősen növeli a preeclampsia és a halvaszületés esélyét, de emelkedett a magzati túlnövekedés (macrosomia), a születés alatti traumás sérülések, születést követően pedig alacsony vércukorszint is kialakulhat az újszülöttnél. A szülést követően a szénhidrát anyagcsere zavara jellemzően megszűnik, az élet későbbi szakaszában kialakuló T2DM rizikója azonban jelentősen megnő (175, 179, 204, 205).

1.3.1.5. A diabetes mellitus társbetegségei és szövődményei

A diabetes mellitusra jellemzőek a hosszabb-rövidebb fennállás során kialakuló gyorsan (akut) és lassan megjelenő (krónikus) társbetegségek, illetve szövődmények. A cukorbetegség szövődményei érintik mind a keringést és az immunológiai folyamatokat, amelyek egyéb specifikus szövetkárosodásokkal együtt jelentős életminőség-romláshoz, magasabb mortalitáshoz vezetnek (174). A leggyakrabban előforduló társbetegségeket, illetve szövődményeket a **6. táblázatban** foglaltuk össze.

6. táblázat: A diabetes mellitusban leggyakrabban előforduló társbetegségek és szövődmények (174, 206-209)

Szervrendszer	Szövődmények	Társbetegségek
Szív- és érrendszer	Angiopathia, stroke, miokardiális infarktus	Magasvérnyomás, atherosclerosis
Vese	Albuminuria, nephropathia	
Idegrendszer	Neuropathia	
Érzékszervek	Retinopathia	
Endokrin rendszer		APS-2, APS-3A, autoimmun thyreoiditis
Gasztrointesztinális rendszer	Gastropathia	Autoimmun gasztritisz, lisztérzékenység, Chron betegség

A cukorbetegség immunszupprimált állapotnak tekinthető, aminek következtében az egészséges populációhoz képest gyakoribbak a bőrön át terjedő infekciók. A magas vércukorszint, különösen a ketontestek jelenlétével együtt, gátlólag hat a phagocytafunkcióra. A cukorbetegség szív-érrendszeri kockázata jelentősen magasabb a normális szénhidrát-anyagcserével rendelkező társaikénál. A vaszkuláris szövődmények (mikro-, és makroangiopathia) kialakulásában az endothel szerepe tűnik elsődlegesnek. A cukorbetegségben az endothelfüggő vasodilatatio elmaradása jelzi a mikrocirkuláció károsodását. Kardiális dekompenzáció a cukorbetegség között 33%-kal fordul elő gyakrabban az egészséges populációhoz viszonyítva. Kezdetben inkább a diasztolés funkció károsodik (174, 175, 193, 198, 207).

A mikroangiopathiás szövődmények közül a leggyakrabban érintett szervek a retina (retinopathia), a vese (nephropathia) és az idegek (neuropathia) (206). Kialakulásukat nagymértékben a nem-megfelelő glikémiás kontroll miatt kialakuló oxidatív stressz okozza. A retinopathia kialakulása során a retina és/vagy a plexus choroideus ereinek károsodása okozza a retinán (retinopathia) és/vagy a sárgafolton (maculopathia) kialakuló szöveti elváltozásokat, mely súlyos esetben látásvesztéssel is járhat. Kialakulása T1DM-ben gyakoribb, a betegek 40%-át, míg T2DM-ben a betegek harmadát érinti (174, 206). A diabetes-es nephropathia, mely a végstádiumú veseelégtelenség egyik vezető oka, gyakrabban fordul elő T2DM-ben, a cukorbetegség kialakulását követő 10 évben prevalenciája 25%. A kórfolyamat érintheti a vese glomerulusait (bazális membrán megvastagodása, hialinszerű anyag lerakódása, glomerulosclerosis) és tubulusait (vastagabb epithel-alaphártya, interstitialis fibrosis, tubulusatrophia) is egyaránt. A kialakult károsodások végső soron a capillaris lumen szűküléséhez, a filtrációs felület csökkenéséhez, veseelégtelenséghez vezetnek (174, 206).

A neuropathia talán a leggyakoribb diabetes-es szövődmény, egyes becslések szerint a cukorbeteg akár 50%-ában is diagnosztizálásra kerül. A kórfolyamat során az idegeket ellátó vérerek károsodása mellett az idegsejtek vezetési sebességének csökkenése is megfigyelhető. Megkülönböztetünk mono- és polyneuropathiás formákat (174, 206).

Az 1-es típusú diabetes súlyos akut szövődménye a diabetes-es ketoacidózis, illetve az ezt követő még súlyosabb állapot, a ketoacidotikus kóma. Mortalitása az inzulin felfedezése előtt 100% volt, mára a korszerű intenzív ellátásnak köszönhetően ez 4-8% közé csökkent. Nagyszámú obszervációs vizsgálat igazolta, hogy diabetes-es ketoacidózis T2DM-ben is előfordul (174, 175, 210-212), továbbá, a nátrium-glukóz kotranszporter 2 gátlók (SGLT-2i) terápiás alkalmazása során alacsonyabb vércukorszintek mellett is jelentkezhet (213).

1.3.2. A kromogranin A és a diabetes kapcsolata

Habár a cukorbetegség patomechanizmusának irodalma igen jelentős, számos, a diabetes kialakulása és progressziója során szerepet játszó molekula és a betegség kapcsolatának feltárása friss kutatási terület. (214). Ilyen például a CgA, és annak pankreasztatin és WE-14 elnevezésű hasítási polipeptid származékai is, melyek cukoranyagcserében, illetve a diabetes mellitus patomechanizmusában játszott szerepéről több, az elmúlt pár évben megjelent tanulmány számolt be.

1.3.2.1. A kromogranin A szerepe az 1-es típusú cukorbetegségben

A CgA a T1DM kialakulásában betöltött szerepére kiemelkedő fontosságú adattal szolgált, hogy a vad típusú NOD egerekhez képest, a CgA deficiens génkiütött (knock-out, KO) egerek (NOD.ChgA^{-/-}) populációjában a T1DM nem, vagy csak nagyon kis számban alakul ki, utalva a CgA kóroki szerepére a T1DM-ben. A 12 hónapos megfigyelést követően patológiai vizsgálatokkal felmérték az egereknél az inzulitisz, a hasnyálmirigy szigetsejtjeinek gyulladásának előfordulását. A NOD.ChgA^{-/-} egerekben inzulitisz csupán az állatok mintegy 20%-ban volt igazolható, míg a vad típusú egyedekben 100%-ban. Továbbá, a szigetsejtekbe szűrődött diabetogén CD4⁺ és CD8⁺ T-sejt klónok száma a NOD.ChgA^{-/-} populációban szignifikánsan alacsonyabb volt (215). Megjegyzendő, hogy a teljes *CHGA* gén kiütése végett a kutatóknak nem adódott lehetősége pontosabban vizsgálni, hogy a teljes CgA molekulának vagy valamelyik hasítási termékének van-e igazából szerepe a T1DM kialakulásában.

1.3.2.2. A kromogranin A hasítási termékeinek szerepe az 1-es típusú cukorbetegségben

A T1DM újonnan felfedezett autoantigénjei közül számos molekuláról kiderült, hogy a CgA hasítási terméke. Ilyen például a WE-14, melynek a CD4⁺ T-sejt klónokat aktiváló hatását *in vitro* és *in vivo* kísérletek során is leírták (40, 112). Míg további, kisméretű, N-terminális CgA-fragmentumoknak CD8⁺ autoimmunitását csupán *in vitro* igazolták (92). A WE-14-el szembeni autoimmunitás kialakulásának hátterében a CgA-antigén-specifikus T-sejtek, a thymus (csecsemőmirigy) fejlődése során kialakuló elégtelen kiszelektálódása állhat: Az embrionális thymus medulláris epithelium sejtjeiben a CgA-specifikus mRNS nem detektálható, és feltételezhetően ezen CgA-mRNS hiány következményes oka, hogy nem szelektálódnak ki kellő mennyiségben a CgA-specifikus

T-sejtek, mivel a thymus sejtjeiben nem termelődik elégséges mennyiségű CgA és ezáltal valamely hasítási terméke, melyek időben modulálhatnák a T-sejtek delécióját (40, 216). A CD4⁺ autoreaktív WE-14 szerkezetének elemzésekor megállapították, hogy a peptiden megtalálható antigén motívum ellenére hiányoznak róla azok az N-terminális aminosavak, amelyek elfoglalnák a NOD-egér-specifikus MHC II antigének I-A^{g7} p1 és p4 közötti peptidkötő helyeit. Utóbbiak rendszerint szükségesek a stabil MHC II kötéshez. Ezek alapján a WE-14 C-terminálisa feltételezhetően aspecifikus kölcsönhatást alakít ki az I-A^{g7} egy olyan kötőhelyén, mely kívül esik a szokásos peptidkötő zseben (40). NOD egerekben a hasnyálmirigy béta-sejtjein kívül egyéb gasztro-entero-pankreatikus szövetekben a CgA indukálta CD4⁺ autoimmun folyamatok nem igazolhatóak (41). Hogy a béta-sejteken kívül más szövetekben miért nem figyelhető meg autoimmun reakció, az jelenlegi ismereteink szerint még nem tisztázott, bár több hipotézis is napvilágot látott (40): 1.) A szelektív autoimmunitást a béta-sejtekben és az egyéb szigetsejt típusokban; vagy a szigetsejtekben és az egyéb CgA-t termelő sejtekben lezajló CgA-hasítási folyamatok közötti különbségek okozzák. 2.) A WE-14 csak azután funkcionálhat autoantigénként, ha a CgA hasnyálmirigy-specifikus poszttranszlációs módosulásokon esik át, melyek eltérnek a fehérje általános proteolitikus feldolgozásától (40).

Szöveti transzglutamináz enzimmel (TGáz) történő *in vitro* kezeléssel (111, 112), illetve N-terminális addíciós módosításokkal (113) a WE-14 peptid antigén aktivitása jelentősen növelhető. A TGáz a különböző fehérjékben a glutamin glutaminsavvá történő lebontását (dezamidálás), illetve a glutamin és lizin aminosav-oldalláncok közötti izopeptid kötések kialakítását (keresztkötések átalakítása) katalizálja (217). A TGáz a WE-14 gyenge antigén hatását a CgA-reaktív- és I-A^{g7}-korlátozott CD4⁺ T-sejtekkel szemben jelentősen felerősíti (111). A WE-14 esetében a magasabb antigenitást a keresztkötések átalakítása okozza, a dezamidáció nem okoz változást az antigenitás erősségében (218). Szemben az egészséges kontroll személyekkel, frissen diagnosztizált T1DM betegek fehérvérsejtjeinek a WE-14-el szembeni emelkedett autoreaktivitása figyelhető meg, mely TGáz *in vitro* hozzáadásával tovább fokozható. Hogy a WE-14 TGáz általi módosítása a hasnyálmirigy béta-sejtjeiben *in vivo* milyen gyakran következhet be, jelenleg nem ismert, azonban feltételezhető, hogy a megnövekedett immunválasz a rendellenes poszttranszlációs folyamatok miatt szintén kialakulhat (112).

Az arginin-leucin-glicin-leucin (RLGL-) aminosav szakasszal *in vitro* meghosszabbított RLGL-WE-14 molekula igen alacsony koncentrációban is képes reakcióba lépni különböző, eltérő T-sejt receptor struktúrájú NOD egér hybridoma sejtvonalakkal. Az RLGL-WE-14 kialakításában jelentős szerep jut a reverz proteolízisnek és/vagy a transzpeptidációs mechanizmusoknak, melyek a teljes CgA-ról történő, a prohormon-konvertázok által katalizált hasításokat követően alakíthatják ki a módosított fehérjét (113).

NOD egerek diabetogén CD4⁺ T-sejt szubpopulációinak autoimmunitását mutatták ki az ún. hibrid inzulin peptidekkel (HIP) szemben, melyek a proinzulin peptidek és egyéb, a béta-sejtek szekréciónak granulumaiban termelődő fehérjék kapcsolódásával alakulnak ki (219). A betegség kialakulásának előrehaladtával a HIP-reaktív T-sejtek száma növekszik (220), továbbá a HIP-kel szembeni CD4⁺ autoimmun sejtek jelenlétét humán reziduális szigetsejtekben is igazolták (219). A HIP2.5 a proinzulin enzimátikus hasítása során képződő C-peptid egyik fragmentumából és a WE-14-ből kovalens-kötéssel alakul ki, mely a diabetogén T-sejt klónok közül a BDC2.5 szubpopulációt aktiválja (219). A BDC2.5 sejtek a HIP2.5-t akár 100x nagyobb affinitással képesek megkötni, mint a „csupasz” WE-14-t és/vagy a CgA₂₉₋₄₂ fragmentumot (221). Preaktivált BDC2.5 sejtek átvitelével és nanopartikulumba juttatott HIP2.5 kezeléssel a NOD egerek körülbelül 80%-ban több, mint 2 hónapig meggátolható volt a T1DM kialakulása, míg a kezeletlen egereknél a betegség az összes egyednél, legkésőbb 10 napon belül manifesztálódott (222). A HIP2.5-t az immunmodulátor hatású kalcitriollal (1,25-dihidroxi D₃ vitamin) liposzómába zárva az előző kísérlethez hasonló eredmény volt igazolható (223): A 4 hétig kezelt, fiatal, még prediabetes-es NOD egereknél a T1DM kialakulása körülbelül 6 hónappal kitolható volt. A kezelésen átesett egerek CD4⁺ T-sejtjeit kezeletlen NOD egerekbe átvéve a cukorbetegség kialakulása szintén késleltethető volt.

Humán asszociációs- (224-226) és humanizált NOD egerekkel végzett vizsgálatok alapján a humán HLA-A*0201 szerotípus jelenléte fontos tényező a T1DM kialakulásában (226). CgA-fragmentum indukálta CD8⁺ autoimmunitás volt igazolható HLA-A*0201 pozitív transzgenikus NOD egereknél, illetve 1 éven belül diagnosztizált HLA-A*0201 pozitív T1DM betegekben is. A CD8⁺ T-sejt klónok fokozott proliferációját és citotoxikus aktivitását a szintetikus humán CgA₁₀₋₁₉ és CgA₄₃₋₅₂, illetve a szintetikus rágszáló mCgA₁₀₋₁₉ és mCgA₄₃₋₅₂ fragmentumok váltották ki. A fent megfigyelt nem

voltak igazolhatóak egészséges kontroll személyeknél és HLA-A*0201 negatív cukorbetegknél (92). NOD egerek hasnyálmirigy nyirokcsomóiból vett minták vizsgálata alapján a HIP2.5/kalcitriol kezelés a diabetogén CD4⁺ T-sejt klónok mellett a CD8⁺-akat is szuppresszálja (223).

Fentieket összefoglalva, a különböző CgA hasítási termékekkel kapcsolatos megfigyelések alapján a WE-14 mind humán, mind pedig NOD egereken végzett vizsgálatok alapján fokozott antigenitást mutat T1DM-ben, egészségesekhez képest (40, 112). A WE-14 különböző módosulásai (112, 113, 219, 221-223) modellállatokban, illetve *in vitro* kísérletek során fokozzák az eredeti WE-14 peptid antigenitását, azonban a humán vizsgálatok hiánya miatt csak feltételezni lehet ezek fiziológiás jelenlétét. A CD8⁺ autoimmunitást mutató CgA-fragmentumokkal (92) kapcsolatban megjegyzendő, hogy természetes előfordulásukat eddig még nem lehetett *in vivo* igazolni, így ezek fiziológiás jelentősége még a módosított WE-14 peptidekénél is bizonytalanabb.

1.3.2.3. Kromogranin A 2-es típusú cukorbetegségben

Az eddigi irodalmi adatok alapján T2DM-ben a CgA szerepe kevésbé jelentős, mint T1DM-ben. Kontroll személyekhez képest, mind a nyálban (227, 228) mind a vérben (227) mért CgA szintek szignifikánsan magasabbak T2DM betegeknek, illetve a magasabb CgA koncentrációk gyakrabban voltak megfigyelhetőek rossz szénhidrátanyagcsere-helyzetű betegek esetében. Továbbá, a magasabb CgA szintek mellett mind a jól- és rosszul beállított cukoranyagcseréjű T2DM csoportban is szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a különböző fogászati szövödmények (227). A magasabb nyál- és szérum CgA szintek mellett csökkent nyáltermelést figyeltek meg. A *CHGA* két SNP-jét (rs9658635 és rs9658655) társították T2DM-ben a nyálmirigyek alulműködésével, illetve a nyálban mérhető magasabb CgA koncentrációkkal (229).

A *CHGA* génkiütött (CgA-KO) egerek normál tápanyagbevitel mellett elhízottak (123), glükóz beadását követően szignifikánsan magasabb glükóz-stimulált inzulinsekreciót mutatnak (99), magasvérnyomás betegség alakul ki és emelkedett katekolamin szintekkel rendelkeznek (123), illetve izomsejtjeikben inzulinrezisztencia igazolható (230). A CgA-KO egerek trigliceridszintje azonos mennyiségű zsírszövet mellett is alacsonyabb (231).

1.3.2.4. A pankreasztatin szerepe a szénhidrátanyagcserében, a gestációs- és a 2-es típusú cukorbetegségben

A CgA egyik legfontosabb hasítási terméke, a PST, a glükóz-homeosztázis és az inzulinszenzitivitás negatív regulátora. Az emelkedett vércukorszint (hiperglikémia) kialakulását részben elősegítheti a PST által közvetített inzulinszekréció-gátlás. A PST további hatásai, mint a máj glükózfelvételének csökkentése a primer hepatocytákban az inzulin stimulálta glikogenezis gátlásával, illetve adipocytákban, az inzulin stimulálta lipidszintézis csökkentése és a leptin expressziójának és szekréciójának szabályozása szintén emelik a vércukorszintet (36, 37, 102, 103). A hepato- és adipocytákban lejátszódó folyamatokban a G-fehérje aktivált foszfolipáz C β 3 izoformák mediátor szerepe a legnagyobb. Ezek az inozitol-triszfoszfát-, a protein kináz C, valamint a mitogén-aktivált protein-kináz jelátviteli útvonalak aktiválódása révén az intracelluláris Ca^{2+} ion koncentráció emelkedését okozzák a citoszolban (6, 98, 100, 101). A foszfolipáz C útvonal mellett a PST inzulingátlása a nitrogén-monoxid (NO) útvonalak aktiválásán keresztül is történhet. A NO képes gátolni az inzulin szekréciót (232), patkány hepatoma sejteken végzett *in vitro* kísérletek eredményei alapján a PST pedig fokozza a NO-termelését (99, 233).

A CgA-KO egerek euglikaemiás állapotát a máj emelkedett inzulinszenzitivitása tartja fenn (99). A foszfoenol-piruvát karboxikináz (PEPC) és a glükóz-6-foszfátáz (G6Páz) mRNS-ek szuppresszállásával az egerek vércukorszintje akár hipoglikémiás állapotig csökkenthető. Az egerek vércukorszintje a PST külső forrásból történő adminisztrációjával, még a PEPC és a G6Páz mRNS-ek hiányában is euglikaemiás állapotba állítható vissza. Hepatocytákban a PST körülbelül hatszoros transzkripció aktivációját indukálja a G6Páznak, mely egy proteinkináz C- és NO-szintetáz-függő folyamat, ami végső soron az inzulin szignalizációt gátolja.

Humán vizsgálatokban a PST jelentős szerepét igazolták a vércukor és az inzulin fiziológiás homeosztázisában. Kontroll személyekkel összehasonlítva T2DM-ben az éhgyomri PST szint nem különbözik. OGTT során a glükóz adását követően azonban T2DM-ben szignifikánsan emelkedik a posztprandiális PST koncentrációja (234). A hasnyálmirigy-sejtek által túltermelt PST hátterében a glükóz-indukálta inzulinszekréció-gátlás állhat (108). Obez T2DM betegek szérumban PST szintje szignifikánsan magasabb, mint a nem-cukorbeteg obez- és az egészséges kontroll személyeké. Két hónapos,

felügyelt, jelentős súlyvesztéssel járó fogyókúrát követően a PST különbségek nem változtak a csoportok között (235). Prediabetes-es tüneteket (hiperinzulínia vagy glükóztolerancia) mutató esszenciális magasvérnyomásban szenvedő betegek OGTT-t követő posztprandiális szérumban PST szintje, a T2DM-ben megfigyelthez hasonlóan, szignifikánsan magasabb (109). GDM-ben, az előzőekhez hasonlóan, közel másfélszer magasabb szérumban PST szinteket igazoltak, valamint egyes katekolaminok (epinefrin és norepinefrin) és a szérumban PST szintek közötti pozitív korreláció igazolódott (110).

A PST inhibitor peptide-8 (PSTi8) (236-239) sejtmodellek alapján képes csökkenteni a PST-indukálta inzulinrezisztenciát. A PSTi8 képes növelni a GLUT4 transzlokációját a sejtek felületére, így elősegítve a glükóz felvételét. Csökkenti továbbá a májsejtek glükóz kibocsátását, a lipid depozíciót, a dexametazon által kiváltott oxidatív stresszt, serkenti a májsejtekben az energiafelhasználást és fokozza az endoplazmatikus retikulum glükóz válasz proteinjének (GRP78) aktivitását. Streptozotocin-indukált cukorbeteg egerekben a PSTi8 kezelés csökkenti a lipogenezist, fokozza a zsírsav oxidációt és javítja a glükóz homeosztázist (fokozott glikogenezis és glikolízis, illetve csökkent glükoneogenezis), így csökkentve az inzulinrezisztencia hatásait. A PSTi8 inzulin szenzitivizáló hatása az egyik leggyakrabban alkalmazott orális antidiabetikum, a metformin hatásával egyenértékű. Fent bemutatott tulajdonságai alapján a PSTi8 az inzulinrezisztenciával és a cukorbetegséggel kapcsolatos gyógyszerkutatások egyik potenciális molekulája lehet (236-241).

1.3.2.5. A katesztatin feltételezett szerepe a szénhidrátanyagcsereben

A szénhidrátanyagcsere, illetve a cukorbetegség és a CST között csupán közvetett összefüggések állnak rendelkezésre. Egyes szerzők szerint a peptid hozzájárulhat a metabolikus szindróma, így a diabetes mellitus kialakulásához is. Jövőbeni alkalmazása felmerült az elhízás és a magasvérnyomás kezelésével kapcsolatban (242).

A CgA-KO egerek vérnyomása magas, csökken a baroreflex érzékenysége és fokozódik a katekolaminok szekréciója. A CST külső forrásból történő adása a katekolamin szintek és a baroreceptor funkciók normalizációját okozza (104). Az obez CgA-KO egerek (123) testsúlya, CST külső forrásból történő adminisztrációjával a vad-típusú egerekkel megegyező szintre csökkenthető (122).

Az elhízás-indukálta inzulinrezisztencia és a T2DM patomechanizmusában jelentős szerep jut a máj Kupffer-sejtjeinek és egyéb, a májszövetekben felhalmozódó makrofágok aktivációjának (243). CgA-KO egereket magas zsírtartalmú táplálékkal etetve elhízás, emelkedett szérum inzulin- és a vércukorszint indukálható. A külső forrásból történő CST kezelés normalizálja a májsejtek glükózanyagcseréjét és javítja az inzulinérzékenységet azáltal, hogy csökkenti a keringő- és a májban található lipidfrakcióikat, gyulladáscitokineket. Serkenti továbbá a Kupffer sejtekben és a májszöveteket infiltráló makrofágokban a gyulladáscsökkentő gének expresszióját, a gyulladás kiváltását elősegítő gének expresszióját pedig csökkenti. A CST-nek közvetlen gyulladásgátló hatásai is igazolhatóak: csökkenti a makrofágok májszövetbe történő bejutását és aktivációját (121).

Elhízott gyermekek és serdülők szignifikánsan alacsonyabb szérum CST szinttel rendelkeznek, mint a kontrollok. Az obez gyermekek között a metabolikus szindróma tüneteit mutató és/vagy fokozott kardiovaszkuláris rizikóval rendelkezők szérum CST szintje a legalacsonyabb (244).

1.3.3. A kromogranin B és a diabetes kapcsolata

Habár a CgB-vel kapcsolatosan pár száz közlemény érhető el a különböző tudományos adatbázisokban, a fehérje és a cukorbetegség kapcsolatáról igen kevés adat áll rendelkezésre. Az eddigi ismeretek alapján a CgB-nek jelentős szerep jut az inzulin fiziológiás szekréciójában (245-247), humán, cukorbetegekkel végzett vizsgálatok alapján pedig a CgB poszttranszlációs módosulásaiban, illetve szintézisében fordulnak elő eltérések (248, 249).

1.3.3.1. Kromogranin B szerepe az inzulinszekrécióban

Humán és rágsáló inzulinóma, illetve egészséges sejteken *in vitro* vizsgálva, az inzulin és a CgB kolokalizációja igazolható a transz-Golgi hálózatban, a szekréciós granulumokban azonban a két fehérje jelentős szegregációja figyelhető meg. Egyes inzulinóma sejtvonalakon a két fehérje együttes expressziójának az aránya kevesebb, mint a harmadára csökkent. A két fehérje különböző szekréciós granulumba helyeződésében szerepe lehet a kialakult granulumok eltérő szignalizációjának, ugyanis az ezekből történő szekréció eltérő stimulusok hatására következhet csak be (246).

In vivo, a *CHGB* génkiütött (CgB-KO) egerek szigetsejtjeiben az inzulin-, a glukagon- és a szomatosztatin glükóz-stimulált szekréciója lecsökken, mellyel párhuzamosan valamelyest károsodik a vese glükóz clearance-e és lecsökken a keringésbe kerülő inzulin mennyisége. Az CgB-KO egerek inzulinszenzitivitása nem tér el a vad típusú egerektől (247). A CgB hiányában a proinzulin feldolgozása lelassul: a proinzulint tartalmazó granulumok denzitása megváltozik, emiatt a proinzulint tartalmazó szekréciós granulumok leválása a transz-Golgi hálózatról jelentősen lelassul, ez pedig végső soron jelentősen késlelteti e granulumok plazmamembránhoz történő transzlokációját. Habár a sejtfelszíni receptorok működése nem tér el a vad típusú egerektől, a granulumok patológiás működése miatt a CgB-KO egerekben a glükóz-stimulált inzulinszekréció kezdeti, gyors fázisa gyakorlatilag elmarad, melyet a megnövekedett bázisinzulintermelés kompenzál. Továbbá, a vad típusú egerekhez képest kétszeres mennyiségű proinzulin termelés figyelhető meg a génkiütött egereknél (245, 247). A fent bemutatott eredmények alapján a CgB jelenléte elengedhetetlen a fiziológiás inzulin szekréció kialakulásához, a génkiütött állatoknál kialakultakhoz hasonló tüneteket, mint például az emelkedett

bázisinzulin, a gyors hatású inzulin termelésének károsodása és a glükóz clearance károsodása, T2DM-ben figyeltek meg korábban (247).

1.3.3.2. Humán vizsgálatok eredményei

A CgB és a humán cukorbetegség közötti kapcsolatról igen limitált számú ismerettel rendelkezünk, csupán összesen két vizsgálat ismert az irodalomból jelen dolgozat elkészültéig. Az egyik vizsgálatban rtPCR (reverz transzkripció polimeráz lánreakció) technika segítségével hasonlították össze T2DM és nem-T2DM vizsgálati alanyok Langerhans-szigeteiben a génexpressziós szintek eltéréseit. Megfigyeléseik alapján a *CHGB*-ről történő fehérje-expresszió alacsonyabb T2DM-ben (248).

A másik humán vizsgálat során diabetes-es retinopathia és egyéb, nem a cukorbetegséghez köthető szemészeti betegség miatt üvegtest műtéten átesett vizsgálati személyek üvegtest-folyadékában elemezték a különböző graninok (CgA, CgB és szekretogranin II) és fragmentumaik előfordulását. Diabetes-es retinopathiában a kisméretű granin-fragmentumok jelenlétét nem tudták igazolni, míg a nem-cukorbeteg mintákban jellemzően a nagyméretű fragmentumok hiányoztak (249). Több, kisméretű granin-fragmentumról is ismert, hogy gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik (2), ennek ismeretében a szerzők felvetették annak a lehetőségét, hogy a diabetes-es retinopathia patomechanizmusában szerepe lehet a kisméretű granin-fragmentumok hiányának. Elméletük szerint a folyamat hátterében a graninok poszttranszlációs hasítási termékeinek feldolgozása során bekövetkező, valamilyen diabetes-specifikus változás/károsodás állhat, ami végső soron az antiangiogénikus egyensúlyt fenntartó peptidok mennyiségének lecsökkenését okozza (249).

2. Célkitűzések

Irodalmi adatok alapján a kromogranin A és B, illetve a hasítási peptid termékeik számos ponton kapcsolódnak a szénhidrátanyagcseréhez, ezzel egyetemben a cukorbetegséghez is. Modellkísérletek alapján számos összefüggés vált ismertté az elmúlt évtizedben, azonban klinikai vizsgálatot csak rendkívül kevés esetben végeztek.

Jelen vizsgálataink során célunk volt:

- 1) A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika (korábban Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika), Anyagcsere Ambulanciáján kezelt 1-es típusú cukorbeteg személyekben
 - a) Meghatározni a szérumban a CgA szinteket.
 - b) Megvizsgálni, hogy a szérumban a CgA szintek mutatnak-e összefüggést egyéb, a rutin diabetes kezelése során vizsgált rutin paraméterekkel, mint amilyenek például a HbA_{1c}, a vérkép vagy a koleszterinszintek.
 - c) Elemezni, hogy igazolható-e összefüggés a szérumban a CgA szintek és a különböző diabetes-es társbetegségek között.
 - d) Követéses vizsgálat során megfigyelni, hogy változnak-e 1-es típusú cukorbetegségben a szérumban a CgA szintek a diabetes fennállási idejének előrehaladtával?
 - e) Magas CgA szintek fennállása esetén kiegészítő vizsgálatok elvégzése, az oki háttér felderítése céljából.

- 2) A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika (korábban Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika), Anyagcsere Ambulanciáján kezelt 2-es típusú cukorbetegségben
 - a) Meghatározni a szérumban a CgA szinteket.
 - b) Megvizsgálni, hogy kimutatható-e bármilyen összefüggés a szérumban a CgA szintek és a különböző laboratóriumi értékek, illetve az anamnesztikus adatok között?

- 3) Egészséges kontroll személyekben
 - a) Meghatározni a szérumbéta (CgB) szinteket.
 - b) Meghatározni, hogy a szérumbéta (CgB) szintek és a különböző laboratóriumi és anamnesztikus paraméterek közötti összefüggéseket.

- 4) 1-es és 2-es típusú cukorbeteg személyekben
 - a) Összehasonlítani a szérumbéta (CgB) szinteket az egészséges kontroll személyekével.
 - b) Megvizsgálni, hogy a szérumbéta (CgB) szintek és a különböző laboratóriumi és anamnesztikus paraméterek között kimutatható-e valamilyen összefüggés.
 - c) Meghatározni a szérumbéta (CgA) szintek és a szérumbéta (CgB) szintek közötti összefüggéseket.

3. Módszerek

3.1. Beteganyag

Vizsgálatainkban a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Anyagcsere Ambulanciáján (korábban Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Ambulancia) kezelt 261 fő, cukorbeteg, illetve további 94 fő, önkéntes kontroll személy vett részt. A vizsgálatban részt vevő személyek előzetesen írásbeli hozzájárulásukat adták a vizsgálathoz. A 261 cukorbeteg személy közül 161 fő T1DM-ben, 100 fő pedig T2DM-ben szenvedett. A T1DM betegek bevonása 2010 és 2019 között, míg a T2DM betegek bevonása 2017 és 2019 között történt.

A cukorbetegség típusának klasszifikációja az érvényes magyar ajánlások, illetve az Amerikai Diabetes Társaság ajánlásában leírtak szerint, szérumszint és autoimmun markerek meghatározásával történt (172, 173, 250). A cukorbetegség aktuális szénhidrát anyagcsere állapotát és antidiabetikummal történő kezelését szintén az érvényes ajánlások szerint határoztuk meg (172, 251).

A vizsgálatból történő kizárási kritérium volt a 18 év alatti életkor, a csökkent vesefunkció (60 alatti eGFR), mentális megbetegedések, tumoros megbetegedések, gyulladásos bélbetegségek (például colitis ulcerosa, Crohn betegség), szisztémás reumatoid arthritis, illetve bármilyen egyéb kórkép és/vagy tényező, melyről ismert, hogy emeli a CgA koncentrációját (20, 252). A T1DM-mel gyakran társuló autoimmun betegségekben is szenvedő betegek – ideértve az autoimmun pajzsmirigy-betegséget, a lisztérzékenységet, az anémia perniciosát, az alopecia areatát, a vitiligót, az Addison-kórt és a Sjögren szindrómát – nem kerültek kizárássra.

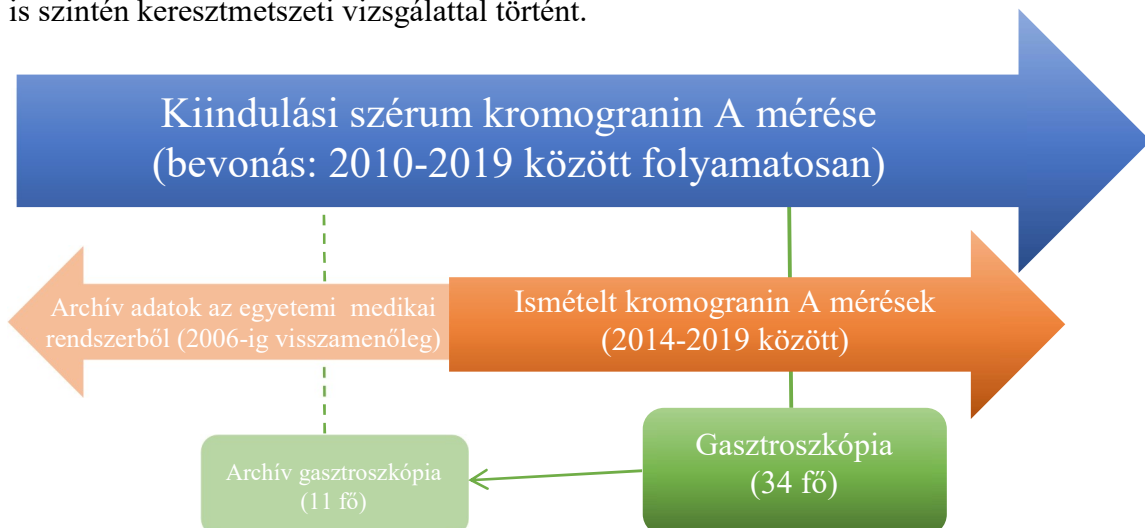
A savszekréció-gátlókkal történő kezelések alkalmazása a CgA szérumszintek mesterséges, drasztikus emelkedését okozhatja (253). A savszekréció-gátló-kezelés három felezési ideig (legalább 1 hétig) történő elhagyásával a szérumszintek több megfigyelés alapján is normalizálódnak, és koncentrációjában nem okoz fals pozitív emelkedést (20, 253). Újabb megfigyelések alapján azonban ezen kezelések felfüggesztését követően is a betegek egy jelentős részénél emelkedett CgA szintek mérhetőek (26, 27). Vizsgálatunk során a CgA eredmények elemzéséhez csak azon mérési eredményeket használtuk fel, ahol a betegek egyáltalán nem részesültek savszekréció-gátló kezelésben. A fentiek alapján így T1DM-ben összesen 376 mérési

eredményt, T2DM-ben pedig 86 CgA koncentrációt tudtunk összehasonlítani. Irodalmi adatok alapján a CgB-re savszekréció-gátlókkal történő kezelés nincs hatással (142, 143), ezért a CgB esetében nem zártunk ki egy esetet sem, a savszekréció-gátló kezelések hatását pedig külön kiemelten vizsgáltuk.

3.2. Vizsgálat menete

T1DM-ben egy prospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk. Vizsgálatunk ezen része alatt összesen 161 fő, T1DM beteg kiindulási szérum CgA szintjét határoztuk meg. A mérések elvégzésének időpontjában a cukorbetegség fennállási ideje $13,58 \pm 9,95$ év (átlag \pm szórás) volt. 96 fő, T1DM betegnél adódott lehetőségünk a CgA mérés további, legalább egyszeri ismétlésére. A második mérés időpontjában a cukorbetegség átlagos fennállási ideje $18,63 \pm 9,89$ év volt. A betegek egy alcsoportja, 34 fő – akiknél előzetesen emelkedett szérum CgA értéket vagy egyéb kóroki tényezőt észleltünk –, beleegyezett továbbá gasztroszkópiás vizsgálatokba is. Az alcsoportból 11 főnél már korábban is történt gasztroszkópiás kivizsgálás, és a mélyfagyasztott, archív biopsziás minták kiegészítő retrospektív kohorsz vizsgálatával lehetőségünk nyílt a biopsziás gyomornyálkahártya mintákban végbemenő változások elemzésére is (**5. ábra**).

T2DM-ben a szérum CgA szintek meghatározása egy keresztmetszeti vizsgálattal történt. Továbbá, a szérum CgB szintek meghatározása a kontroll és a cukorbeteg populációkban is szintén keresztmetszeti vizsgálattal történt.



5. ábra: Az 1-es típusú cukorbetegség bevonásával végzett prospektív kohorsz vizsgálatunk sematikus elrendezése

3.3. Mintavétel

A vizsgálatban résztvevő cukorbeteg és kontroll személyeknél írásbeli hozzájárulásukat követően rögzítettük testsúlyukat, testmagasságukat, részletes anamnézist vettünk fel, illetve éhgyomri vérvétel történt. A teljes vérkép, a glikált hemoglobint (HbA_{1c}), az összkoleszterin szint, a magas denzitású lipoprotein (HDL), az alacsony denzitású lipoprotein (LDL), a trigliceridek, a kreatinin, a magas szenzitivitású C reaktív protein és a pajzsmirigy-serkentő hormon (TSH) szintek meghatározása a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet Központi Laboratóriumában történt. A szérumban CgA és gasztrin szinteket a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet Klinikai Genetikai és Endokrinológiai Laboratóriumában, a szérumban CgB szinteket pedig a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Anyagszere Laboratóriumában határozták meg.

A laboratóriumi leleteken a számított glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) értéke 90 mL/min/1.73m² felett (régebbi leleteken 60 mL/min/1.73m² felett) általában nincs számszerűen feltüntetve. Emiatt a becsült eGFR értékeket minden esetben a Krónikus Vesebetegség Epidemiológiai Együtműködés (CKD-EPI) formula alapján (254, 255), manuálisan számítottuk ki:

$$eGFR_{Nő + Kreatinin < 6} = 144 * \left(\frac{Kreatinin}{61.6} \right)^{-0.329} * 0.993^{\text{Életkor}}$$

$$eGFR_{Nő + Kreatinin \geq 62} = 144 * \left(\frac{Kreatinin}{61.6} \right)^{-1.209} * 0.993^{\text{Életkor}}$$

$$eGFR_{Férfi + Kreatinin < 80} = 141 * \left(\frac{Kreatinin}{79.2} \right)^{-0.411} * 0.993^{\text{Életkor}}$$

$$eGFR_{Férfi + Kreatinin \geq 80} = 141 * \left(\frac{Kreatinin}{79.2} \right)^{-1.209} * 0.993^{\text{Életkor}}$$

1. képlet: A számított glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) számítása a Krónikus Vesebetegség Epidemiológiai Együtműködés (CKD-EPI) formula alapján

3.4. A szérum kromogranin A szintek meghatározása

A CgA számos hasítási terméke ismert, melyek zavarhatják a CgA pontos meghatározását. A Cicbio által kifejlesztett detektálási technika során a detektálást két monoklonális antitest segítségével végzik, melyek a CgA molekula két ellentétes oldalára képesek kapcsolódni. A kettős kötés kialakítása miatt a hasítási termékek bekötődése nem lehetséges (15).

A szérum CgA szintek meghatározása a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet Klinikai Genetikai és Endokrinológiai Laboratóriumában, a Cisbio Bioassays CGA-RIACT radioimmunesszé (RIA) kittel (CISbio International, Gif-sur-Yvette, Franciaország) történt. A gyártó leírása alapján a CgA antigénnel bevont csövekbe először 500 µl puffer oldatot, majd az előkészített szérummintákból 50 µl-t pipettáztunk, majd a mintákat 18-20 órán keresztül, szobahőmérsékleten (18-25°C) inkubáltuk. Mosást, majd 500 µl 125-ös jódotóp-os antigén oldat hozzáadását követően a mintákat ismét inkubáltuk, 120 percig, melyet folyamatos, 400 rpm-es rázás mellett végeztünk. Az így előkészített mintákból a szérum CgA szinteket végül gamma-szcintillációs számlálóval, RIA-mat 280 automatizált RIA készülékkel (Laborexpert Kft., Diósd, Magyarország) detektáltuk.

A gyártói tájékoztató alapján a szérum CgA normál tartománya 19,4 – 98,1 ng/mL, melyet 162 fő, egészséges személy mintájának 95%-os konfidencia intervalluma alapján határoztak meg. A gyártó által meghatározott tartományt több korábbi publikáció is megerősítette (16, 256).

3.5. A szérum kromogranin B szintek meghatározása

A CgA-hoz hasonlóan a CgB-ből is számos hasítási termék keletkezhet, emiatt itt is rendkívül fontos, hogy a mérés során a teljes molekula szérum koncentrációjáról kapjunk tájékoztatást. A gyártói tájékoztató alapján a CgB detektálására szolgáló antitestek a peptid CgB₂₁₋₂₈₀ szakaszához kötődnek, mely régió nem tartalmazza az ismert hasítási termékek szekvenciáit.

A szérum CgB szintek meghatározását a Human Chromogranin B (CHGB) ELISA kittel (Abbexa Ltd., Cambridge, Egyesült Királyság, katalógus szám: abx151068) végeztük a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Anyagcsere Laboratóriumában. A gyártói leírásnak megfelelően a 100 µl mennyiségű szérum

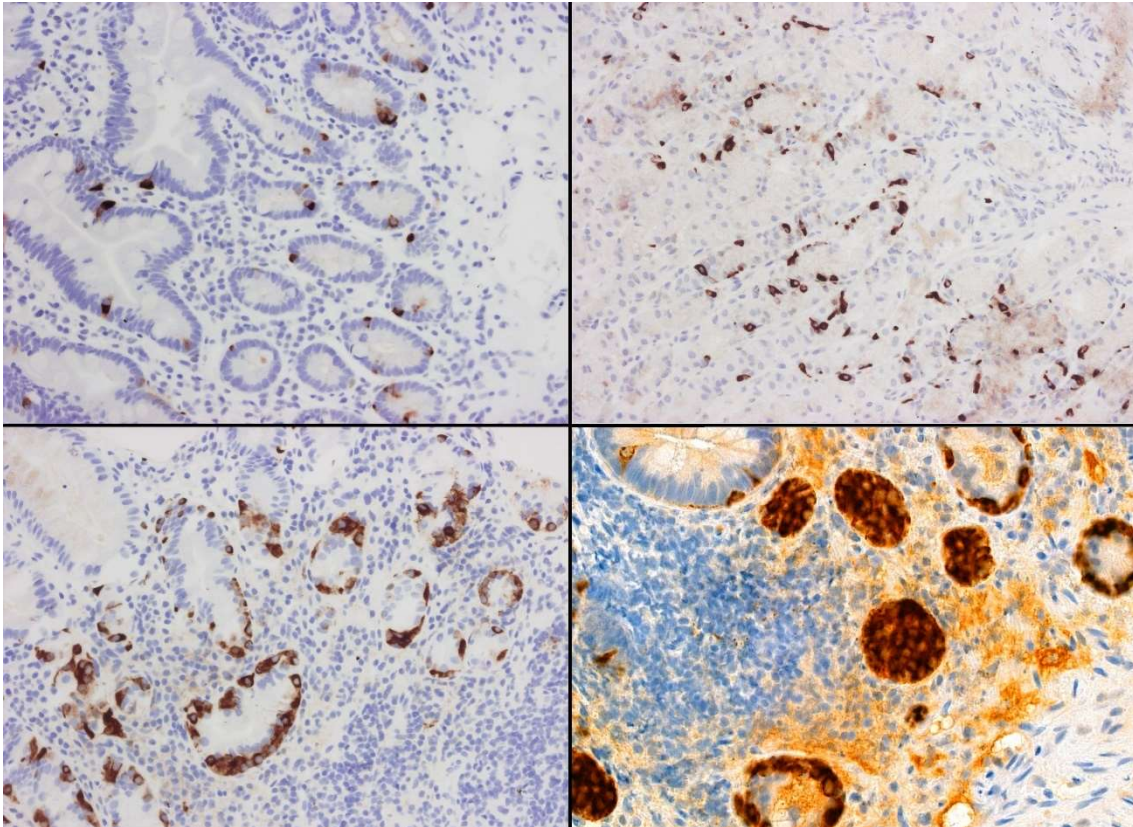
mintákat 10x hígításban helyeztük fel a 96-lyukú lemezre. A mintákhoz 37°C-on történő 90 perces inkubációt követően hozzáadtuk a 100 µl, 100x-os hígítású biotin-konjugált CgB-antitestet, melyet egy újabb, 60 perces inkubáció követett. Ezt követően pufferoldatos mosás, majd 100 µl sztreptavidinnel történő 30 perces inkubáció, újabb mosás, végül pedig egy 15 perces inkubáció 90 µl 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin-dihidroklorid szubsztráttal. Az 50 µl 0,1%-os kénsavas stop oldat hozzáadását követően az optikai denzitásokat 450 nm-es hullámhosszon, Thermo Scientific Multiskan EX ELISA mikrolemez olvasó (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) segítségével határoztuk meg. Az optikai denzitásokból számolt szérumszintű CgB koncentrációk meghatározásához a kitben található kalibrátor mintákból kapott standard görbét használtuk. Az adatok kiértékeléskor az egyes mintapárok átlagát használtuk.

3.6. Gasztroszkópia és kromogranin A-specifikus immunhisztokémiai festés

A gasztroszkópiás vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Gasztroenterológiai Szakambulanciáján végezték el. A felső panendoscopiás vizsgálat során a gyomor fundus, orális és aborális antrum, illetve a pylorus területéről vettek biopsziás mintákat. A rutin kórszövetteni vizsgálatokat és a CgA-specifikus immunhisztokémiai festést a Semmelweis Egyetem I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében végezték el. A rutin kórszövetteni vizsgálatok magukba foglalják a hematoxilín-eozin- (257) és a módosított Giemsa festést (258), mely utóbbival a *Helicobacter pylori* jelenléte is igazolható. A gyomorszövet gyulladását (gasztritisz) a frissített Sydney rendszer szerint osztályozták (259). A CgA-specifikus immunreakciókat formalin fixált, paraffinba ágyazott szövetmintákon, a Clone DAK-A3 Monoclonal Mouse Anti-Human Chromogranin A immunhisztokémiai kit (Dako Denmark A/S, M0869, hígítás 1:1000, Glostrup, Denmark) segítségével végezték. A reakciók során kromogénként 3,3'-diaminobenzidint (DAB) használtak, Leica Biosystems Bond™ Polymer Refine detektáló kittel, Leica Bond™ immunfestő automatán (Leica Biosystems Newcastle Ltd., Newcastle Upon Tyne, Egyesült Királyság). Pozitív kontrollként a gyomornyálkahártya endogén neuroendokrin sejteket használták.

A CgA-pozitív, enterokromaffin-szerű (ECL) sejtes neuroendokrin hyperpláziák – amikor is az adott sejtek száma rendellenesen megemelkedik, de a funkció és/vagy

szerkezet nem károsodik – hisztopatológiai osztályozását a *Solcia és munkatársai* által definiáltak szerint osztályozták (260). Röviden: a diffúz ECL hyperplázia esetén a sejtek véletlenszerűen és egyesével helyezkednek el, a lineáris ECL hyperpláziában öt vagy több sejt láncszerű alakzatot alkot, míg a mikronoduláris ECL hyperpláziában a sejtek rendezett alakban helyezkednek el, egy körülbelül 100-150 µm méretű csomót képezve (6. ábra).



6. ábra: Hyperplázia-mentes negatív (bal felső), diffúz hyperpláziát (jobb felső), lineáris hyperpláziát (bal alsó) illetve mikronoduláris hyperpláziát (jobb alsó) mutató szövettani minta immunhisztokémiai festést követően (nagyítás 200x). A szövettani metszetekről készült fotókat készítette: Prof. Dr. Nagy Péter.

3.7. Statisztikai elemzések

Statisztikai elemzéseinkhez az R for Windows version 4.0.1 (R Foundation for Statistical Computing, 2020, Bécs, Ausztria) programcsomagot használtuk. A csoportok összehasonlításai során felhasználtunk kétmintás Welch-féle- és permutáción-alapuló párosított t-tesztet, Fisher-féle egzakt próbát, illetve Bayes-i módszereket (261, 262). A különböző vizsgálati paraméterek közötti összefüggések tesztelésére Pearson

korrelációt, Spearman-féle rang-korrelációt, valamint lineáris- és logisztikus regressziós modelleket alkalmaztunk. A CgA szenzitivitásának és specificitásának tesztelésére „receiver operating characteristic” (ROC) analízist végeztünk. A korban és nemben illesztett kontroll személyek kiválasztásához úgynevezett „propensity score matching” technikát alkalmaztunk.

A CgA szintek időben történő modellezéséhez egy random konstans lineáris kevert modellt hoztunk létre, melynek segítségével meghatározható a várható, évenkénti CgA emelkedés mértéke. A végső modellben a függő változó a szérum CgA szintek természetes alapú logaritmikus értéke volt, a magyarázó változó az 1. típusú cukorbetegség fennállási ideje, a beteg-azonosítók pedig random hatásként kerültek a modellbe.

Adatelemzéseink során az R alapértelmezett eljárásain felül a *bayestestR* (Makowski, Ben-Shachar & Lüdtke, version 0.7.0), *broman* (Broman & Broman, version 0.70-4), *Matching* (Sekhon, version 4.9-7), *nlme* (Pinheiro, Bates, DebRoy, Sarkar & R Core Team, version 3.1-148), *pROC* (Robin, Turck, Hainard, Tiberti, Lisacek, Sanchez & Müller, version 1.16.2), *RcmdrMisc* (Fox, version 2.7-0), *rstan* (Stan Development Team, version 2.19.3) és az *rstanarm* (Goodrich, Gabry, Ali & Brilleman, version 2.19.3) R csomagokat használtuk. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha $p < 0,05$. A Bayes-i adatelemzések során az összefüggések értékelése az úgynevezett „maximális *a posteriori* eloszlás” alapú Bayes-i p-értékek (p_B) segítségével történt (263). A többszörös összehasonlítások esetében a p-értékek korrekciója a „false discovery rate” módszerrel történt (264). A folytonos változókat átlag \pm szórással, az előfordulási gyakoriságokat pedig a megfigyelések számával, illetve a százalékos aránnyal (zárójelben) adtuk meg.

3.8. Etikai engedély

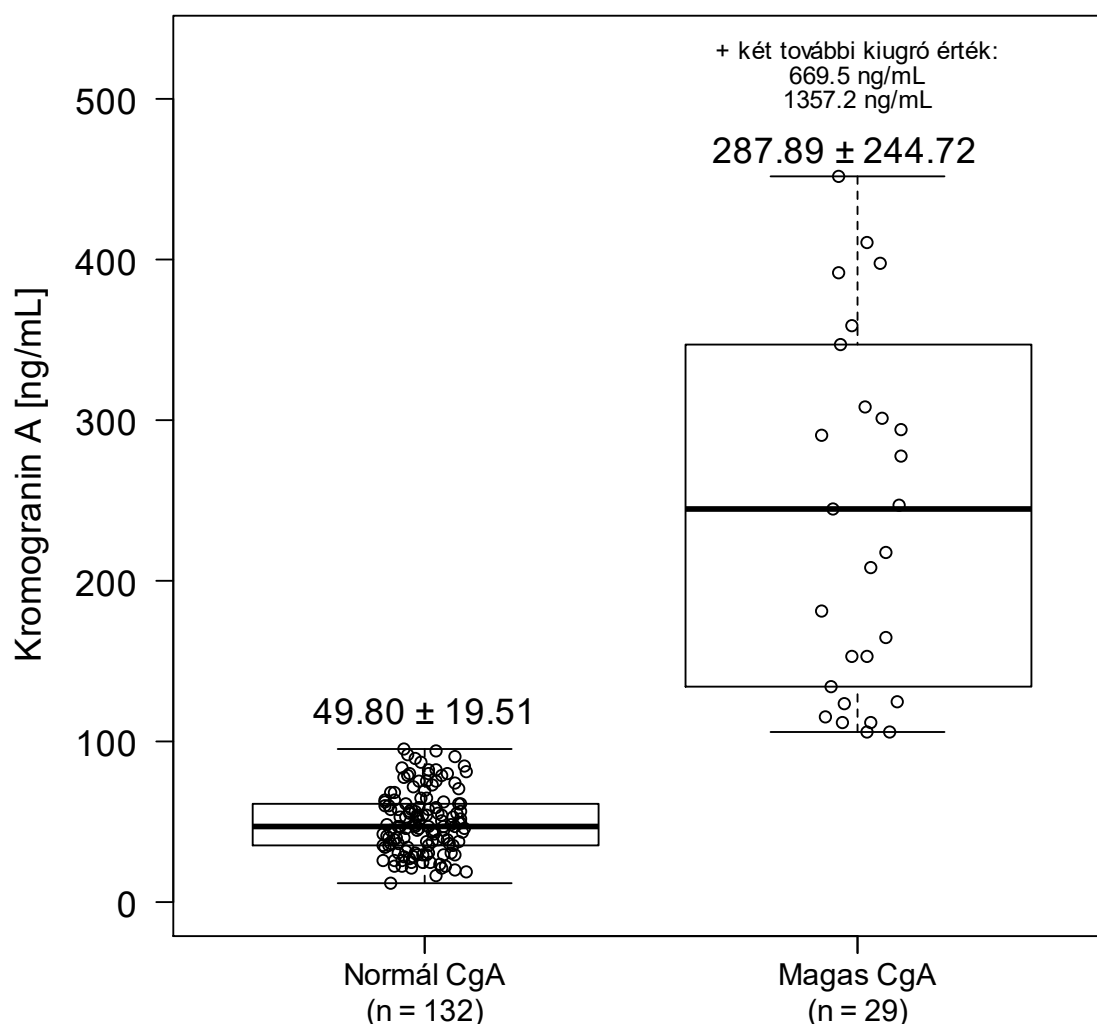
Vizsgálatainkat a Helsinkai Bizottság által megfogalmazott irányelvek szerint végeztük. A vizsgálatok elvégzését a Semmelweis Egyetem Tudományos Etikai Bizottsága engedélyezte (SE TUKEB, engedély szám: 21-13/1994, engedély utolsó módosításának kelte: 2019. január 15.). A betegadatok kezelése az Európai Unió Egységes Adatvédelmi Szabályozás (General Data Protection Regulation, GDPR) irányelveiben meghatározottak szerint történt.

4. Eredmények

4.1. Kromogranin A vizsgálata 1-es típusú cukorbetegségben

4.1.1. Kiindulási kromogranin A értékek

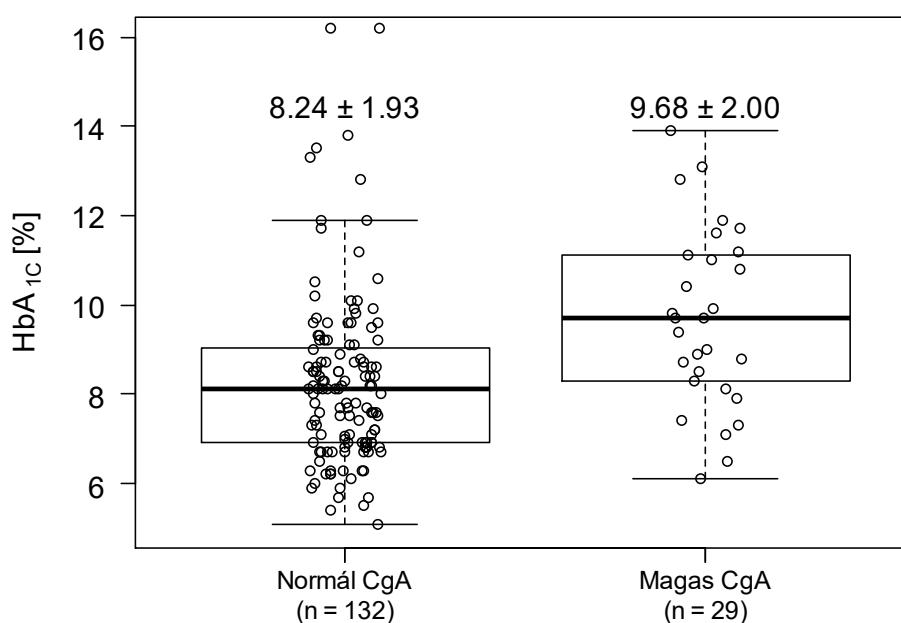
A normál tartomány felső határánál magasabb (> 98.1 ng/mL) szérumban CgA szintet a T1DM betegek 18%-ánál figyeltünk meg. A betegeket CgA értékeik alapján két csoportba osztottuk. Azokat a résztvevőket, akiknek CgA szintje a normál tartományon belül ($19.4 - 98.1$ ng/mL) helyezkedett el, a *Normál CgA* csoportba ($n = 132$), míg azokat a betegeket, akinél a CgA a normál tartománynál magasabb volt, a *Magas CgA* csoportba ($n = 29$) soroltuk (7. ábra).



7. ábra: A vizsgálatba bevont 1-es típusú cukorbeteg személyek szérumban kromogranin A szintjei. A kromogranin A normál tartományának felső értéke alapján 2 csoportot hoztunk létre. *Átlag ± szórás.*

Egy- és többváltozós logisztikus regressziós modellek segítségével megvizsgáltuk, hogy a különböző tényezők, mint például az életkor, nem, BMI és/vagy a T1DM fennállási ideje befolyásolják-e a fenti csoportosítást. Egyik paraméternek sem volt kimutatható hatása vagy kapcsolata a csoportosító változóval. Az adatok elemzését elvégeztük aszerint is, hogy felnőttkori látens autoimmun cukorbetegség (LADA) fennállt-e vagy sem. A LADA-nak nem volt kimutatható hatása, emiatt a LADA és a „hagyományos” T1DM betegeket az elemzés során nem különítettük el.

A *Magas CgA* csoportban szignifikánsan magasabb ($p = 0,0105$) HbA_{1C} szinteket figyeltünk meg, mint a *Normál CgA* csoportban (**8. ábra, 7. táblázat**). A CgA és a HbA_{1C} szintek között szignifikáns, pozitív összefüggést igazoltunk (Pearson korrelációs együttható: $+0,33$, $p < 0,0001$), azonban a CgA szintekben bekövetkező változásokat a HbA_{1C} csak kis mértékben képes magyarázni (modell magyarázó ereje: $10,17\%$; $p < 0,0001$). A betegek HbA_{1C} szintjei alapján a *Normál CgA* csoportban a betegek $69,7\%$ -ánál, míg a *Magas CgA* csoportban a betegek $96,6\%$ -ánál volt megfigyelhető rossz glikémiás kontroll ($HbA_{1C} \geq 7.0\%$; $p = 0,0291$). A T1DM-specifikus antitestek, a LADA és a T1DM-ben gyakran előforduló társbetegségek, mint például a hipertónia, pajzsmirigybetegek (autoimmun és nem autoimmun formák egyaránt), lisztérzékenység, alopecia areata, anaemia perniciosa, vitiligo, Addison-kór és a Sjögren szindróma előfordulási gyakorisága nem különbözött a két csoport között (**7. táblázat**).



8. ábra: A vizsgálatba bevont 1-es típusú cukorbeteg személyek glikált hemoglobin (HbA_{1C}) szintjei, a két vizsgálati csoportban.

7. táblázat: A két vizsgálati csoportban a résztvevők laboratóriumi és anamnesztikus adatai a kiindulási szérum kromogranin A szint meghatározásakor.

Paraméter	<i>Normál CgA</i> (n = 132)	<i>Magas CgA</i> (n = 29)	p érték
Életkor [év]	35,80 ± 12,65	37,10 ± 10,29	0,6601
Diabetes fennállási ideje [év]	13,11 ± 10,24	15,69 ± 8,39	0,3330
C-peptid [ng/mL]*	0,42 ± 0,77	0,32 ± 1,18	0,7353
ICA pozitívitas [fő]*	65 (49,2%)	10 (34,5%)	0,5270
GADA pozitívitas [fő]*	74 (56,1%)	12 (41,4%)	0,5270
Kromogranin A [ng/mL]	49,80 ± 19,51	287,89 ± 244,72	0,0003
Glikált hemoglobin (HbA _{1c}) [%]	8,24 ± 1,93	9,68 ± 2,00	0,0105
Szénhidrát anyagcserehelyzet [fő]			
- Jó anyagcserejű beteg	40 (30,3%)	1 (3,4 %)	0,0291
- Rossz anyagcserejű beteg	92 (69,7%)	28 (96,6 %)	
Fehérvérsejtszám [10 ⁹ /L]	7,37 ± 2,12	7,83 ± 2,07	0,3973
Vörösvértestszám [10 ¹² /L]	4,96 ± 0,51	4,64 ± 0,54	0,0258
Hemoglobin [g/L]	144,40 ± 14,78	131,93 ± 19,06	0,0109
Hematokrit [L/L]	0,43 ± 0,04	0,40 ± 0,04	0,0109
Thrombocytaszám [10 ⁹ /L]	273,89 ± 65,27	308,25 ± 68,32	0,0647
Kreatinin [μmol/L]	72,35 ± 13,19	78,38 ± 26,20	0,3944
eGFR $\left[\frac{mL}{min \cdot 1,73m^2}\right]$	103,72 ± 17,01	98,08 ± 24,62	0,3944
Koleszterin [mmol/L]	5,05 ± 0,96	5,75 ± 1,71	0,1390
HDL [mmol/L]	1,65 ± 0,50	1,66 ± 0,48	0,9210
LDL [mmol/L]	2,88 ± 0,71	3,44 ± 1,51	0,1757
Trigliceridek [mmol/L]	1,16 ± 0,98	1,46 ± 1,22	0,3944
hsCRP [mg/L]	1,79 ± 2,14	2,35 ± 2,25	0,3973
TSH [mIU/L]	2,10 ± 2,31	1,84 ± 1,83	0,6601
Testtömegindex (BMI) [kg/m ²]	24,96 ± 4,89	24,42 ± 4,76	0,6815

* Meghatározása a cukorbetegség diagnózisakor történt. eGFR: számított glomerulus filtrációs ráta; GADA: glutaminsav-dekarboxiláz ellenes antitest; HDL: magas denzitású lipoprotein; hsCRP: magas szenzitivitású C reaktív protein; ICA: szigetsejt ellenes antitest; LDL: alacsony denzitású lipoprotein; TSH: pajzsmirigy-serkentő hormon.

7. táblázat (folyt.): A két vizsgálati csoportban a résztvevők laboratóriumi és anamnesztikus adatai a kiindulási szérumszint kromogranin A szint meghatározásakor.

Paraméter	<i>Normál CgA</i> (n = 132)	<i>Magas CgA</i> (n = 29)	p érték
Nem (Férfi / Nő) [fő]	60 / 72 (45,4% / 54,6%)	12 / 17 (41,4% / 58,6%)	1,0000
Látens felnőttkori autoimmun diabetes (LADA) [fő]	32 (24,2%)	5 (17,2 %)	0,6747
Magasvérnyomás [fő]	41 (31,1 %)	13 (44,8 %)	0,5270
Autoimmun megbetegedés [fő]			
- Vitiligo	4 (3,0 %)	2 (6,9 %)	0,6271
- Alopecia areata	5 (3,8 %)	0 (0,0 %)	0,7665
- Anemia perniciosa	2 (1,5 %)	4 (13,8 %)	0,0855
- Lisztérzékenység	2 (1,5 %)	1 (3,4 %)	0,6747
- Addison-kór	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1,0000
- Sjögren szindróma	0 (0,0 %)	1 (3,4 %)	0,5270
- Psoriasis vulgaris	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1,0000
Pajzsmirigybetegség [fő]			
- Hashimoto thyreoiditis	33 (25,0 %)	5 (17,2 %)	0,6747
- Hypothyreoidizmus	7 (5,3 %)	3 (10,3 %)	0,6747
- Hyperthyreoidizmus	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	1,0000
- Göbös pajzsmirigy	0 (0,0 %)	2 (6,9 %)	0,1786

4.1.2. A szérumszint kromogranin A szintek változásának meghatározása

Annak meghatározására, hogy a T1DM fennállási idejének előrehaladtával miként változnak a szérumszint kromogranin A szintek, két prospektív megközelítést választottunk. Az első során a betegeket visszahívtuk egy újabb CgA szint meghatározásra. A kiindulási időpontban részt vett 161 főből 96 beteget sikerült újból elérnünk (visszahívási arány: 59,6%). A kiindulási és a második vérvételi időpont között átlagosan $4,67 \pm 2,28$ év telt el. A *Normál CgA* csoportban a szérumszint kromogranin A szintek szignifikáns emelkedése volt megfigyelhető ($n = 79$; $p = 0,0191$). A *Magas CgA* csoportban a CgA szintek nem különböztek a két időpontban ($n = 17$; $p = 0,2202$). Ha a két csoportot egyesítettük, abban

az esetben viszont, a Normál CgA csoporthoz hasonlóan, szignifikánsan magasabb CgA szinteket igazoltunk a második mérés során ($n = 96$; $p = 0,0495$) (**8. táblázat**). A *Normál CgA* csoportba tartozó betegek közül 5 fő (6,3%) CgA szintje a második mérés alkalmával már meghaladta a normál tartomány felső határát.

8. táblázat: A kiindulási és az ismételt kromogranin A (CgA) mérések eredménye. A két mérés között átlagosan $4,67 \pm 2,28$ év telt el. *Átlag \pm szórás (interkvartilis tartomány)*.

Csoport	Kiindulási CgA mérés [ng/mL]	Második CgA mérés [ng/mL]	p érték
<i>Normál CgA</i> csoport ($n = 79$)	$47,85 \pm 19,38$ (35,20 – 57,10)	$53,88 \pm 27,90$ (32,05 – 63,70)	0,0191
<i>Magas CgA</i> csoport ($n = 17$)	$365,65 \pm 316,83$ (151,20 – 410,40)	$466,16 \pm 625,03$ (168,20 – 572,10)	0,2202
Összes beteg ($n = 96$)	$104,13 \pm 179,13$ (37,00 – 80,45)	$126,88 \pm 302,44$ (37,58 – 94,95)	0,0495

A második módszer, amit a CgA szintek változásainak meghatározására végeztünk, egy random konstans lineáris kevert modell illesztése volt, amiben nemcsak a párosított, hanem az összes kiindulási és további ismételt méréseket is fel tudtunk használni a becsléshez. Így a 161 résztvevőtől összesen 376 CgA mérés alapján lehetett meghatározni, hogy miként változik a CgA szintje a T1DM fennállási idejének előrehaladtával. A modell eredménye alapján T1DM-ben a CgA szintek évenkénti 0,40 - 1,82%-os emelkedése várható ($p = 0,0410$).

4.1.3. Gasztroszkópiás eredmények

A *Normál CgA* csoportból 15 fő, a *Magas CgA* csoportból pedig 19 fő egyezett bele a gyomortükrözés elvégzésébe. Előbbi csoportban a vizsgálat a betegek egyéb, a diabeteshez nem kapcsolódó tünetei, panaszai miatt kerültek elvégzésre, míg a második csoportban a magasabb CgA szint indokolta a gasztroszkópiát. A gastroesophagealis reflux betegség, a *Helicobacter pylori* pozitivitás és/vagy a krónikus gyomorfallgyulladás (gasztritisz) gyakorisága statisztikailag nem különbözött a csoportok között (**9. táblázat**). A gasztroszkópiás vizsgálaton is részt vevő betegek CgA szintjei mellett meghatároztuk

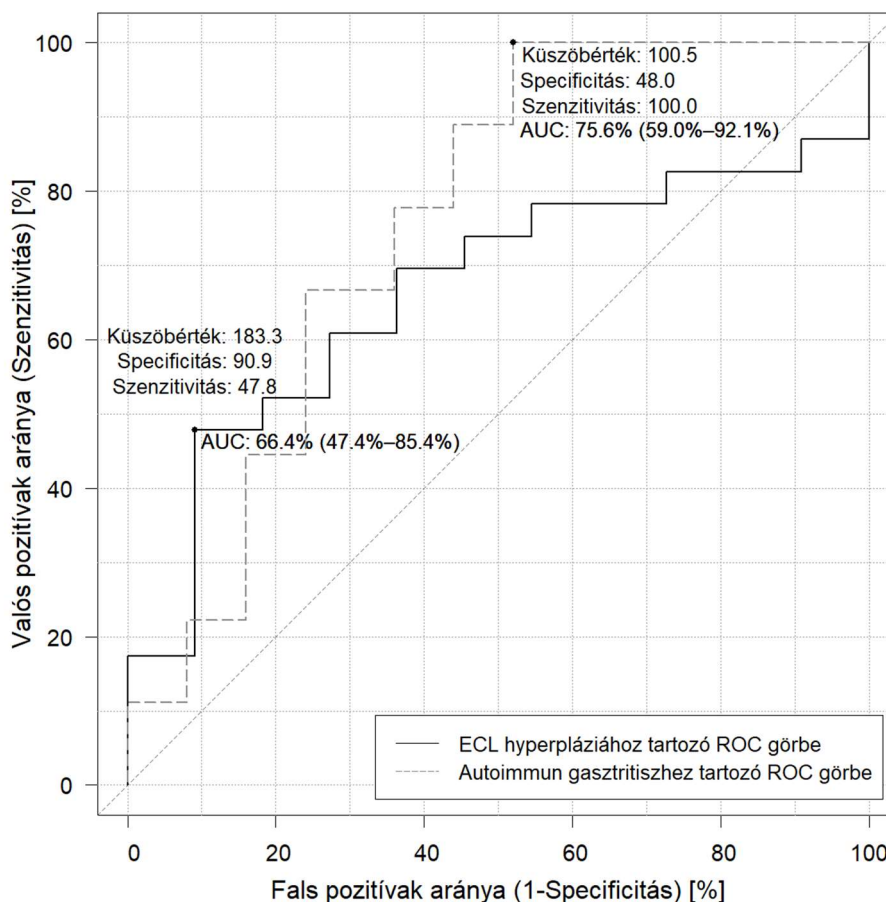
szérum gasztrin szintjeiket is. A *Magas CgA* csoportban szignifikánsan magasabb szérum gasztrin szinteket igazoltunk (*Normál CgA* csoport: $48,12 \pm 50,97$ pg/mL; *Magas CgA* csoport: $351,05 \pm 252,66$ pg/mL; $p < 0,0001$). A CgA és a gasztrin között szignifikánsan pozitív korreláció volt megfigyelhető (Pearson korrelációs együttható: $+0,59$; $p = 0,0009$). A gasztrin szintek emelkedése közepes mértékben magyarázta a CgA növekedését (modell magyarázó ereje: $32,86\%$; $p = 0,0004$).

9. táblázat: A gasztroszkópiás vizsgálatok során vett biopsziás minták hisztopatológiai és klinikai eredményei. Az adatok mértékegysége a megfigyelések száma.

Paraméter	<i>Normál CgA</i> (n = 15)	<i>Magas CgA</i> (n = 19)	p-érték
Kromogranin A specifikus immunhisztokémia			
- Negatív	8 (53,0 %)	3 (15,8 %)	
- Diffúz ECL hyperplázia	7 (47,0 %)	5 (26,3 %)	0,0087
- Lineáris ECL hyperplázia	0 (0,0 %)	7 (36,8 %)	
- Mikronoduláris ECL hyperplázia	0 (0,0 %)	4 (21,0 %)	
Autoimmun gasztritisz	0 (0,0 %)	9 (47,4 %)	
Krónikus gasztritisz	9 (60,0 %)	16 (84,2 %)	0,1949
<i>Helicobacter pylori</i> pozitivitás	1 (6,7 %)	2 (10,5 %)	1,0000
Gastroesophagealis reflux betegség	10 (66,7 %)	12 (63,2 %)	1,0000

A *Magas CgA* csoportban szignifikánsan gyakrabban figyeltünk meg ECL⁺-t (16 beteg (84,2%), esélyhányados (OR): 5,74, 95%-os konfidencia intervallum (95%-KI): 1,0001 – 44,1645), mint a *Normál CgA* csoportban (7 beteg (46,7%); $p = 0,0087$). Az ECL⁺ kimutatására a CgA specificitása 90,9%, szenzitivitása 45,5%, amihez 183,35 ng/mL-es legoptimálisabb küszöbérték tartozott (**9. ábra**). A két vizsgálati csoport között a hyperplázia formák előfordulási gyakorisága szignifikánsan eltért ($p = 0,0087$): diffúz ECL hyperplázia mind a *Normál CgA*, mind pedig a *Magas CgA* csoportban előfordult, az előrehaladottabb hyperplázia formák viszont csak a *Magas CgA* csoportban jelentek meg (**9. táblázat**). Korábbi irodalmi adatokkal összhangban (265), az ECL-sejtes

hyperplázia jelenléte (ECL⁺) szignifikánsan gyakoribb volt nőknél (20 nőből 17 (85%); 14 férfiből 6 (42.9%); $p = 0,0383$).



9. ábra: A kromogranin A „receiver operating characteristic” (ROC) görbéi az enterokromaffin-szerű (ECL)-sejtes neuroendokrin hyperplázia és az autoimmun gasztritisz kimutatására ($n = 34$). A két görbe nem különbözik egymástól szignifikánsan ($p = 0,5615$).

A szövettanilag igazolt AIG szignifikánsan gyakoribb volt a *Magas CgA* csoportban (9 eset vs. 0 eset; OR: ∞ a nullával való osztás miatt; 95%-KI: 2,23 – ∞ ; $p = 0,0087$). Az AIG kimutatására a CgA 48%-os specifitással és 100%-os érzékenységgel rendelkezik, az optimális CgA koncentráció 100,50 ng/mL volt (**9. ábra**). A vörösvértestszám ($p = 0,0336$), a hemoglobin ($p = 0,0167$) és a hematokrit ($p = 0,0167$) szintek normál tartományon belüli, szignifikánsan alacsonyabb értékeit figyeltük meg a *Magas CgA* csoportban (**7. táblázat**), összhangban az AIG-ben korábban már leírt összefüggésekkel (266, 267). Az autoimmun gasztritisz (AIG), az ECL⁺-hoz hasonlóan, szintén gyakrabban fordult elő a női betegek körében ($p = 0,0023$), mely ismert irodalmi összefüggés (268).

4.1.4. Az ECL-sejtes neuroendokrin hiperpláziák progressiójának vizsgálata a folyamatosan magas szérumban kromogranin A szinttel rendelkező betegekben

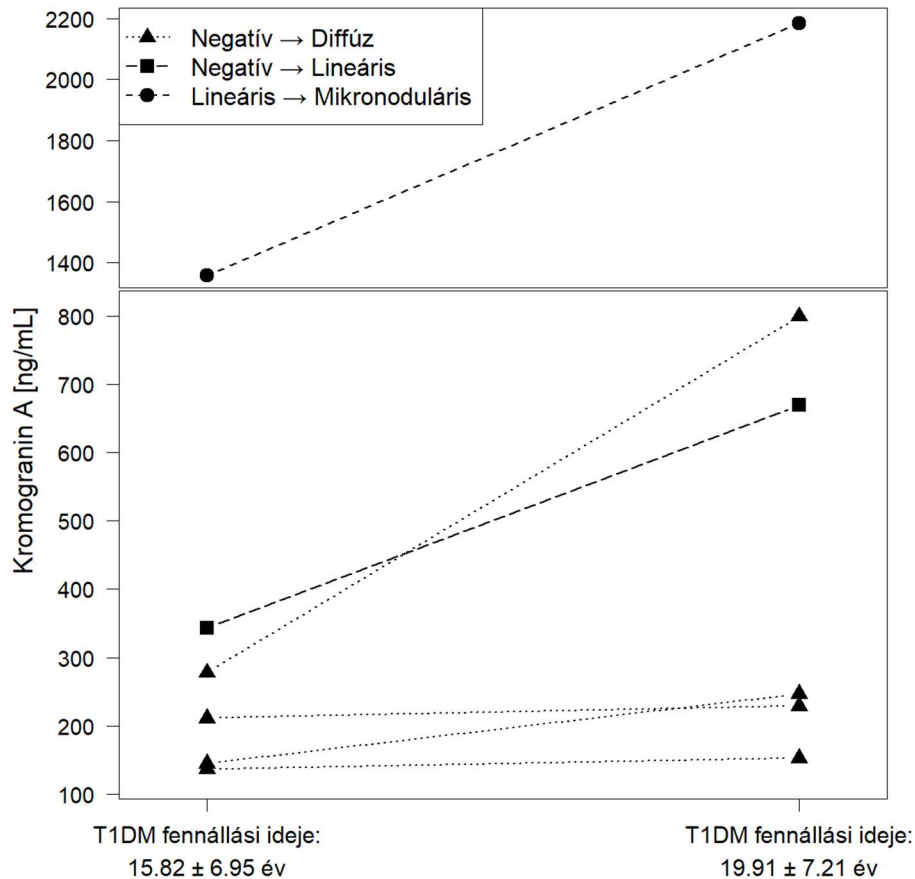
A Magas CgA csoport 19 betegéből, akiknél gasztroszkópia is készült, 11 betegnek volt már korábban is gasztroszkópiás vizsgálata. A korábbi vizsgálatok során gyűjtött, majd folyékony nitrogénben tárolt biopsziás minták az aktuális gasztroszkópiákat megelőzően $3,94 \pm 1,96$ évvel lettek lefagyasztva. A friss gasztroszkópiás vizsgálat eredményeit összehasonlítva az archív mintákkal (**10. táblázat**), szignifikánsan magasabb az előrehaladottabb hiperplázia stádiumok előfordulási gyakorisága ($p = 0,0192$) a későbbi mintavételezési időpontban. A 11 betegből 4 esetben nem történt változás, míg 7 betegnél progresszió volt megfigyelhető.

10. táblázat: Az enterochromaffin-szerű (ECL)-sejtes hiperplázia formák előfordulási gyakoriságának, illetve a szérumban kromogranin A (CgA) szintek változása a két gasztroszkópiás vizsgálat között. Az archív minták a friss gasztroszkópiás vizsgálatokat megelőzően, átlagosan $3,94 \pm 1,96$ évvel korábban készültek. *Átlag \pm szórás (interkvartilis tartomány).*

Magas CgA (n = 11)	Archív minta	Friss gasztroszkópia	p-érték
Kromogranin A specifikus immunhisztokémia [fő]			
- Negatív	8 (72,7 %)	2 (18,2 %)	
- Diffúz ECL hiperplázia	0 (0,0 %)	5 (45,4 %)	0,0192
- Lineáris ECL hiperplázia	2 (18,2 %)	2 (18,2 %)	
- Mikronoduláris ECL hiperplázia	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)	
Szérumban kromogranin A [ng/ml]			
- Betegek szövettani változással (n = 6) ^a	$411,75 \pm 469,88$ (161,00 – 327,05)	$713,53 \pm 766,97$ (233,05 – 767,15)	0,0316
- Betegek szövettani változás nélkül (n = 4)	$197,53 \pm 131,31$ (120,83 – 219,9)	$164,68 \pm 67,82$ (128,43 – 178,85)	0,3752

^a A csoport egyik betegének nem volt szérumban kromogranin A meghatározása az archív gasztroszkópia vizsgálat idején.

A CgA szintek emelkedését feltételezve, egyoldali párosított tesztekkel vizsgáltuk, hogy szövettani progresszió vagy stagnálás mellett miként változtak a CgA szintek. Azoknál a betegeknél, ahol szövettani progresszió volt megfigyelhető, a szérumban CgA szintek szignifikánsan magasabbak voltak a második gasztroszkópia során ($p = 0,0316$; **10. ábra**), míg a CgA szintek nem különböztek azokban az esetekben, ahol nem történt szövettani progresszió ($p = 0,3752$).



10. ábra: A szérumban kromogranin A szintek változása azon betegeknél, akiknél a neuroendokrin ECL hiperplázia típusa progressziót mutatott a két gasztroszkópiás vizsgálat között ($p = 0,0316$).

4.1.5. Esetbemutató

Az itt bemutatott eset jól példázza, hogy a CgA szintek rendszeres mérése lehetővé teszi a neuroendokrin tumorok korai felismerését: egy 44 éves férfi betegnél, 1992-ben, rendkívül gyorsan, a klasszikus tünetegyüttes kíséretében alakult ki T1DM. A klasszifikációt a szigetsejt ellenes- és a glutaminsav-dekarboxiláz ellenes antitestekkel is megerősítettük a későbbiek során (193). A T1DM diagnózisát követően a beteg azonnal

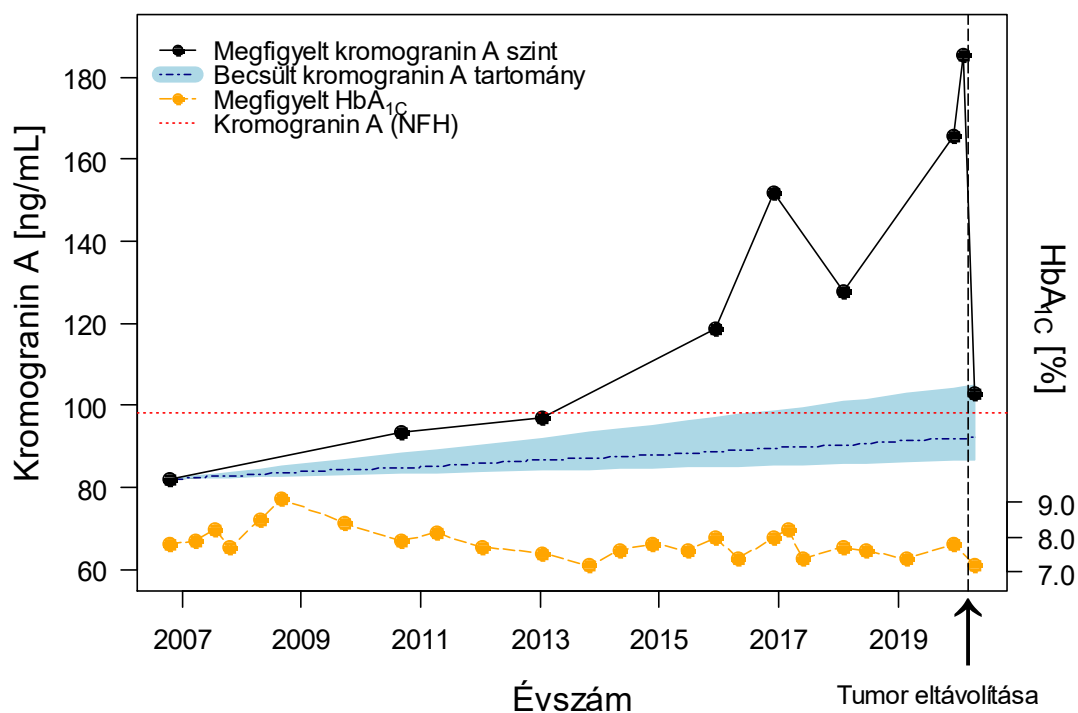
intenzifikált inzulin terápiára (ICT) szorult, melyet 1999-ben inzulinpumpa terápiára cseréltünk. A beteg releváns kórtörténetében krónikus fejfájás (1990), hyperlipidémia (1996), magasvérnyomás (2000), spinális izomatófia IV-es típus (2002), benignus prosztata megnagyobbodás (2005), gastroesophagealis reflux betegség (2013), máj hemangióma (2015), epekövesség (2015), perifériás artériás betegség (2015) és perkután koronária intervenció, gyógyszer-kibocsátó stent-beültetéssel a bal elülső leszálló- és a bal körbefutó ági koszorúerekbe (2016) szerepel.

A beteg első szérum CgA mérése 2006-ban készült, a CgA szint ekkor 82,2 ng/mL volt. A CgA szintek lassú, de emelkedő tendenciája volt megfigyelhető, majd 2015 során meghaladta a normál tartomány felső határát (**11. ábra**). A 6.1.2-es fejezetben bemutatott modellünket felhasználva, a megfigyelt CgA szinteket összevetve a becsült értékekkel, a beteg CgA szintjének növekedése meghaladta a várt éves növekedési rátát. Feltételezve AIG és/vagy ECL-sejtes hyperplázia jelenlétét, 2015-ben gasztroszkópia és gyomor parietális sejt-ellenes antitest mérése történt (269), mindkettő negatív eredménnyel.

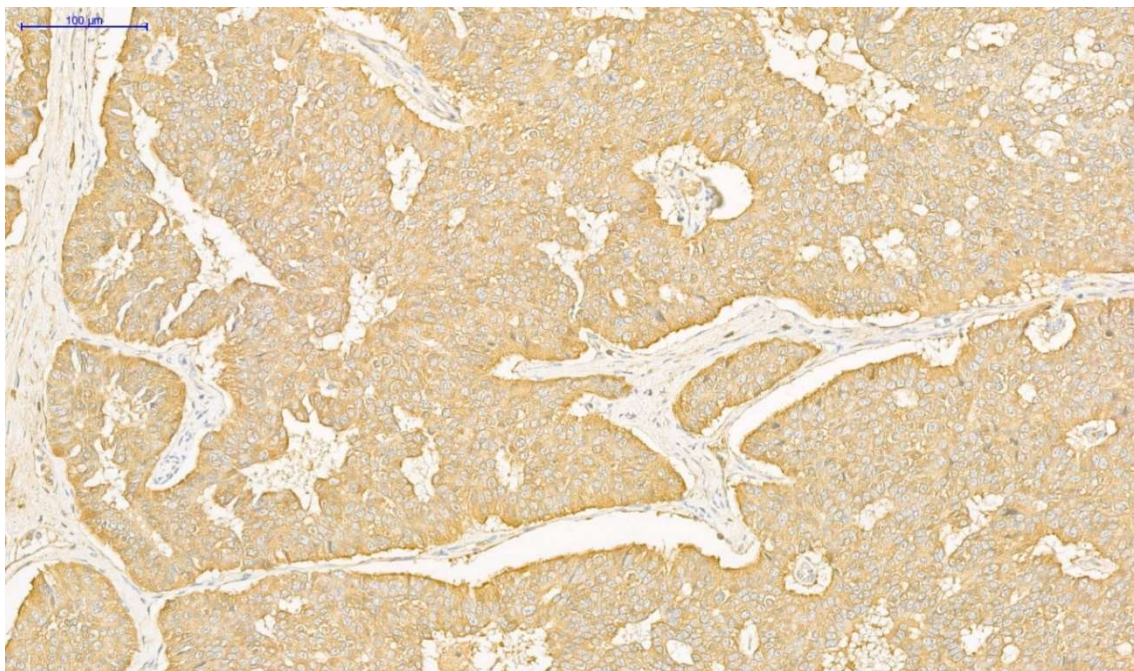
2019 vége felé betegünknel a CgA az eddig megfigyeltekhez képest jelentősen megemelkedett szintjét igazoltuk. A beteg egyre gyakrabban jelentkező hasmenésre és epigasztriális fájdalomra kezdett panaszkodni, sem széklet-bakteriológiai vizsgálatokkal (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter spp.* és *Caliciviridae*) sem pedig endoszkópos vizsgálatokkal (gyomor- és vastagbéltükrözés) nem lehetett eltérést igazolni. Hasi komputertomográfiás (CT) vizsgálat alapján a gyomor pylorus részének megfelelő területen egy enyhe falvastagodás, illetve a mesenterium területén, a duodenumtól kaudálisan egy hypervaszkuarizált képlet volt megfigyelhető. Egy korábbi, 2015-ben készült CT-vizsgálaton, melyet szintén a CgA-szintek folyamatos emelkedése miatt végeztünk, a fenti eltérések nem voltak láthatóak. A második CT által jelzett hypervaszkuarizált területről vett vékonytű-biopsziás minta egy CgA- és synaptophysin-pozitív, grade I-es stádiumú neuroendokrin tumort igazolt, alacsony Ki-67 proliferációs rátával, továbbá, a tumor szomatosztatin receptor szcintigráfiára is pozitív volt. A CgA-n és az 5-hidroxi-indolecetsav emelkedett szintjein kívül minden egyéb tumormarker a normál tartományban volt.

A Semmelweis Egyetem Endokrin Onkológiai Bizottsága a tumor sebészeti eltávolítását, a műtét során a tumor pontos lokációjának meghatározását, és a műtétiig szomatosztatin

analóggal történő kezelést javasolt. A primert tumort (1,5x1 cm) az ileum területén, a vakbélből orálisan körülbelül 50-70 cm-re lokalizálták. A tumor mellett egy 10x6x5 és 7x5x4 cm méretű, a mesenterium gyök területén elhelyezkedő nyirokcsomó-konglomerátum is eltávolításra került. A tumor hisztopatológiai vizsgálata megerősítette a vékonytű-biopszia eredményét: A tumor egy grade I-es, pT4N1M0 neuroendokrin elváltozás, ami immunhisztokémiai festéssel igazoltan CgA pozitív, illetve a tumor Ki-67 pozitivitása kisebb, mint 1% volt (**12. ábra**). 22 nyirokcsomóból 8 volt pozitív metasztázisra. A Neuroendokrin Onkológiai Bizottság értékelése alapján, a daganat hisztopatológiai és prognosztikai paraméterei igen kedvezőek voltak, távoli áttétnek sem volt jele, emiatt onkológiai kezelés nem szükséges, három havonta elégséges a CgA és 5-hidroxi-indolecetsav mérésével történő szoros monitorozás. Egy hónappal a tumor műtéti eltávolítását követően a betegnél a szérumban a CgA szint csaknem a normál tartományon belülre (103 ng/mL, **11. ábra**) csökkent vissza.



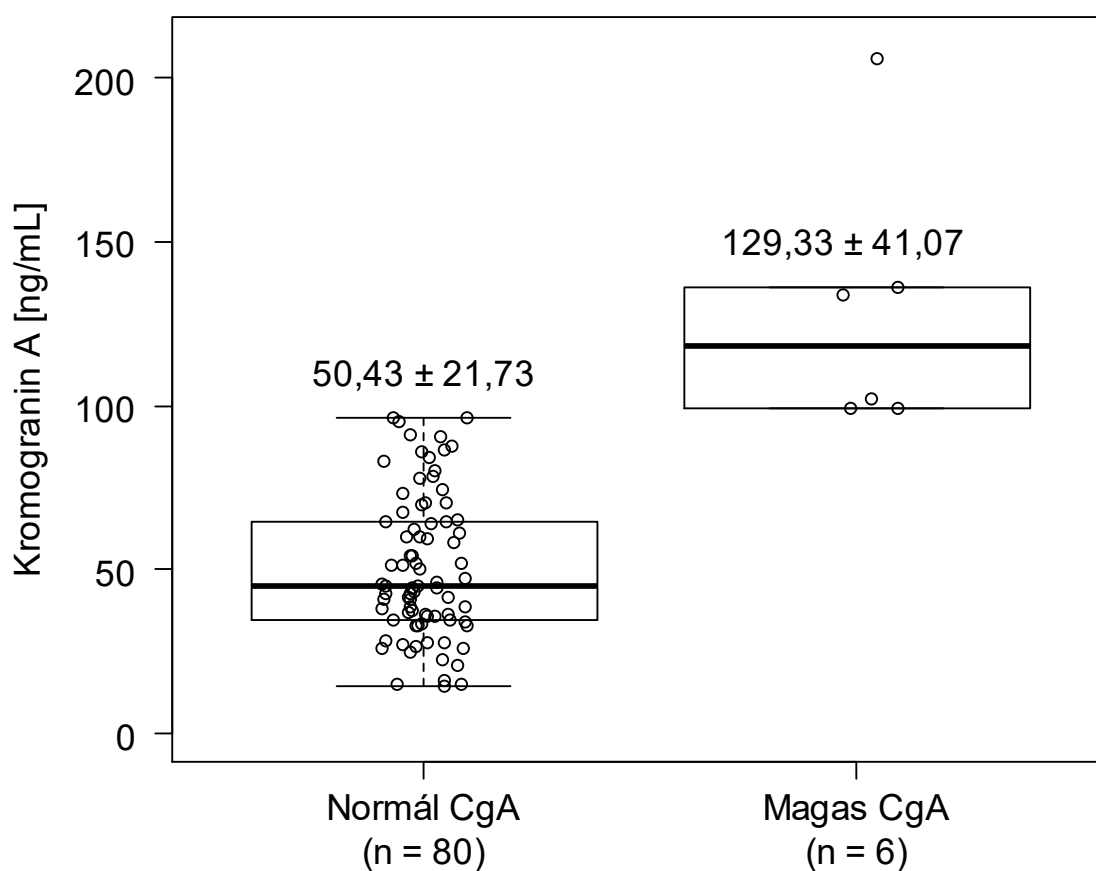
11. ábra: Az általunk kezelt beteg szérumban a kromogranin A (CgA) szintjének változása a 2006-2020 közötti időszakban. A folytonos vonal a megfigyelt, a halványkék tartomány a 6.1.2-es fejezetben bemutatott kevert modell által előrejelzett CgA-szinteket ábrázolja. A piros pontozott vonal a CgA normál tartományának felső határa (NFH; 98,1 ng/mL). Az ábra alsó felében található narancssárga szaggatott vonalról pedig a ~14 év hosszú megfigyelési időszak alatt megfigyelt glikált hemoglobin (HbA_{1c}) szintek olvashatóak le.



12 ábra: Kromogranin A-specifikus immunhisztokémiai festése az eltávolított vékonybél neuroendokrin tumor egy részletének (nagyítás: 20x). A kékes festődésű sejtek a kromogranin A-pozitív neuroendokrin sejtek. *A szövettani metszetről készült fotókat készítette: Prof. Dr. Nagy Péter.*

4.2. Kromogranin A vizsgálata 2-es típusú cukorbetegségben

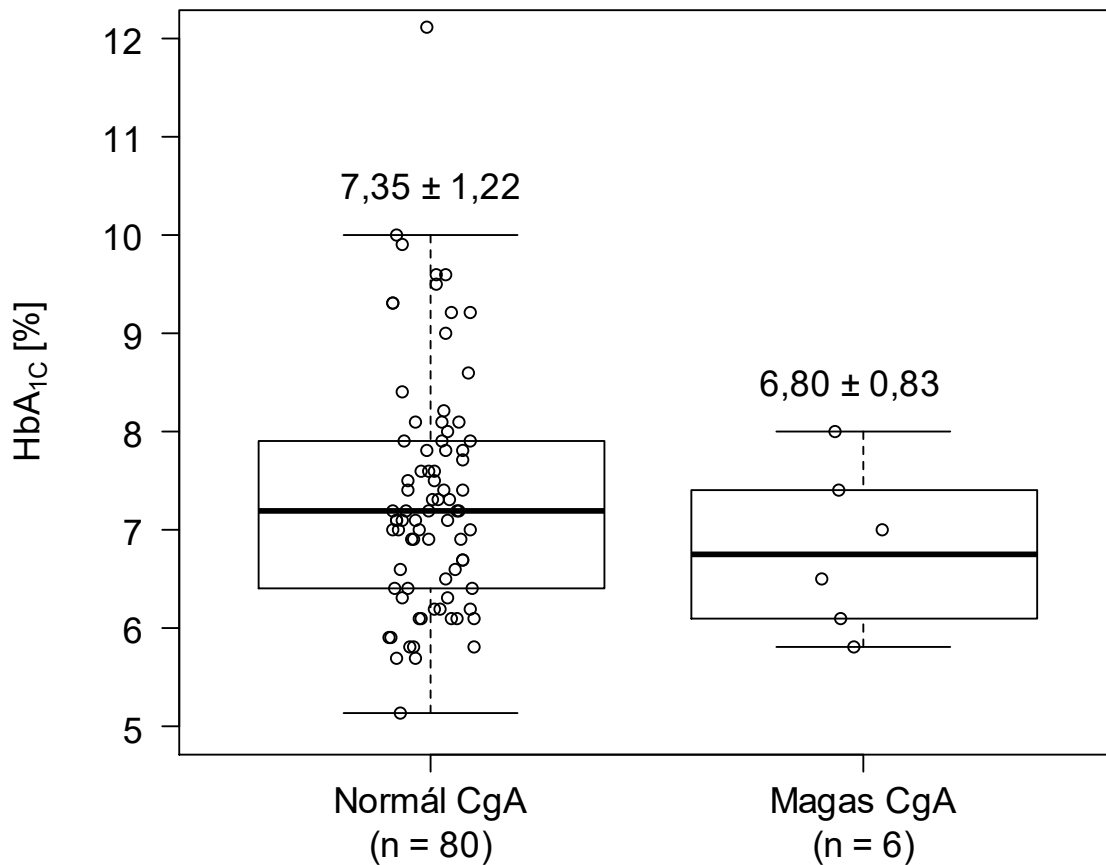
A T2DM betegek átlagéletkora $61,80 \pm 11,84$ év, cukorbetegségük ismert fennállási ideje pedig átlagosan $12,73 \pm 9,08$ év volt. A T1DM vizsgálathoz hasonlóan, a betegeket ebben a vizsgálatban is szérumszintjük alapján soroltuk két csoportba. A normál tartományon belüli szérumszinttel rendelkező betegek (*Normál CgA*) csoportjába 80 fő (93%), míg a normál tartomány felső határánál magasabb CgA szinttel (>98.1 ng/ml) rendelkező betegek csoportjába, a *Magas CgA* csoportba 6 beteg (7%) került besorolásra (13. ábra).



13. ábra: 2-es típusú cukorbetegség szérumszintjei a *Normál CgA* és a *Magas CgA* csoportokban.

A két csoport között nem lehetett különbséget kimutatni sem az anamnesztikus, sem pedig a laboratóriumi adatok között (11. táblázat). A laborparaméterek és a CgA közötti összefüggés(ek)et egy- és többtényezős elemzésekkel is megvizsgálva sem tudtunk kimutatni olyan paramétert, mely a CgA-val összefüggést mutatott volna.

Míg T1DM-ben a magas CgA szintekhez magasabb HbA_{1C} szinteket tartoztak, T2DM-ben ezt az összefüggést nem tudtuk igazolni. A két csoport HbA_{1C} szintjei nem különböztek egymástól ($p_B = 0,4812$; **14. ábra**), illetve korrelációs kapcsolat sem volt kimutatható ($p_B = 0,2852$). Az érvényes magyar ajánlások, és az Amerikai Diabetes Társaság 2020-ban kiadott ajánlása alapján a betegek jó- és rossz aktuális szénhidrát anyagcserehelyzete a HbA_{1C} szintek alapján 7% felett a rossz, alatta pedig a jó csoportba sorolandó. A vizsgált cukorbetegnél 53 főnél (61,63%) figyeltünk meg 7% feletti HbA_{1C} szinteket. A betegeket anyagcserehelyzetük alapján összehasonlítva sem tudtunk szignifikáns eltérést igazolni a két csoport között ($p_B = 0,7438$).



14. ábra: 2-es típusú cukorbetegek glikált hemoglobin (HbA_{1C}) szintjei a *Normál CgA* és a *Magas CgA* csoportokban.

Az adatok összehasonlítását elvégeztük továbbá aszerint is, hogy a csoportosító változó nem a CgA volt, hanem a betegek neme, a hipertónia vagy a pajzsmirigybetegség megléte, illetve a HbA_{1C} érték (7% alatt vagy felett). Az irodalomból már ismert

összefüggésektől eltekintve, egyik csoportosító változónak sem lehetett kimutatni szignifikáns összefüggését a CgA-val, és más paraméterekkel sem.

11. táblázat: A 2-es típusú cukorbeteg személyek laboratóriumi és anamnesztikus adatai a *Normál CgA* és a *Magas CgA* csoportokban. (átlag \pm szórás)

Paraméter	<i>Normál CgA</i> (n = 80)	<i>Magas CgA</i> (n = 6)	Bayes-i p-érték
Életkor [év]	61,80 \pm 12,17	61,83 \pm 6,55	0,9937
Diabetes fennállási ideje [év]	13,06 \pm 9,21	8,33 \pm 5,99	0,4216
Kromogranin A [ng/mL]	50,43 \pm 21,73	129,33 \pm 41,07	< 0,0001
Fehérvérsejtszám [10^9 /L]	7,95 \pm 2,06	8,76 \pm 2,85	0,7278
Vörösvértestszám [10^{12} /L]	4,86 \pm 0,40	4,72 \pm 0,41	0,6478
Hemoglobin [g/L]	142,13 \pm 11,07	139,89 \pm 10,52	0,8290
Hematokrit [L/L]	0,42 \pm 0,03	0,42 \pm 0,02	0,9996
Thrombocytaszám [10^9 /L]	262,40 \pm 66,56	298,83 \pm 82,97	0,5108
Kreatinin [μ mol/l]	75,80 \pm 19,45	58,17 \pm 11,32	0,4351
eGFR $\left[\frac{mL}{min \cdot 1,73m^2} \right]$	84,96 \pm 16,88	96,10 \pm 13,45	0,9996
Koleszterin [mmol/L]	4,95 \pm 1,28	4,47 \pm 0,41	0,5636
HDL [mmol/L]	1,20 \pm 0,26	1,29 \pm 0,39	0,8091
LDL [mmol/L]	3,18 \pm 0,99	2,73 \pm 0,16	0,4578
Trigliceridek [mmol/L]	2,24 \pm 1,32	1,03 \pm 0,26	0,4351
TSH [mIU/L]	1,61 \pm 1,66	1,42 \pm 1,52	0,9703
Glikált hemoglobin (HbA _{1C}) [%]	7,35 \pm 1,22	6,80 \pm 0,83	0,4812
Testtömegindex (BMI) [kg/m ²]	31,61 \pm 5,84	28,51 \pm 6,10	0,3810
Nem (Férfi / Nő) [fő]	40 / 40 (50% / 50%)	2 / 4 (33% / 60%)	0,7604
Magasvérnyomás [fő]	71 (88,75%)	6 (100%)	0,4049
Pajzsmirigybetegség [fő]	16 (20%)	0 (0%)	0,7945
Rossz szénhidrát anyagcserehelyzet (HbA _{1C} 7% felett) [fő]	50 (62,5%)	3 (50%)	0,7438

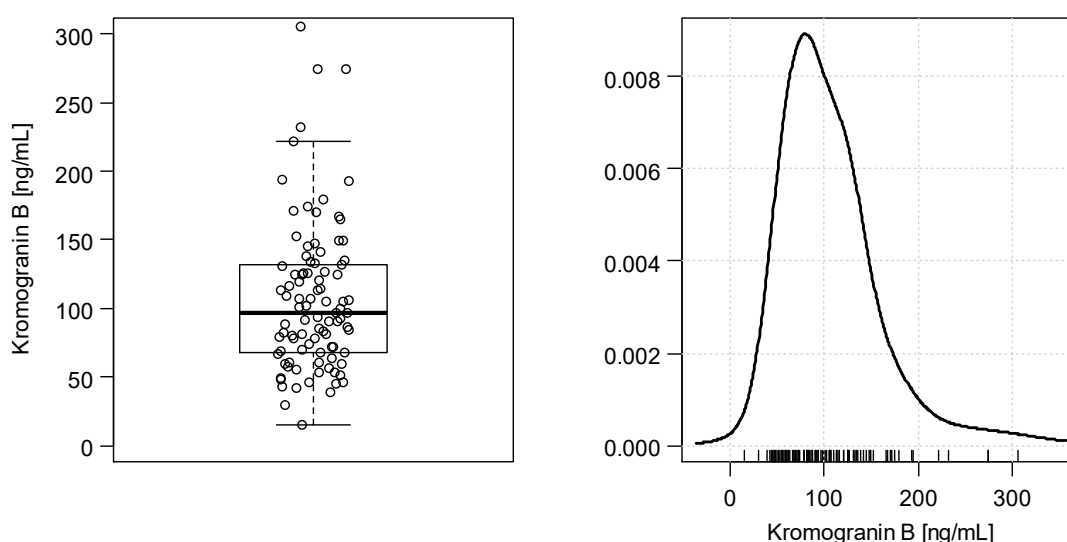
eGFR: számított glomerulus filtrációs ráta; HDL: magas denzitású lipoprotein; LDL: alacsony denzitású lipoprotein; TSH: pajzsmirigy-serkentő hormon.

4.3. Szérum kromogranin B szintek vizsgálata

4.3.1. Kontroll személyek szérum kromogranin B szintjének jellemzése

Vizsgálatainkba összesen 94 kontroll személyt vontunk be. A kontroll személyek életkora 20 és 80 év között változott, átlagos életkoruk $44,40 \pm 19,23$ év volt. A kontroll személyek életkorának széles tartományára a T1DM és T2DM betegek közötti, életkor-beli különbség miatt volt szükség: T1DM-ben jellemző a fiatalabb betegek, míg T2DM-ben az idősebb betegek előfordulási aránya. Fenti különbségek miatt az életkor és a CgB szintek összefüggéseit különös körültekintéssel elemeztük.

A CgA-val ellentétben, melyet laboratóriumi diagnosztikában rutinszerűen használnak, a CgB alkalmazását jelenleg csupán tudományos kutatások során javasolják. A CgB normál tartományát eddig még nem határozták meg pontosan, egészséges kontroll személyek bevonásával is elvégzett vizsgálatok alapján (142, 270) egészségesekben a CgB szintek mediánja 135-149 ng/mL között, interkvartilis tartománya pedig 100-177 ng/mL között helyezkedik el. Előbbiekkel szemben egy korábbi vizsgálat az egészséges személyek CgB szintjének mediánját valamivel alacsonyabbra, 73 ng/mL-re becsülte, 40-130 ng/mL közötti 2,5 – 97,5%-os percentilis intervallummal (143). Jelen vizsgálatunkban a 94 kontroll személy szérum CgB szintjének mediánja 97,00 ng/mL, interkvartilis tartománya pedig 68,13 – 131,65 ng/mL volt (**15. ábra**).



15. ábra: Kontroll személyek szérum kromogranin B szintjének eloszlása boxplot (bal), illetve denzitasdiagram (jobb) segítségével.

Vizsgáltuk, hogy a kontroll személyek CgB szintjei és a különböző laboratóriumi és/vagy anamnesztikus paramétereik között kimutatható-e bármilyen kapcsolat. Sem a betegek életkorának, CgA szintjének, vérkép paramétereinek, vesefunkciójának, koleszterin és triglicerid értékeinek, sem pedig a BMI-nek nem volt hatása a CgB szintekre. A laboratóriumi paraméterekhez hasonlóan a betegek neme, illetve a magasvérnyomás, a pajzsmirigybetegség és/vagy a gastroesophagealis reflux betegség fennállása sem befolyásolta a CgB szintjeit (**12. táblázat**).

12. táblázat: A szérumban kromogranin B szintek kapcsolata a különböző paraméterekkel

Paraméter	Korrelációs együttható	p-érték
Életkor [év]	+0,16	0,2523
Kromogranin A [ng/mL]	-0,17	0,2079
Fehérvérsejtszám [$10^9/L$]	-0,09	0,4464
Vörösvértestszám [$10^{12}/L$]	-0,24	0,0799
Hemoglobin [g/L]	-0,27	0,0530
Hematokrit [L/L]	-0,27	0,0530
Thrombocytaszám [$10^9/L$]	-0,12	0,3774
Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	-0,15	0,2676
eGFR [$\frac{mL}{\text{min} \cdot 1,73m^2}$]	-0,10	0,4396
Koleszterin [mmol/L]	+0,04	0,7442
HDL [mmol/L]	+0,17	0,2079
LDL [mmol/L]	+0,00	0,9832
Trigliceridek [mmol/L]	-0,17	0,2079
Magas szenzitívitású C reaktív protein [mg/L]	+0,12	0,3774
TSH [mIU/L]	-0,06	0,6184
Testtömegindex (BMI) [kg/m^2]	+0,22	0,1252
Nem (Férfi / Nő) [fő]	–	0,1512
Magasvérnyomás [fő]	–	0,6738
Pajzsmirigybetegség [fő]	–	0,1512
Gastroesophagealis reflux betegség [fő]	–	0,5677

eGFR: számított glomerulus filtrációs ráta; HDL: magas denzitású lipoprotein; LDL: alacsony denzitású lipoprotein; TSH: pajzsmirigy-serkentő hormon.

4.3.2. Kromogranin B szintek megoszlása cukorbetegségben

A kontroll személyekhez hasonlóan, a cukorbetegéknél is megvizsgáltuk először, hogy bármelyik vizsgált paraméternek van-e a CgB-t befolyásoló hatása. Sem egytényezős, sem pedig többtényezős regressziós modellekkel sem lehetett kimutatni a CgB szinteket befolyásoló hatást. Mindkét cukorbeteg típusban megvizsgáltuk továbbá, hogy a nem, a társbetegségek vagy a savszekréció-gátlás szerinti alcsoport-bontásokban kimutatható-e szignifikáns eltérés. Egyik elrendezés szerint sem lehetett különbséget kimutatni.

A vizsgálatba bevont 94 kontroll személyből propensity score matching technikával korban és nemben illesztett alcsoportokat hoztunk létre. A modell alapján a T1DM-hez 62, a T2DM-hez 47 fő egészséges kontrollt illesztettünk. A két alcsoportban 15-15 fő mindkét alcsoportban szerepelt. Ennek oka, hogy a T1DM csoportban nagyobb számban fordultak elő idősebb betegek (pl. LADA-s) is. A csoportok anamnesztikus és laboratóriumi adatait a **13.** és **14. táblázatban** foglaltuk össze.

13. táblázat: Az 1-es típusú cukorbetegégek anamnesztikus és laboratóriumi adatai

Paraméter	1-es típusú diabetes [n = 100]	Illesztett kontroll személyek [n = 62]	p-érték
Életkor [év]	42,2 ± 13,4	44,1 ± 16,8	0,4443
Diabetes fennállási ideje [év]	17,3 ± 10,1	–	–
Kromogranin B [ng/mL]	89,39 ± 34,23	107,38 ± 59,77	0,0241
Glikált hemoglobin (HbA _{1C}) [%]	8,0 ± 1,7	–	–
Fehérvérsejtszám [10 ⁹ /L]	6,91 ± 1,77	7,08 ± 1,95	0,5894
Vörösvértestszám [10 ¹² /L]	4,88 ± 0,51	5,04 ± 0,56	0,0739
eGFR $\left[\frac{mL}{min \cdot 1,73m^2}\right]$	100,79 ± 18,65	100,26 ± 16,10	0,8483
Testtömegindex (BMI) [kg/m ²]	25,6 ± 5,0	25,9 ± 5,3	0,7505
Nem (Férfi / Nő) [fő]	50 : 50 (50,0% : 50,0%)	31 : 31 (50,0% : 50,0%)	1,0000
Magasvérnyomás [fő]	47 (47,0%)	17 (27,4%)	0,0140
Pajzsmirigybetegség [fő]	31 (31,0%)	4 (6,5%)	0,0002
GERD [fő]	14 (14,0%)	7 (11,3%)	0,8104
Savszekréció-gátló kezelés [fő]	6 (6,0%)	5 (8,1%)	0,7499

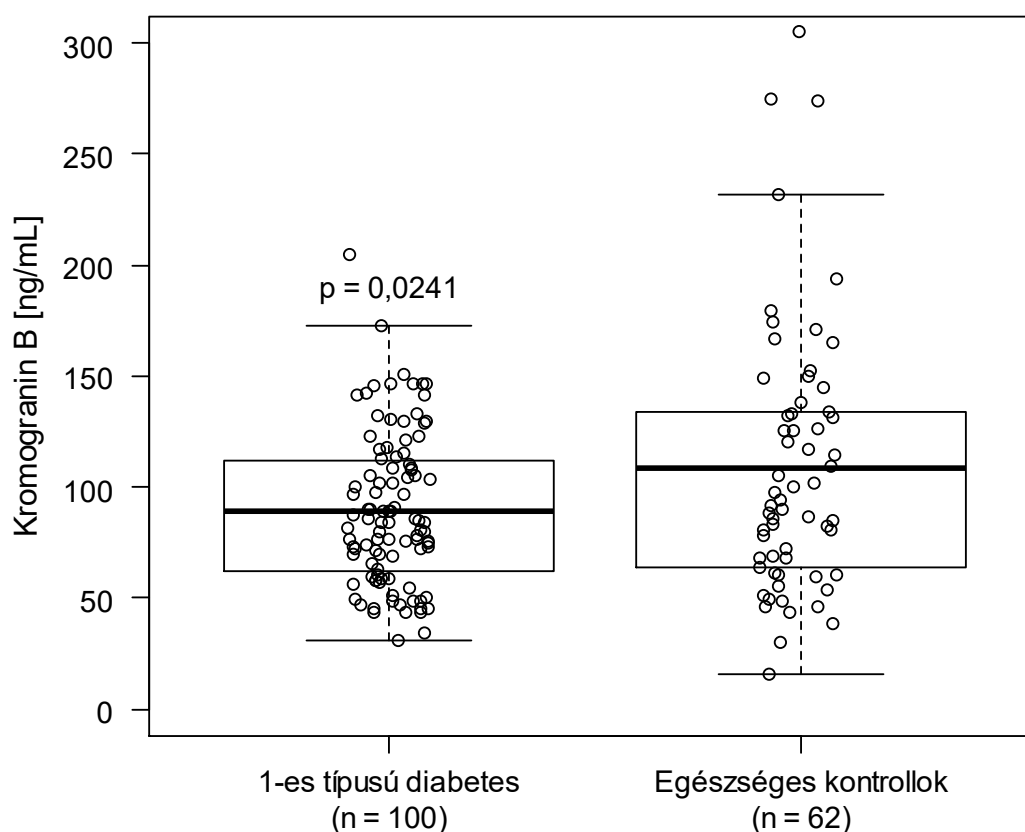
eGFR: számított glomerulus filtrációs ráta, GERD: gastroesophagealis reflux betegség.

14. táblázat: A 2-es típusú cukorbetegség anamnesztikus és laboratóriumi adatai

Paraméter	2-es típusú diabetes [n = 100]	Illesztett kontroll személyek [n = 47]	p-érték
Életkor [év]	63,0 ± 11,6	58,4 ± 14,6	0,0589
Diabetes fennállási ideje [év]	13,7 ± 10,3	–	–
Kromogranin B [ng/mL]	99,72 ± 54,79	112,54 ± 61,68	0,1698
Glikált hemoglobin (HbA _{1c}) [%]	7,3 ± 1,2	–	–
Fehérvérsejtszám [10 ⁹ /L]	7,93 ± 2,08	7,21 ± 1,91	0,0443
Vörösvértestszám [10 ¹² /L]	4,82 ± 0,39	5,01 ± 0,56	0,0389
eGFR $\left[\frac{mL}{min \cdot 1,73m^2}\right]$	83,49 ± 17,84	90,19 ± 13,13	0,0117
Testtömegindex (BMI) [kg/m ²]	31,1 ± 5,8	27,9 ± 5,4	0,0017
Nem (Férfi / Nő) [fő]	50 : 50 (50,0% : 50,0%)	24 : 23 (51,1% : 48,9%)	1,0000
Magasvérnyomás [fő]	91 (91,0%)	17 (36,2%)	<0,0001
Pajzsmirigybetegség [fő]	16 (16,0%)	4 (8,5%)	0,3038
Gastroesophagealis reflux betegség [fő]	31 (31,0%)	5 (10,6%)	0,0074
Savszekekráció-gátló kezelés [fő]	29 (29,0%)	3 (6,4%)	0,0013

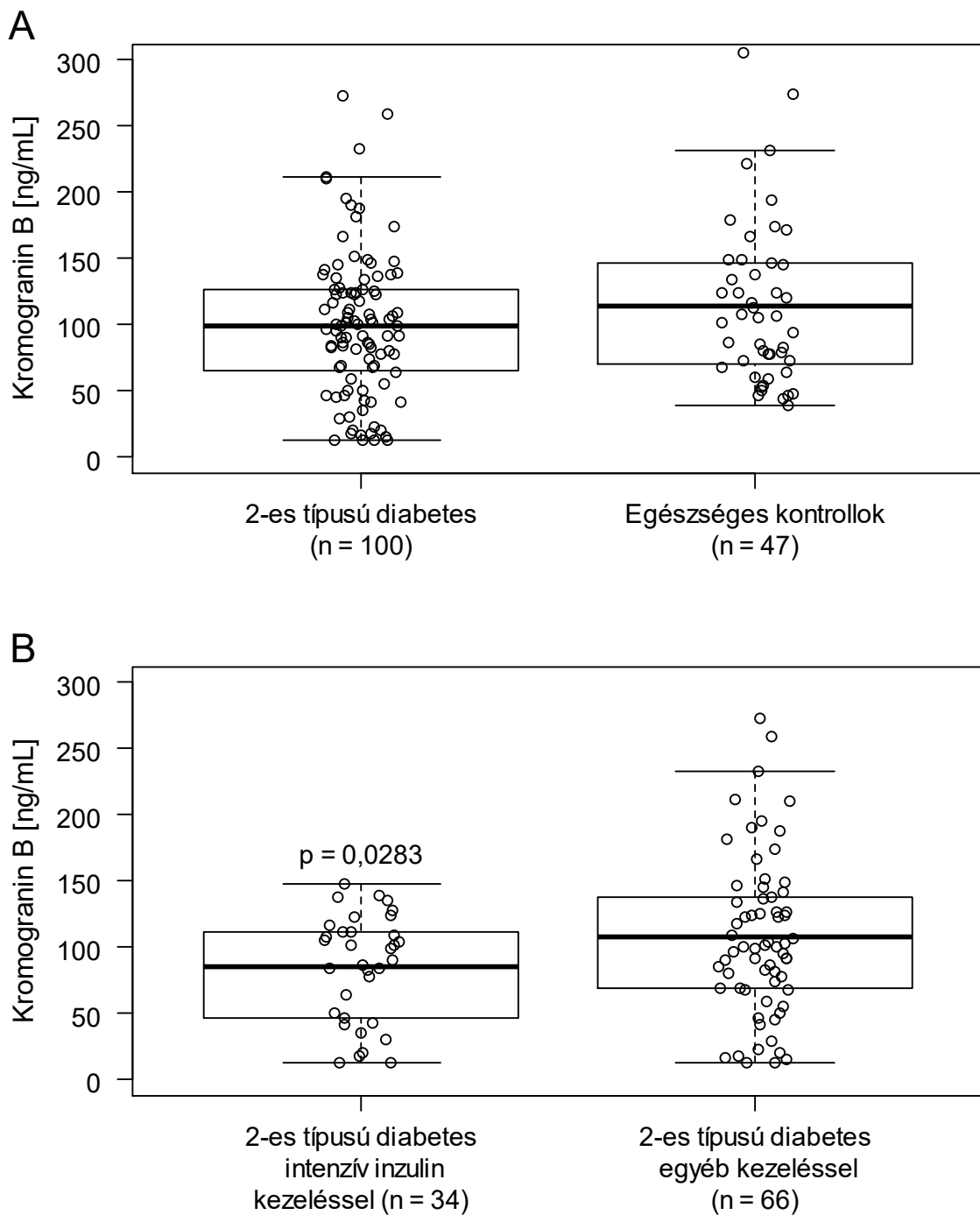
eGFR: számított glomerulus filtrációs ráta.

T1DM-ben a szérumban a CgB szintek szignifikánsan alacsonyabbak ($p = 0,0241$), mint a korban és nemből illesztett kontroll személyeknél (**16. ábra**). A T1DM betegek szérumban a CgA és CgB szintjei között nem igazolható semmilyen összefüggés ($p = 0,7271$). A két csoport között kimutatható egyéb szignifikáns eltérések, hogy T1DM-ben gyakoribb a magasvérnyomás, illetve a pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága, az irodalomból már jól ismert összefüggések (**13. táblázat**) (186, 193).



16. ábra: 1-es típusú cukorbetegségben, a korban és nemben illesztett kontroll személyekhez képest, alacsonyabb szérumszintű kromogranin B szintek figyelhetők meg.

A T2DM betegek szérumszintű CgB szintjei nem különböztek a korban és nemben illesztett kontroll személyektől ($p = 0,1698$; **17A. ábra**). Azonban ha a T2DM betegeket kezelésük típusa szerint további két alcsoportra bontjuk, akkor az ICT-vel kezelt betegek szérumszintű CgB szintje ($n = 34$, CgB: $84,87 \pm 40,37$ ng/mL) szignifikánsan alacsonyabb ($p = 0,0283$; **17B. ábra**), mint az egyéb kezelésben részesülő betegeké ($n = 66$, CgB: $107,38 \pm 59,74$ ng/mL). A T1DM-nél megfigyelthez hasonlóan, T2DM-ben sem volt igazolható semmilyen összefüggés a CgA- és a CgB szintek között ($p = 0,7635$), illetve a T2DM és a kontroll csoport között kimutatott egyéb eltérések – magasabb BMI, vérképbeli eltérések, alacsonyabb vesefunkció (eGFR), illetve a különböző társbetegségek gyakoribb előfordulása – mind jól ismertek a klinikai irodalomból (**14. táblázat**) (174, 198, 206, 271).



17. ábra: Szérum kromogranin B (CgB) szintek 2-es típusú cukorbetegekben (T2DM). A korban és nemben illesztett kontroll személyekhez képest, az összes T2DM beteget együttesen vizsgálva nem mutatható ki szignifikáns eltérés a CgB szintek között (A). A betegeket a kezelésük szerinti alcsoportokra bontva azonban az intenzív inzulin terápiában részesülő betegek szérum CgB szintjei szignifikánsan ($p = 0,0283$) alacsonyabbak (B).

5. Megbeszélés

A kromograninok és a cukorbetegség közötti kapcsolat vizsgálata friss kutatási terület. Mind a CgA-ról és hasítási termékeiről, mind pedig a CgB-ről igazolták, hogy közvetve vagy közvetett módon, de bizonyos mértékben részt vesznek a cukorháztartás szabályozásában. A CgA-val kapcsolatban némileg több információ áll rendelkezésre: a teljesség igénye nélkül, részt vesz a T1DM patomechanizmusában (40, 92, 112) és hozzájárul a cukorháztartás szabályozásához (6, 36, 37, 98-110) is, míg a CgB és a cukoranyagcsere közötti legjelentősebb kapcsolat, az eddig publikált eredmények alapján, hogy a CgB részt vesz az inzulin fiziológiás szekréciójában (245-247).

5.1. Kromogranin A vizsgálata diabetes mellitusban

A frissen diagnosztizált T1DM betegekben szignifikánsan magasabb a WE-14 indukálta CD4⁺ (112), illetve a CgA₁₀₋₁₉- és CgA₄₃₋₅₂-fragmentumuk okozta CD8⁺ béta-sejt specifikus T-sejt antigenitás. A megfigyelt fokozott autoimmunitás arra enged következtetni, hogy a CgA ezen hasítási termékei jelentős szerepet játszanak a betegség patogenezisében (40, 92, 111, 112). Szintén a CgA a betegség patogenezisében betöltött szerepét erősíti, hogy CgA-génkiütött egerekben, illetve speciális hibrid CgA-C-peptid molekulákkal kezelt NOD egerekben a T1DM gyakorlatilag nem alakul ki vagy a betegség kialakulása késleltethető (215, 219, 221-223). Azonban nagyon kevés információ áll rendelkezésre, hogy a CgA milyen szerepet tölt be a T1DM későbbi stádiumaiban. Jelen vizsgálatunk eredményei alapján a T1DM betegek körülbelül 20%-ában igazolható a normál tartomány felső határánál magasabb szérumszintű CgA. A T1DM kialakulását követően a hasnyálmirigyben a funkcionális béta-sejtek aránya 1% alá csökken (193), így megfigyelésünk igen nagy valószínűséggel nem kapcsolódik a betegség patogenezisének során leírt CgA fragmentumokra érzékeny béta-sejt-specifikus T-sejtekhez kapcsolódó autoimmun folyamathoz. Megfigyelésünket, miszerint T1DM-ben a betegek egy jelentős hányadánál a szérumszintű CgA szint a normál tartománynál magasabb, közleményünk publikációját követően röviddel egy másik munkacsoport is igazolta (272).

Az ECL hyperplázia és az AIG gyakrabban fordult elő a magas CgA szinttel rendelkező T1DM betegek csoportjában, hasonlóan egy korábbi vizsgálathoz, ahol parietális-sejt

ellenes autoantitest (PCA) pozitív T1DM betegekben vizsgálták az ECL hyperplázia és az AIG gyakoriságát (273). A magas CgA szinttel és ECL sejtes hyperpláziával is rendelkező betegeink kb. 50%-ában volt kimutatható egyidejűleg az AIG is, összhangban az ECL hyperplázia és az AIG közötti szoros kapcsolatnak megfelelően (266, 268, 273, 274). Szignifikánsan alacsonyabb hemoglobin és hematokrit értékeket, illetve vörösvértestszámot igazoltunk a *Magas CgA* csoportban, mely a csoporton belüli magasabb AIG előfordulással, és az ahhoz szorosan kapcsolódó különböző anémia formákkal magyarázható (266, 267).

Vizsgálatunk prospektív részének segítségével a cukorbetegség fennállási idejének előrehaladtával a szérum CgA szintek lassú, de folyamatos növekedése volt igazolható, mely emelkedéssel együttesen az ECL hyperplázia stádiumának progresszióját is megfigyeltük: habár az archív gasztroszkópiás minták alacsony száma nem tette lehetővé a szövetszövetminták teljes körű prospektív vizsgálatának elvégzését, a friss gasztroszkópiából származó biopsziás- és az archivált minták összehasonlítása alapján a *Magas CgA* csoportban a T1DM betegek ECL hyperplázia stádiumai a cukorbetegség fennállási idejének előrehaladtával progressziót mutatnak, melyet a szérum CgA szintek emelkedése kísért. Azokban a *Magas CgA* csoportba tartozó betegekben, ahol az ECL hyperplázia stádiuma nem változott, a CgA szintje sem változott szignifikánsan. A szérum és a szövetszöveti eredmények között megfigyelt szoros kapcsolat határozottan arra utal, hogy T1DM-ben a CgA szintek emelkedését nagy valószínűséggel a gyomornyálkahártya szövetszöveti elváltozásai okozzák. Ezt a hipotézist támasztja alá az a megfigyelésünk is, hogy a *Magas CgA* csoportban magas szérum gasztrin szinteket mértünk, mely szintén a gyomorban történő fokozott CgA termelés eredetére utal (275). Megjegyzendő, hogy korábbi megfigyelések szerint T1DM-ben a CgA egy, a PCA-tól és a gasztrintól is független prognosztikai markernek tekinthető az ECL hyperpláziák kimutatására (273). Sajnálatos módon eredményeink nem teszik lehetővé annak megválaszolását, hogy az ECL hyperplázia vagy az AIG alakul-e ki először, és milyen patomechanizmus áll a folyamat hátterében. Magas CgA szintek mellett az AIG csak lineáris vagy mikronoduláris ECL hyperplázia mellett figyelhető meg, míg normál tartományú CgA szintek mellett egyedül az ECL hyperplázia megjelenése igazolható, AIG pedig nem. Ezen megfigyelésünk arra enged következtetni, hogy az AIG és ECL hyperplázia közül utóbbi alakulhat ki először. Mindazonáltal fontosnak tartjuk

megemlíteni, hogy mind az ECL-sejtes hyperplázia (260, 273), mind pedig az AIG (266, 269) egyaránt előalakja lehet a gyomorban kialakuló neuroendokrin tumornak (NET) (276). T1DM-ben a gyomor NET-ek kialakulásának több, mint 10-szeres prevalenciája ismert (273). T1DM-ben a CgA-szintek folyamatos monitorozásának jelentőségét munkacsoportunk egy korábbi (277), illetve a jelen dolgozatban bemutatott esete is bizonyítja: mindkét esetben a szérum CgA relatív emelkedése hívta fel a figyelmet további vizsgálatok elvégzésére. Míg az első esetben egy hormonálisan inaktív gyomor NET alakult ki (277), a jelen dolgozatban részletezett esettanulmányban a vékonybél NET-át igazoltuk. Mindkét esetben röviddel a tumor eltávolítását követően a szérum CgA szint jelentősen csökkent, közel normál tartományba tért vissza. Az előrehaladott stádiumú gasztrointesztinális NET-ekre jellemző a tízszeres vagy még magasabb CgA szint, mely rossz prognosztikai jelnek (12, 20), míg a mérsékelt mértékű CgA emelkedés kedvezőnek tekinthető.

A szérum CgA-t a különféle NET-ek rutin diagnosztikája során alkalmazzák (20), de bebizonyosodott, hogy megfelelő marker mind a NET-ek premalignus elváltozásainak, az ECL hyperplázia (278), illetve a gasztrointesztinális NET-ek progressziójának nyomon követésére is (20, 269, 273). T1DM-ben, ROC-görbe elemzéseink alapján a normál tartományt jelentősen meghaladó CgA szintek már egyértelműen jól jelzik az ECL hyperplázia jelenlétét. Az optimális küszöbérték az ECL hyperpláziák biztos felismerésére azonban kb. kétszer magasabb volt, mint a CgA normál tartományának felső határa, aminek következtében a fel-nem-ismert ECL hyperplázia esetek száma magas e két pont között. Az AIG esetében az optimális CgA küszöbérték gyakorlatilag megegyezett a normál tartomány felső határával, és csak a CgA szinteket alkalmazva gyakorlatilag nem voltak azonosítható AIG esetek a vizsgált populáción belül. Végül, de nem utolsósorban, a normál tartomány feletti CgA szintek, illetve ezek emelkedése jól jellemezték az ECL hyperplázia progresszióját.

A CgA szint gyenge, de szignifikáns korrelációt mutatott a HbA_{1C}-vel, illetve a betegek megfelelő- vagy rossz glikémiás kontrollja szerinti csoportosításban is különböző CgA szinteket figyeltünk meg a két csoportban. Vizsgálatunk során egy előzetes, de klinikai szempontból érdekes megfigyelést tettünk: a magas CgA szinttel rendelkező betegek többségében a glikémiás kontroll rendkívül nehezen tartható be, és a betegek szénhidrátanyagcseréjét nem lehet hatékonyan normalizálni még annak ellenére sem, ha

a beteg compliance-e megfelelő. Jelen vizsgálati beállítás nem tette lehetővé, hogy meghatározzuk, mik lehetnek a rossz glikémiás kontroll lehetséges okai magas CgA szint mellett, miközben a beteg compliance megfelelő. Állatkísérletekből ismert, hogy a vérben keringő PST akár 70-90%-át is a gyomor ECL-sejtjei termelik (279), a PST pedig aktívan részt vesz a cukorháztartás szabályozásában (6, 36, 37, 98-110), így elképzelhető, hogy a rossz anyagcserehelyzet és a magas CgA szint közötti feltételezett összefüggés az ECL-sejtek hyperpláziája miatt alakul ki, amit az AIG vagy egy NET megjelenése tovább fokozhat.

A T1DM mellett vizsgáltuk T2DM-ben is a szérumban CgA szinteket. A T2DM és a CgA közötti kapcsolat eddig keveset kutatott terület. Egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva, a CgA egyik hasítási termékének, a pankreasztatinnak szignifikánsan magasabb posztprandiális szérumban szintje igazolható T2DM-ben, melynek a glukóz indukálta inzulinszekréció mérséklése útján végső soron a hyperglykaemia kialakulásában lehet szerepe (99, 108). T2DM-ben a nyál- és a szérumban CgA koncentrációja szintén magasabb, mint a kontroll személyekben (17, 227, 229). Jelen vizsgálatunk eredményei alapján T2DM-ben kb. 7%-os előfordulását igazoltuk a normál tartománynál magasabb szérumban CgA szinteknek. A T1DM betegeknél azon megfigyelt összefüggést, mely szerint a rosszabb anyagcserehelyzethez magasabb CgA szintek tartoznak, T2DM-ben nem lehetett igazolni. A glikémiás kontroll mellett további paraméterek esetleges szerepét is megvizsgáltuk, hogy T2DM-ben mi állhat a ~7%-os magas CgA szint előfordulás háttérében, azonban nem tudtuk semelyik paramétert sem összekötni a CgA emelkedéssel. Fontos megjegyezni, hogy T2DM-ben a vizsgálatunkat és az adatok elemzését is jelentősen korlátozta, hogy magas CgA szint a vizsgálatban részt vett T2DM betegek csak igen kis részében volt megfigyelhető.

Az irodalomban jelenleg nincs egységes konszenzus a CgA, mint a cukorbetegség egy kiegészítő markereként történő alkalmazhatóságáról. Míg egyes szerzők javaslata alapján a CgA és a diabetes kapcsolatának további vizsgálatára van szükség ennek megállapítására (214), addig mások szerint a gasztrinnal és PCA-val közösen történő együttes alkalmazása ekvivalens lehet a gyomor premalignus és NET elváltozásainak kimutatására, kiváltva az invazív endoszkópiás és biopsziás mintákkal történő hisztopatológiai vizsgálatokat (273). A gasztrin-termelő G-sejtek, a CgA-termelő ECL-sejtek és a PCA-val fedett parietális sejtek egy komplex, funkcionális együttest alkotnak

a gyomormirigyekben (280). A három marker közül a CgA a legelőnyösebb az ECL hyperpláziák, az AIG és a NETek progressziójának követésére: a PCA-t elsődlegesen az AIG diagnózisának indikációjára használják (269, 274, 281), alkalmazásának azonban számos korlátja ismert. A PCA nem használható sem az AIG progressziójának nyomon követésére a gyomor parietális sejtjeinek autoimmun pusztulása miatt (269, 281), sem pedig a premalignus szövettani elváltozások és NET-ek előrejelzésére, illetve nyomon követésére (266, 269). A gasztrint a gyomor G-sejtjei termelik, illetve parakrin módon serkenti az ECL-sejtek CgA termelését is (280), azonban szérumban szintje csak közvetett információt tud nyújtani az ECL-sejtekkel kapcsolatban, míg a CgA az ECL-sejtek által termelt fehérje, így direkt információt tud szolgáltatni az ECL-sejtek mennyiségéről (278). Jelen vizsgálat eredményei alapján T2DM-ben a CgA szűrése csupán az egyéb, a cukorbetegséghez nem köthető, a CgA koncentrációjának emelkedésével járó egyéb kórállapotok esetén javasolható. Ezzel szemben T1DM-ben a szérumban CgA rutin mérése jól jelzi az ECL hyperplázia és az AIG fennállását, illetve gasztroszkópiás vizsgálat biopsziás szövettana alapján ezen kórképek hiányában a klinikus számára jelző értékű lehet további vizsgálatok elvégzésére, például NET-ek irányában. A CgA szintek folyamatos monitorozása és annak növekvő szintje jó indikátora lehet endoszkópiás és szövettani, esetleg további képalkotó vizsgálatok szükségességének. A már kialakult ECL hyperplázia és/vagy AIG esetében a CgA monitorozása előre jelezheti a kórállapot súlyosbodását, NET kialakulását. Fentiek alapján javasoljuk a felnőtt T1DM betegek gondozásában a szérumban CgA szint rendszeres mérésének megfontolását, mint kiegészítő marker, ami az ECL hyperplázia, az AIG és feltehetően a NET-ek korai felismerését teszi lehetővé.

5.2. Kromogranin B vizsgálata egészséges és cukorbeteg személyekben

A CgB cukorbetegségben betöltött szerepéről keveset tudunk, az irodalomban főleg állatkísérletek ismertek, melyek során a CgB az inzulin fiziológiás szekréciója során betöltött szerepét igazolták (245, 247, 282). Klinikai vizsgálat, melyben a CgB és a diabetes kapcsolatát vizsgálták volna, jelen dolgozat írásáig nem állt rendelkezésre.

Az elő- és középbélben, illetve a mellékvesevelőben kialakult NET-ek esetében mind a szérumban CgA, mind pedig a szérumban CgB szintje megemelkedik és korrelálnak egymással (142, 143, 283). A fenti megfigyeléssel ellentétben, T1DM-ben a CgA és a CgB szintje nem korrelált egymással, sőt, a kettő ellentétes irányú változását lehetett igazolni. Ahogy azt az előző fejezetben részletesen is bemutattuk, a szérumban CgA szint a cukorbetegség fennállási idejével együtt lassan, de növekszik, míg ezzel szemben, a korban és nemben illesztett egészséges kontrollokkal összehasonlítva, a szérumban CgB alacsonyabb szintje figyelhető meg T1DM-ben. T2DM-ben, a CgA-hoz hasonlóan, a CgB szintek sem különböztek az egészséges kontrollokéhoz képest. Azonban, ha a T2DM betegeket a kezelés típusa szerinti alcsoportokba soroltuk, az ICT kezelésben részesülők CgB szintje szignifikánsan alacsonyabb mind az egyéb kezelésben részesülő T2DM betegektől, mind pedig a kontroll személyektől. A csökkenés mértéke közel azonos volt a T1DM-ben megfigyelttel.

A CgB-t számos ideg-, endokrin- és neuroendokrin sejt képes termelni testszerte (14), szérumban koncentrációjának kialakításához számos szerv és szövettípus hozzájárul. Intracelluláris funkciói közé tartozik, hogy részt vesz az inzulin fiziológiás szekréciójában (245, 247), továbbá szerepe lehet akár az inzulin szekréció jelátvitelében is (284). Egészségesekkel összehasonlítva, T2DM-ben a CgB messenger RNS-mennyiségének csökkenését írták le (248). A kontroll személyekhez képest, T1DM-ben a CgB szintje átlagosan 17%-kal, az ICT-s T2DM alcsoportban pedig 21%-kal volt alacsonyabb. Mind T1DM-ben, mind pedig az ICT-s T2DM csoportokra jellemző a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek károsodása (193, 198); T2DM-ben az ICT bevezetésének szükségessége a béta-sejt károsodásokra utaló közvetett jel (285). A CgB szérumban szintjének körülbelül ötödével való csökkenése a fent részletezett csoportokban arra utal, hogy a cukorbetegségre jellemző béta-sejt károsodás állhat a CgB szintek ilyen mértékű csökkenésének hátterében.

Mellékvese és gasztroenteropankreatikus NET-ek kapcsán felvetődött, hogy a CgB használata ekvivalens lehet a CgA-val (142, 143, 283) azokban az esetekben, amikor a CgA mérése valamilyen limitáló tényező miatt nem lehetséges (27). Cukorbetegségben gyakran fordul elő olyan körülmény – csökkent vesefunkció, savszekréció-gátló kezelés alkalmazása (193, 198, 271) –, mely a CgA napi használata során az eredmények értékelését nehezíti. Cukorbetegségben a CgB alkalmazása, mint a CgA helyettesítője, jelen vizsgálati eredményeink alapján nem javasolható.

Összefoglalva, T1DM-ben a béta-sejtek autoimmun pusztulása állhat az alacsonyabb szérum CgB-szintek hátterében, míg T2DM-ben a betegség előrehaladottabb állapotát tűnik jellemezni a CgB szintek csökkenése, amely feltételezhetően szintén a béta-sejtek csökkent mennyiségével hozható összefüggésbe, ennek bizonyítása azonban meghaladja a jelenlegi vizsgálat kereteit. A CgB és a cukorbetegség feltételezett okozati összefüggésének megértéséhez további funkcionális vizsgálatokra van szükség, lehetőség szerint valamilyen modellrendszerben.

6. Következtetések

Vizsgálatunk célja a kromograninok és a cukorbetegség kapcsolatának pontosabb megértése volt. Eredményeinkből a következő következtetéseket vonjuk le:

- T1DM-ben mintegy minden ötödik betegnek magas a szérumban a CgA szintje.
 - o A T1DM betegekben megfigyelt eredményünket közleményünk megjelenését követően *Ebert és munkatársainak* vizsgálata (272) megerősítette, melynek során még az általunk megfigyelt ~20%-os aránynál is magasabb előfordulási gyakoriságot, annak kb. kétszeresét igazolták.
- T1DM-ben a szérumban a CgA szintek és a HbA_{1c} szintek között gyenge pozitív korreláció igazolható. Magasabb szérumban a CgA szintekhez gyakrabban társul rosszabb cukoranyagcsere-helyzet.
- Elsőként írtuk le T1DM-ben a szérumban a CgA szintek folyamatos, de lassú emelkedését a diabetes fennállási idejének előrehaladtával. A CgA szintek évenkénti körülbelül 0,40 - 1,82% közötti emelkedése becsülhető.
- T1DM-ben, magas CgA szint mellett a gyomor ECL hyperpláziák és az AIG gyakoribb előfordulása igazolható.
 - o Magas szérumban a CgA szint mellett az ECL hyperplázia különböző súlyosságú formáinak előfordulási gyakorisága 80% körülre becsülhető.
 - o Magas szérumban a CgA szint mellett az előrehaladottabb hyperplázia típusok (lineáris és mikronoduláris) előfordulása gyakoribb.
 - o Körülbelül minden második magas CgA szinttel rendelkező T1DM betegnél megfigyelhető az AIG.
 - o Az AIG magasabb előfordulási gyakorisága miatt a magas CgA szinttel rendelkező T1DM betegekben gyakrabban igazolható a vérkép egyes paramétereinek csökkenése, mely az AIG és a hozzá társuló különböző anémia formák szoros kapcsolata miatt figyelhető meg.

- A szérumban a CgA szint normál tartományának felső határa közelében megjelenő ECL hyperplázia korai formái arra utalnak, hogy a kórfolyamat során először az ECL hyperplázia alakulhat ki, melyet az AIG későbbi manifesztációja követ.
- A betegek egy részében az ECL hyperplázia progressziója figyelhető meg a T1DM fennállási idejének előrehaladtával, melyhez a szérumban a CgA szintek szignifikáns emelkedése társul. Az ECL hyperplázia progressziójának hiányában a CgA szintek nem változnak.
- Az esettanulmányunk alapján a CgA koncentráció rövid időn belüli nagymértékű emelkedése utalhat a gyomor mellett egyéb lokációjú premalignus / malignus elváltozásokra.
- T2DM-ben a CgA csupán elenyésző mértékű emelkedése volt megfigyelhető. Jelen vizsgálatunk eredményei alapján T2DM-ben a CgA mérésének nincs számottevő gyakorlati javallata.
- Elsőként vizsgáltuk diabetesben a szérumban a CgB szinteket humán klinikai környezetben. T1DM-ben, illetve olyan T2DM cukorbetegekben, ahol a betegség progressziója miatt intenzív inzulin kezelés alkalmazása volt szükséges, a szérumban a CgB szintek csökkenését igazoltuk.

7. Összefoglalás

A koromograninok és a cukorbetegség klinikai összefüggéseiről rendkívül limitált mennyiségű irodalmi adat érhető el. Vizsgálatunk során 1-es és 2-es típusú cukorbetegekben (T1DM és T2DM) határoztuk meg a szérumban a kromogranin A (CgA) és kromogranin B (CgB) szinteket.

Vizsgálatunk során T1DM-ben a normál tartománynál magasabb CgA szintet igazoltunk a betegek 20%-ában. A magasabb CgA szintekhez a betegek rosszabb cukoranyagcserehelyzete társult. A diabetes fennállásának előrehaladtával a CgA szintek folyamatos, de lassú, évente 0,40 - 1,82% közötti emelkedése prognosztizálható. T2DM-ben a T1DM-nél megfigyelt összefüggések nem igazolhatóak.

Magas CgA szint mellett gasztroszkópiát végeztünk, a gyomor enterokromaffin-szerű sejtes (ECL) hyperpláziák a betegek ~80%-ában, míg az autoimmun gasztritisz (AIG) a betegek felénél volt megfigyelhető. Magas CgA mellett az ECL hyperpláziák progressziója figyelhető meg a T1DM fennállási idejének előrehaladtával, melyhez a szérumban a CgA szintek szignifikáns emelkedése társul. Egy beteg szérumban a CgA szintjének hirtelen emelkedése az ECL hyperplázia és AIG mellett felhívhatja a figyelmet egyéb lokációjú premalignus / malignus elváltozásokra is.

Vizsgáltuk továbbá a szérumban a CgB szinteket is. T1DM-ben, illetve intenzív inzulinkezelésben részesülő T2DM betegekben a szérumban a CgB szintek csökkenését igazoltuk. A CgB fontos szerepet tölt be az inzulin fiziológiás szekréciójában, a diabetesben megfigyeltek alapján a béta-sejtek károsodása állhat a csökkent CgB szintek hátterében. Korábbi vizsgálatok során más szerzők felvetették a CgB rutinszerű használatát a CgA helyett azokban az esetekben, ahol a CgA mérése annak limitáló tényezői miatt korlátozott. Megfigyeléseink alapján cukorbetegségben a CgB szintek mérése nem tekinthető ekvivalensnek a CgA-val. Emiatt rutin diagnosztikai alkalmazása nem célszerű.

Eredményeink alapján felnőtt T1DM-ben javasoljuk a szérumban a CgA szint rendszeres mérésének megfontolását, magas CgA szintek esetén pedig a további, endoszkópos és képalkotó vizsgálatok elvégzését.

8. Summary

There is only limited clinical data available about the relationship between chromogranins and diabetes. In the current study serum chromogranin A (CgA) and chromogranin B (CgB) levels of type 1 (T1DM) and type 2 diabetes (T2DM) patients were measured.

Twenty percent of T1DM patients had serum CgA level over the upper limit of normal range. Higher CgA levels were associated with poorer glycemic control. With the duration of diabetes, a steady but slow increase (between 0.40 and 1.82% per year) was expected. In T2DM, the same observations could not be verified.

Enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia and autoimmune gastritis (AIG) was observed within patients with high CgA levels in 80% and 50%, respectively. Detailed analyses on gastric tissue samples confirmed a progression of ECL cell hyperplasia accompanied by CgA elevation. Besides the occurrence of gastric ECL cell hyperplasia and AIG, a sudden increase in CgA may also call the clinicians' attention to premalignant / malignant lesions of other localizations.

Serum CgB level of diabetes patients were examined as well. In T1DM and in T2DM patients treated with intensive conservative insulin treatment had lower serum CgB levels, compared to those of healthy control subjects. CgB plays an important role in the physiological secretion of insulin and the decreased CgB level in serum is probably caused by the pancreatic beta cell damage related to diabetes.

Previous studies suggested that the measurement of CgB is equivalent to CgA, and its usage is advantageous in cases where CgA measurement has serious limitations. Based on our observations, in diabetes, the measurement of CgB levels cannot be considered equivalent to CgA. For this reason, the routine diagnostic usage of CgB cannot be suggested.

Based on the results of the current study, the regular measurement of serum CgA level should be considered in the care of adult T1DM patients. In the case of high CgA level, further endoscopic and imaging techniques should be initiated.

9. Irodalomjegyzék

1. Bartolomucci A, Possenti R, Mahata SK, Fischer-Colbrie R, Loh YP, Salton SR. (2011) The extended granin family: structure, function, and biomedical implications. *Endocr Rev*, 32: 755-797.
2. Helle KB, Metz-Boutigue MH, Cerra MC, Angelone T. (2018) Chromogranins: from discovery to current times. *Pflugers Arch*, 470: 143-154.
3. Feldman SA, Eiden LE. (2003) The chromogranins: their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol*, 14: 3-23.
4. Simon JP, Aunis D. (1989) Biochemistry of the chromogranin A protein family. *Biochem J*, 262: 1-13.
5. Montero-Hadjadje M, Vaingankar S, Elias S, Tostivint H, Mahata SK, Anouar Y. (2008) Chromogranins A and B and secretogranin II: evolutionary and functional aspects. *Acta Physiol (Oxf)*, 192: 309-324.
6. Sanchez-Margalet V, Gonzalez-Yanes C, Najib S, Santos-Alvarez J. (2010) Metabolic effects and mechanism of action of the chromogranin A-derived peptide pancreastatin. *Regul Pept*, 161: 8-14.
7. Strub JM, Hubert P, Nullans G, Aunis D, Metz-Boutigue MH. (1996) Antibacterial activity of secretolytin, a chromogranin B-derived peptide (614-626), is correlated with peptide structure. *FEBS Lett*, 379: 273-278.
8. Neuhold N, Ullrich R. (1993) Secretogranin IV immunoreactivity in medullary thyroid carcinoma: an immunohistochemical study of 62 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 423: 85-89.
9. Konecki DS, Benedum UM, Gerdes HH, Huttner WB. (1987) The primary structure of human chromogranin A and pancreastatin. *J Biol Chem*, 262: 17026-17030.
10. Angeletti RH, Hickey WF. (1985) A neuroendocrine marker in tissues of the immune system. *Science*, 230: 89-90.
11. Nolan JA, Trojanowski JQ, Hogue-Angeletti R. (1985) Neurons and neuroendocrine cells contain chromogranin: detection of the molecule in normal

- bovine tissues by immunochemical and immunohistochemical methods. *J Histochem Cytochem*, 33: 791-798.
12. Louthan O. (2011) Chromogranin a in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha)*, 57: 173-181.
 13. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, Lamberts SW. (1998) Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest*, 28: 431-440.
 14. Winkler H, Fischer-Colbrie R. (1992) The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives. *Neuroscience*, 49: 497-528.
 15. Degorce F, Goumon Y, Jacquemart L, Vidaud C, Bellanger L, Pons-Anicet D, Seguin P, Metz-Boutigue MH, Aunis D. (1999) A new human chromogranin A (CgA) immunoradiometric assay involving monoclonal antibodies raised against the unprocessed central domain (145-245). *Br J Cancer*, 79: 65-71.
 16. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. (2003) A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol*, 177: 337-341.
 17. Soell M, Feki A, Hannig M, Sano H, Pinget M, Selimovic D. (2010) Chromogranin A detection in saliva of type 2 diabetes patients. *Bosn J Basic Med Sci*, 10: 2-8.
 18. Stridsberg M. (2000) Measurements of chromogranins and chromogranin-related peptides by immunological methods. *Adv Exp Med Biol*, 482: 319-327.
 19. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. (2003) The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med*, 348: 1134-1149.
 20. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. (2009) Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas*, 38: 876-889.
 21. Wassberg E, Stridsberg M, Christofferson R. (1996) Plasma levels of chromogranin A are directly proportional to tumour burden in neuroblastoma. *J Endocrinol*, 151: 225-230.
 22. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. (2000) Tumour markers in neuroendocrine tumours. *Digestion*, 62 Suppl 1: 33-38.
 23. Telega A, Kos-Kudla B, Foltyn W, Blicharz-Dorniak J, Rosiek V. (2012) Selected neuroendocrine tumour markers, growth factors and their receptors in

- typical and atypical bronchopulmonary carcinoids. *Endokrynol Pol*, 63: 477-482.
24. Wolinski K, Kaznowski J, Klimowicz A, Maciejewski A, Lapinska-Cwojdzinska D, Gurgul E, Car AD, Fichna M, Gut P, Gryczynska M, Ruchala M. (2017) Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullary thyroid cancer - comparison of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A, and carcinoembryonic antigen. *Endokrynol Pol*, 68: 434-437.
 25. Deftos LJ. (1991) Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev*, 12: 181-187.
 26. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Baczyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, Gryczynska M, Ruchala M. (2016) Chromogranin A - unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci*, 12: 1-9.
 27. Marotta V, Zatelli MC, Sciammarella C, Ambrosio MR, Bondanelli M, Colao A, Faggiano A. (2018) Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame. *Endocr Relat Cancer*, 25: R11-R29.
 28. Blaschko H, Comline RS, Schneider FH, Silver M, Smith AD. (1967) Secretion of a chromaffin granule protein, chromogranin, from the adrenal gland after splanchnic stimulation. *Nature*, 215: 58-59.
 29. Herold Z, Doleschall M, Kovesdi A, Patocs A, Somogyi A. (2018) Chromogranin A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*, 69: 598-610.
 30. Tsao KC, Wu JT. (2001) Development of an ELISA for the detection of serum chromogranin A (CgA) in prostate and non-neuroendocrine carcinomas. *Clin Chim Acta*, 313: 21-29.
 31. Glinicki P, Jeske W, Kapuscinska R, Zgliczynski W. (2015) Comparison of chromogranin A (CgA) levels in serum and plasma (EDTA2K) and the respective reference ranges in healthy males. *Endokrynol Pol*, 66: 53-56.
 32. Glinicki P, Kapuscinska R, Jeske W. (2010) The differences in chromogranin A (CgA) concentrations measured in serum and in plasma by IRMA and ELISA methods. *Endokrynol Pol*, 61: 346-350.

33. Popovici T, Moreira B, Schlageter MH, Bories PN. (2014) Automated two-site immunofluorescent assay for the measurement of serum chromogranin A. *Clin Biochem*, 47: 87-91.
34. van der Knaap RHP, Kwekkeboom DJ, Ramakers CRB, de Rijke YB. (2015) Evaluation of a new immunoassay for chromogranin A measurement on the Kryptor system. *Pract Lab Med*, 1: 5-11.
35. Ferrero S, Buffa R, Pruneri G, Siccardi AG, Pelagi M, Lee AK, Coggi G, Bosari S. (1995) The prevalence and clinical significance of chromogranin A and secretogranin II immunoreactivity in colorectal adenocarcinomas. *Virchows Arch*, 426: 587-592.
36. Tatemoto K, Efendic S, Mutt V, Makk G, Feistner GJ, Barchas JD. (1986) Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion. *Nature*, 324: 476-478.
37. Schmidt WE, Creutzfeldt W. (1991) Pancreastatin--a novel regulatory peptide? *Acta Oncol*, 30: 441-449.
38. Drees BM, Hamilton JW. (1992) Pancreastatin and bovine parathyroid cell secretion. *Bone Miner*, 17: 335-346.
39. Curry WJ, Shaw C, Johnston CF, Thim L, Buchanan KD. (1992) Isolation and primary structure of a novel chromogranin A-derived peptide, WE-14, from a human midgut carcinoid tumour. *FEBS Lett*, 301: 319-321.
40. Stadinski BD, DeLong T, Reisdorph N, Reisdorph R, Powell RL, Armstrong M, Piganelli JD, Barbour G, Bradley B, Crawford F, Marrack P, Mahata SK, Kappler JW, Haskins K. (2010) Chromogranin A is an autoantigen in type 1 diabetes. *Nat Immunol*, 11: 225-231.
41. Gleeson CM, Curry WJ, Johnston CF, Buchanan KD. (1996) Occurrence of WE-14 and chromogranin A-derived peptides in tissues of the human and bovine gastro-entero-pancreatic system and in human neuroendocrine neoplasia. *J Endocrinol*, 151: 409-420.
42. Barkatullah SC, Pogue KM, Depreitere J, Boutajangout A, Liang F, DePotter W, Curry WJ. (2001) Immunohistochemical localization of WE-14 in the developing porcine sympathoadrenal cell lineage. *Histochem Cell Biol*, 116: 255-262.

43. Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, Yoo SH, Taupenot L, Wu H, Gill BM, Parmer RJ. (1997) Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin a fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *J Clin Invest*, 100: 1623-1633.
44. Mahata SK, Mahapatra NR, Mahata M, Wang TC, Kennedy BP, Ziegler MG, O'Connor DT. (2003) Catecholamine secretory vesicle stimulus-transcription coupling in vivo. Demonstration by a novel transgenic promoter/photoprotein reporter and inhibition of secretion and transcription by the chromogranin A fragment catestatin. *J Biol Chem*, 278: 32058-32067.
45. Modi WS, Levine MA, Seuanez HN, Dean M, O'Brien SJ. (1989) The human chromogranin A gene: chromosome assignment and RFLP analysis. *Am J Hum Genet*, 45: 814-818.
46. Moulant AJ, Bevan S, White JH, Hendy GN. (1994) Human chromogranin A gene. Molecular cloning, structural analysis, and neuroendocrine cell-specific expression. *J Biol Chem*, 269: 6918-6926.
47. Murray SS, Deaven LL, Burton DW, O'Connor DI, Mellon PL, Deftos LJ. (1987) The gene for human chromogranin A (CgA) is located on chromosome 14. *Biochem Biophys Res Commun*, 142: 141-146.
48. Wu HJ, Rozansky DJ, Parmer RJ, Gill BM, O'Connor DT. (1991) Structure and function of the chromogranin A gene. Clues to evolution and tissue-specific expression. *J Biol Chem*, 266: 13130-13134.
49. Hendy GN, Bevan S, Mattei MG, Moulant AJ. (1995) Chromogranin A. *Clin Invest Med*, 18: 47-65.
50. Benedum UM, Baeuerle PA, Konecki DS, Frank R, Powell J, Mallet J, Huttner WB. (1986) The primary structure of bovine chromogranin A: a representative of a class of acidic secretory proteins common to a variety of peptidergic cells. *EMBO J*, 5: 1495-1502.
51. Parmer RJ, Koop AH, Handa MT, O'Connor DT. (1989) Molecular cloning of chromogranin A from rat pheochromocytoma cells. *Hypertension*, 14: 435-444.
52. Reiffen FU, Gratzl M. (1986) Chromogranins, widespread in endocrine and nervous tissue, bind Ca²⁺. *FEBS Lett*, 195: 327-330.

53. Videen JS, Mezger MS, Chang YM, O'Connor DT. (1992) Calcium and catecholamine interactions with adrenal chromogranins. Comparison of driving forces in binding and aggregation. *J Biol Chem*, 267: 3066-3073.
54. Helle KB, Metz-Boutigue MH, Aunis D. (2001) Chromogranin A as a calcium-binding precursor for a multitude of regulatory peptides for the immune, endocrine and metabolic systems. *Curr Med Chem*, 1: 119-140.
55. Facer P, Bishop AE, Cole GA, Aitchison M, Kendall CH, van Aswegen G, Penketh RJ, Rodek CH, McKeever P, Polak JM. (1989) Developmental profile of chromogranin, hormonal peptides, and 5-hydroxytryptamine in gastrointestinal endocrine cells. *Gastroenterology*, 97: 48-57.
56. Helman LJ, Ahn TG, Levine MA, Allison A, Cohen PS, Cooper MJ, Cohn DV, Israel MA. (1988) Molecular cloning and primary structure of human chromogranin A (secretory protein I) cDNA. *J Biol Chem*, 263: 11559-11563.
57. Molenaar WM, Lee VM, Trojanowski JQ. (1990) Early fetal acquisition of the chromaffin and neuronal immunophenotype by human adrenal medullary cells. An immunohistological study using monoclonal antibodies to chromogranin A, synaptophysin, tyrosine hydroxylase, and neuronal cytoskeletal proteins. *Exp Neurol*, 108: 1-9.
58. Banks P, Helle KB, Mayor D. (1969) Evidence for the presence of a chromogranin-like protein in bovine splenic nerve granules. *Mol Pharmacol*, 5: 210-212.
59. Buffa R, Gini A, Pelagi M, Siccardi AG, Bisiani C, Zanini A, Solcia E. (1989) Immunoreactivity of hormonally-characterized human endocrine cells against three novel anti-human chromogranin B(B11 and B13) and chromogranin A (A11) monoclonal antibodies. *Arch Histol Cytol*, 52 Suppl: 99-105.
60. Lauweryns JM, van Ranst L, Lloyd RV, O'Connor DT. (1987) Chromogranin in bronchopulmonary neuroendocrine cells. Immunocytochemical detection in human, monkey, and pig respiratory mucosa. *J Histochem Cytochem*, 35: 113-118.
61. Helle KB, Corti A, Metz-Boutigue MH, Tota B. (2007) The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties. *Cell Mol Life Sci*, 64: 2863-2886.

62. Cramer T, Juttner S, Plath T, Mergler S, Seufferlein T, Wang TC, Merchant J, Hocker M. (2008) Gastrin transactivates the chromogranin A gene through MEK-1/ERK- and PKC-dependent phosphorylation of Sp1 and CREB. *Cell Signal*, 20: 60-72.
63. Mahapatra NR, Mahata M, O'Connor DT, Mahata SK. (2003) Secretin activation of chromogranin A gene transcription. Identification of the signaling pathways in cis and in trans. *J Biol Chem*, 278: 19986-19994.
64. Anouar Y, Benie T, De Monti M, Counis R, Duval J. (1991) Estradiol negatively regulates secretogranin II and chromogranin A messenger ribonucleic acid levels in the female rat pituitary but not in the adrenal. *Endocrinology*, 129: 2393-2399.
65. Anouar Y, Duval J. (1992) Direct estradiol down-regulation of secretogranin II and chromogranin A mRNA levels in rat pituitary cells. *Mol Cell Endocrinol*, 88: 97-104.
66. Takiyyuddin MA, Neumann HP, Cervenka JH, Kennedy B, Dinh TQ, Ziegler MG, Baron AD, O'Connor DT. (1991) Ultradian variations of chromogranin A in humans. *Am J Physiol*, 261: R939-944.
67. Galindo E, Bader MF, Aunis D. (1991) Regulation of chromogranin a and chromogranin B (secretogranin I) synthesis in bovine cultured chromaffin cells. *J Neuroendocrinol*, 3: 669-677.
68. Simon JP, Bader MF, Aunis D. (1989) Effect of secretagogues on chromogranin A synthesis in bovine cultured chromaffin cells. Possible regulation by protein kinase C. *Biochem J*, 260: 915-922.
69. Kim T, Tao-Cheng JH, Eiden LE, Loh YP. (2001) Chromogranin A, an "on/off" switch controlling dense-core secretory granule biogenesis. *Cell*, 106: 499-509.
70. Gorr SU, Dean WL, Radley TL, Cohn DV. (1988) Calcium-binding and aggregation properties of parathyroid secretory protein-I (chromogranin A). *Bone Miner*, 4: 17-25.
71. Yoo SH, Lewis MS. (1992) Effects of pH and Ca²⁺ on monomer-dimer and monomer-tetramer equilibria of chromogranin A. *J Biol Chem*, 267: 11236-11241.
72. Settleman J, Nolan J, Angeletti RH. (1985) Chromogranin, an integral membrane protein. *J Biol Chem*, 260: 1641-1644.

73. Westermann R, Stogbauer F, Unsicker K, Lietzke R. (1988) Calcium-dependence of chromogranin A-catecholamine interaction. *FEBS Lett*, 239: 203-206.
74. Gorr SU, Shioi J, Cohn DV. (1989) Interaction of calcium with porcine adrenal chromogranin A (secretory protein-I) and chromogranin B (secretogranin I). *Am J Physiol*, 257: E247-254.
75. Seidah NG, Hendy GN, Hamelin J, Paquin J, Lazure C, Metters KM, Rossier J, Chretien M. (1987) Chromogranin A can act as a reversible processing enzyme inhibitor. Evidence from the inhibition of the IRCM-serine protease 1 cleavage of pro-enkephalin and ACTH at pairs of basic amino acids. *FEBS Lett*, 211: 144-150.
76. Huttner WB, Natori S. (1995) Regulated secretion. Helper proteins for neuroendocrine secretion. *Curr Biol*, 5: 242-245.
77. Kiang WL, Krusius T, Finne J, Margolis RU, Margolis RK. (1982) Glycoproteins and proteoglycans of the chromaffin granule matrix. *J Biol Chem*, 257: 1651-1659.
78. Bhargava G, Russell J, Sherwood LM. (1983) Phosphorylation of parathyroid secretory protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 80: 878-881.
79. Gorr SU, Cohn DV. (1990) Secretion of sulfated and nonsulfated forms of parathyroid chromogranin A (secretory protein-I). *J Biol Chem*, 265: 3012-3016.
80. Nguyen MH, Harbour D, Gagnon C. (1987) Secretory proteins from adrenal medullary cells are carboxyl-methylated in vivo and released under their methylated form by acetylcholine. *J Neurochem*, 49: 38-44.
81. Sigafos J, Chestnut WG, Merrill BM, Taylor LC, Diliberto EJ, Jr., Viveros OH. (1993) Novel peptides from adrenomedullary chromaffin vesicles. *J Anat*, 183 (Pt 2): 253-264.
82. Eskeland NL, Zhou A, Dinh TQ, Wu H, Parmer RJ, Mains RE, O'Connor DT. (1996) Chromogranin A processing and secretion: specific role of endogenous and exogenous prohormone convertases in the regulated secretory pathway. *J Clin Invest*, 98: 148-156.
83. Biswas N, Rodriguez-Flores JL, Courel M, Gayen JR, Vaingankar SM, Mahata M, Torpey JW, Taupenot L, O'Connor DT, Mahata SK. (2009) Cathepsin L

- colocalizes with chromogranin a in chromaffin vesicles to generate active peptides. *Endocrinology*, 150: 3547-3557.
84. Hook V, Yasothornsrikul S, Greenbaum D, Medzihradzky KF, Troutner K, Toneff T, Bunday R, Logrinova A, Reinheckel T, Peters C, Bogyo M. (2004) Cathepsin L and Arg/Lys aminopeptidase: a distinct prohormone processing pathway for the biosynthesis of peptide neurotransmitters and hormones. *Biol Chem*, 385: 473-480.
 85. Benedum UM, Lamouroux A, Konecki DS, Rosa P, Hille A, Baeuerle PA, Frank R, Lottspeich F, Mallet J, Huttner WB. (1987) The primary structure of human secretogranin I (chromogranin B): comparison with chromogranin A reveals homologous terminal domains and a large intervening variable region. *EMBO J*, 6: 1203-1211.
 86. Thiele C, Huttner WB. (1998) The disulfide-bonded loop of chromogranins, which is essential for sorting to secretory granules, mediates homodimerization. *J Biol Chem*, 273: 1223-1231.
 87. Huegel R, Velasco P, De la Luz Sierra M, Christophers E, Schroder JM, Schwarz T, Tosato G, Lange-Asschenfeldt B. (2007) Novel anti-inflammatory properties of the angiogenesis inhibitor vasostatin. *J Invest Dermatol*, 127: 65-74.
 88. Xiong W, Wang X, Dai D, Zhang B, Lu L, Tao R. (2017) The anti-inflammatory vasostatin-2 attenuates atherosclerosis in ApoE(-/-) mice and inhibits monocyte/macrophage recruitment. *Thromb Haemost*, 117: 401-414.
 89. Lugardon K, Raffner R, Goumon Y, Corti A, Delmas A, Bulet P, Aunis D, Metz-Boutigue MH. (2000) Antibacterial and antifungal activities of vasostatin-1, the N-terminal fragment of chromogranin A. *J Biol Chem*, 275: 10745-10753.
 90. Aardal S, Helle KB. (1992) The vaso-inhibitory activity of bovine chromogranin A fragment (vasostatin) and its independence of extracellular calcium in isolated segments of human blood vessels. *Regul Pept*, 41: 9-18.
 91. Drees BM, Rouse J, Johnson J, Hamilton JW. (1991) Bovine parathyroid glands secrete a 26-kDa N-terminal fragment of chromogranin-A which inhibits parathyroid cell secretion. *Endocrinology*, 129: 3381-3387.
 92. Li Y, Zhou L, Li Y, Zhang J, Guo B, Meng G, Chen X, Zheng Q, Zhang L, Zhang M, Wang L. (2015) Identification of autoreactive CD8⁺ T cell responses

- targeting chromogranin A in humanized NOD mice and type 1 diabetes patients. *Clin Immunol*, 159: 63-71.
93. Lugardon K, Chasserot-Golaz S, Kieffer AE, Maget-Dana R, Nullans G, Kieffer B, Aunis D, Metz-Boutigue MH. (2001) Structural and biological characterization of chromofungin, the antifungal chromogranin A-(47-66)-derived peptide. *J Biol Chem*, 276: 35875-35882.
 94. Zhang D, Shooshtarizadeh P, Laventie BJ, Colin DA, Chich JF, Vidic J, de Barry J, Chasserot-Golaz S, Delalande F, Van Dorsselaer A, Schneider F, Helle K, Aunis D, Prevost G, Metz-Boutigue MH. (2009) Two chromogranin a-derived peptides induce calcium entry in human neutrophils by calmodulin-regulated calcium independent phospholipase A2. *PLoS One*, 4: e4501.
 95. Salem S, Jankowski V, Asare Y, Liehn E, Welker P, Raya-Bermudez A, Pineda-Martos C, Rodriguez M, Munoz-Castaneda JR, Bruck H, Marx N, Machado FB, Staudt M, Heinze G, Zidek W, Jankowski J. (2015) Identification of the vasoconstriction-inhibiting factor (VIF), a potent endogenous cofactor of angiotensin II acting on the angiotensin II type 2 receptor. *Circulation*, 131: 1426-1434.
 96. Galindo E, Rill A, Bader MF, Aunis D. (1991) Chromostatin, a 20-amino acid peptide derived from chromogranin A, inhibits chromaffin cell secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88: 1426-1430.
 97. Strub JM, Goumon Y, Lugardon K, Capon C, Lopez M, Moniatte M, Van Dorsselaer A, Aunis D, Metz-Boutigue MH. (1996) Antibacterial activity of glycosylated and phosphorylated chromogranin A-derived peptide 173-194 from bovine adrenal medullary chromaffin granules. *J Biol Chem*, 271: 28533-28540.
 98. Ahren B, Bertrand G, Roye M, Ribes G. (1996) Pancreastatin modulates glucose-stimulated insulin secretion from the perfused rat pancreas. *Acta Physiol Scand*, 158: 63-70.
 99. Gayen JR, Saberi M, Schenk S, Biswas N, Vaingankar SM, Cheung WW, Najjar SM, O'Connor DT, Bandyopadhyay G, Mahata SK. (2009) A novel pathway of insulin sensitivity in chromogranin A null mice: a crucial role for pancreastatin in glucose homeostasis. *J Biol Chem*, 284: 28498-28509.

100. Valicherla GR, Hossain Z, Mahata SK, Gayen JR. (2013) Pancreastatin is an endogenous peptide that regulates glucose homeostasis. *Physiol Genomics*, 45: 1060-1071.
101. Sanchez V, Calvo JR, Goberna R. (1990) Glycogenolytic effect of pancreastatin in the rat. *Biosci Rep*, 10: 87-91.
102. Sanchez V, Lucas M, Calvo JR, Goberna R. (1992) Glycogenolytic effect of pancreastatin in isolated rat hepatocytes is mediated by a cyclic-AMP-independent Ca(2+)-dependent mechanism. *Biochem J*, 284 (Pt 3): 659-662.
103. Gonzalez-Yanes C, Sanchez-Margalet V. (2003) Pancreastatin, a chromogranin A-derived peptide, inhibits leptin and enhances UCP-2 expression in isolated rat adipocytes. *Cell Mol Life Sci*, 60: 2749-2756.
104. Gayen JR, Gu Y, O'Connor DT, Mahata SK. (2009) Global disturbances in autonomic function yield cardiovascular instability and hypertension in the chromogranin a null mouse. *Endocrinology*, 150: 5027-5035.
105. Gayen JR, Zhang K, RamachandraRao SP, Mahata M, Chen Y, Kim HS, Naviaux RK, Sharma K, Mahata SK, O'Connor DT. (2010) Role of reactive oxygen species in hyperadrenergic hypertension: biochemical, physiological, and pharmacological evidence from targeted ablation of the chromogranin a (Chga) gene. *Circ Cardiovasc Genet*, 3: 414-425.
106. Bandyopadhyay GK, Lu M, Avolio E, Siddiqui JA, Gayen JR, Wollam J, Vu CU, Chi NW, O'Connor DT, Mahata SK. (2015) Pancreastatin-dependent inflammatory signaling mediates obesity-induced insulin resistance. *Diabetes*, 64: 104-116.
107. Cadman PE, Rao F, Mahata SK, O'Connor DT. (2002) Studies of the dysglycemic peptide, pancreastatin, using a human forearm model. *Ann N Y Acad Sci*, 971: 528-529.
108. Funakoshi A, Tateishi K, Shinozaki H, Matsumoto M, Wakasugi H. (1990) Elevated plasma levels of pancreastatin (PST) in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Regul Pept*, 30: 159-164.
109. Sanchez-Margalet V, Valle M, Lobon JA, Maldonado A, Escobar-Jimenez F, Oliván J, Perez-Cano R, Goberna R. (1995) Increased plasma pancreastatin-like

- immunoreactivity levels in non-obese patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 13: 251-258.
110. Sanchez-Margalet V, Lobon JA, Gonzalez A, Fernandez-Soto ML, Escobar-Jimenez F, Goberna R. (1998) Increased plasma pancreastatin-like levels in gestational diabetes: correlation with catecholamine levels. *Diabetes Care*, 21: 1951-1954.
 111. Delong T, Baker RL, He J, Barbour G, Bradley B, Haskins K. (2012) Diabetogenic T-cell clones recognize an altered peptide of chromogranin A. *Diabetes*, 61: 3239-3246.
 112. Gottlieb PA, Delong T, Baker RL, Fitzgerald-Miller L, Wagner R, Cook G, Rewers MR, Michels A, Haskins K. (2014) Chromogranin A is a T cell antigen in human type 1 diabetes. *J Autoimmun*, 50: 38-41.
 113. Jin N, Wang Y, Crawford F, White J, Marrack P, Dai S, Kappler JW. (2015) N-terminal additions to the WE14 peptide of chromogranin A create strong autoantigen agonists in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112: 13318-13323.
 114. Aslam R, Marban C, Corazzol C, Jehl F, Delalande F, Van Dorsselaer A, Prevost G, Haikel Y, Taddei C, Schneider F, Metz-Boutigue MH. (2013) Cateslytin, a chromogranin A derived peptide is active against *Staphylococcus aureus* and resistant to degradation by its proteases. *PLoS One*, 8: e68993.
 115. Zaet A, Darteville P, Daouad F, Ehlinger C, Quiles F, Francius G, Boehler C, Bergthold C, Frisch B, Prevost G, Lavallo P, Schneider F, Haikel Y, Metz-Boutigue MH, Marban C. (2017) D-Cateslytin, a new antimicrobial peptide with therapeutic potential. *Sci Rep*, 7: 15199.
 116. Briolat J, Wu SD, Mahata SK, Gonthier B, Bagnard D, Chasserot-Golaz S, Helle KB, Aunis D, Metz-Boutigue MH. (2005) New antimicrobial activity for the catecholamine release-inhibitory peptide from chromogranin A. *Cell Mol Life Sci*, 62: 377-385.
 117. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanaihara N, Parmer RJ. (2002) Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens*, 20: 1335-1345.

118. Angelone T, Quintieri AM, Brar BK, Limchaiyawat PT, Tota B, Mahata SK, Cerra MC. (2008) The antihypertensive chromogranin a peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology*, 149: 4780-4793.
119. Bassino E, Fornero S, Gallo MP, Ramella R, Mahata SK, Tota B, Levi R, Alloatti G. (2011) A novel catestatin-induced antiadrenergic mechanism triggered by the endothelial PI3K-eNOS pathway in the myocardium. *Cardiovasc Res*, 91: 617-624.
120. Theurl M, Schgoer W, Albrecht K, Jeschke J, Egger M, Beer AG, Vasiljevic D, Rong S, Wolf AM, Bahlmann FH, Patsch JR, Wolf D, Schratzberger P, Mahata SK, Kirchmair R. (2010) The neuropeptide catestatin acts as a novel angiogenic cytokine via a basic fibroblast growth factor-dependent mechanism. *Circ Res*, 107: 1326-1335.
121. Ying W, Mahata S, Bandyopadhyay GK, Zhou Z, Wollam J, Vu J, Mayoral R, Chi NW, Webster NJG, Corti A, Mahata SK. (2018) Catestatin inhibits obesity-induced macrophage infiltration and inflammation in the liver and suppresses hepatic glucose production leading to improved insulin sensitivity. *Diabetes*, 67: 841–848.
122. Kim SJ, Tang T, Abbott M, Viscarra JA, Wang Y, Sul HS. (2016) AMPK phosphorylates desnutrin/ATGL and hormone-sensitive lipase to regulate lipolysis and fatty acid oxidation within adipose tissue. *Mol Cell Biol*, 36: 1961-1976.
123. Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, Hikim AP, Mahata M, Ray S, Staite E, Wu H, Gu Y, Dalton N, Kennedy BP, Ziegler MG, Ross J, Mahata SK. (2005) Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *J Clin Invest*, 115: 1942-1952.
124. Mohseni S, Emtenani S, Emtenani S, Asoodeh A. (2014) Antioxidant properties of a human neuropeptide and its protective effect on free radical-induced DNA damage. *J Pept Sci*, 20: 429-437.
125. Fasciotto BH, Denny JC, Greeley GH, Jr., Cohn DV. (2000) Processing of chromogranin A in the parathyroid: generation of parastatin-related peptides. *Peptides*, 21: 1389-1401.

126. Fasciotto BH, Trauss CA, Greeley GH, Cohn DV. (1993) Parastatin (porcine chromogranin A347-419), a novel chromogranin A-derived peptide, inhibits parathyroid cell secretion. *Endocrinology*, 133: 461-466.
127. Kirchmair R, Leitner B, Fischer-Colbrie R, Marksteiner J, Hogue-Angeletti R, Winkler H. (1995) Large variations in the proteolytic formation of a chromogranin A-derived peptide (GE-25) in neuroendocrine tissues. *Biochem J*, 310: 331-336.
128. Lorenz K, Gramlich OW, Grus FH, Ehrlich D, Humpel C, Nogalo M, Fischer-Colbrie R, Bechrakis NE, Hattmannstorfer R, Troger J. (2012) GE-25-like immunoreactivity in the rat eye. *Peptides*, 36: 286-291.
129. Loh YP, Koshimizu H, Cawley NX, Tota B. (2012) Serpinins: role in granule biogenesis, inhibition of cell death and cardiac function. *Curr Med Chem*, 19: 4086-4092.
130. Tota B, Gentile S, Pasqua T, Bassino E, Koshimizu H, Cawley NX, Cerra MC, Loh YP, Angelone T. (2012) The novel chromogranin A-derived serpinin and pyroglutaminated serpinin peptides are positive cardiac beta-adrenergic-like inotropes. *FASEB J*, 26: 2888-2898.
131. Rouille Y, Duguay SJ, Lund K, Furuta M, Gong Q, Lipkind G, Oliva AA, Jr., Chan SJ, Steiner DF. (1995) Proteolytic processing mechanisms in the biosynthesis of neuroendocrine peptides: the subtilisin-like proprotein convertases. *Front Neuroendocrinol*, 16: 322-361.
132. Prigge ST, Mains RE, Eipper BA, Amzel LM. (2000) New insights into copper monooxygenases and peptide amidation: structure, mechanism and function. *Cell Mol Life Sci*, 57: 1236-1259.
133. Metz-Boutigue MH, Garcia-Sablone P, Hogue-Angeletti R, Aunis D. (1993) Intracellular and extracellular processing of chromogranin A. Determination of cleavage sites. *Eur J Biochem*, 217: 247-257.
134. Jiang Q, Taupenot L, Mahata SK, Mahata M, O'Connor DT, Miles LA, Parmer RJ. (2001) Proteolytic cleavage of chromogranin A (CgA) by plasmin. Selective liberation of a specific bioactive CgA fragment that regulates catecholamine release. *J Biol Chem*, 276: 25022-25029.

135. Parmer RJ, Mahata M, Gong Y, Mahata SK, Jiang Q, O'Connor DT, Xi XP, Miles LA. (2000) Processing of chromogranin A by plasmin provides a novel mechanism for regulating catecholamine secretion. *J Clin Invest*, 106: 907-915.
136. Crippa L, Bianco M, Colombo B, Gasparri AM, Ferrero E, Loh YP, Curnis F, Corti A. (2013) A new chromogranin A-dependent angiogenic switch activated by thrombin. *Blood*, 121: 392-402.
137. Curry WJ, Johnston CF, Hutton JC, Arden SD, Rutherford NG, Shaw C, Buchanan KD. (1991) The tissue distribution of rat chromogranin A-derived peptides: evidence for differential tissue processing from sequence specific antisera. *Histochemistry*, 96: 531-538.
138. Portela-Gomes GM, Stridsberg M. (2001) Selective processing of chromogranin A in the different islet cells in human pancreas. *J Histochem Cytochem*, 49: 483-490.
139. Portela-Gomes GM, Stridsberg M. (2002) Chromogranin A in the human gastrointestinal tract: an immunocytochemical study with region-specific antibodies. *J Histochem Cytochem*, 50: 1487-1492.
140. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engstrom U, Lundqvist G. (1995) Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol*, 144: 49-59.
141. Ramachandran R, Bech P, Murphy KG, Caplin ME, Patel M, Vohra S, Khan MS, Dhillon WS, Sharma R, Palazzo FF, Win Z, Tan T, Khoo B, Meeran K, Frilling A, Ghatei MA, Bloom SR, Martin NM. (2015) Comparison of the utility of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART), chromogranin A, and chromogranin B in neuroendocrine tumor diagnosis and assessment of disease progression. *J Clin Endocrinol Metab*, 100: 1520-1528.
142. Miki M, Ito T, Hijioka M, Lee L, Yasunaga K, Ueda K, Fujiyama T, Tachibana Y, Kawabe K, Jensen RT, Ogawa Y. (2017) Utility of chromogranin B compared with chromogranin A as a biomarker in Japanese patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Jpn J Clin Oncol*, 47: 520-528.

143. Stridsberg M, Eriksson B, Fellstrom B, Kristiansson G, Tiensuu Janson E. (2007) Measurements of chromogranin B can serve as a complement to chromogranin A. *Regul Pept*, 139: 80-83.
144. Lee RW, Huttner WB. (1983) Tyrosine-O-sulfated proteins of PC12 pheochromocytoma cells and their sulfation by a tyrosylprotein sulfotransferase. *J Biol Chem*, 258: 11326-11334.
145. Rosa P, Hille A, Lee RW, Zanini A, De Camilli P, Huttner WB. (1985) Secretogranins I and II: two tyrosine-sulfated secretory proteins common to a variety of cells secreting peptides by the regulated pathway. *J Cell Biol*, 101: 1999-2011.
146. Eiden LE, Huttner WB, Mallet J, O'Connor DT, Winkler H, Zanini A. (1987) A nomenclature proposal for the chromogranin/secretogranin proteins. *Neuroscience*, 21: 1019-1021.
147. Mahata SK, Kozak CA, Szpirer J, Szpirer C, Modi WS, Gerdes HH, Huttner WB, O'Connor DT. (1996) Dispersion of chromogranin/secretogranin secretory protein family loci in mammalian genomes. *Genomics*, 33: 135-139.
148. NCBI Gene Database. (2020) CHGB: chromogranin B [*Homo sapiens* (human)] gene. Accessed at: 11 Apr 2020, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=1114>.
149. Ait-Ali D, Turquier V, Alexandre D, Grumolato L, Jegou S, Vaudry H, Anouar Y. (2002) Molecular characterization of frog chromogranin B reveals conservation of selective sequences encoding potential novel regulatory peptides. *FEBS Lett*, 511: 127-132.
150. Gasnier C, Lugardon K, Ruh O, Strub JM, Aunis D, Metz-Boutigue MH. (2004) Characterization and location of post-translational modifications on chromogranin B from bovine adrenal medullary chromaffin granules. *Proteomics*, 4: 1789-1801.
151. Helle KB. (2010) Chromogranins A and B and secretogranin II as prohormones for regulatory peptides from the diffuse neuroendocrine system. *Results Probl Cell Differ*, 50: 21-44.

152. Huttner WB, Gerdes HH, Rosa P. (1991) The granin (chromogranin/secretogranin) family. *Trends Biochem Sci*, 16: 27-30.
153. Kromer A, Glombik MM, Huttner WB, Gerdes HH. (1998) Essential role of the disulfide-bonded loop of chromogranin B for sorting to secretory granules is revealed by expression of a deletion mutant in the absence of endogenous granin synthesis. *J Cell Biol*, 140: 1331-1346.
154. Fischer-Colbrie R, Frischenschlager I. (1985) Immunological characterization of secretory proteins of chromaffin granules: chromogranins A, chromogranins B, and enkephalin-containing peptides. *J Neurochem*, 44: 1854-1861.
155. Hagn C, Schmid KW, Fischer-Colbrie R, Winkler H. (1986) Chromogranin A, B, and C in human adrenal medulla and endocrine tissues. *Lab Invest*, 55: 405-411.
156. Glombik MM, Kromer A, Salm T, Huttner WB, Gerdes HH. (1999) The disulfide-bonded loop of chromogranin B mediates membrane binding and directs sorting from the trans-Golgi network to secretory granules. *EMBO J*, 18: 1059-1070.
157. Gorr SU. (1996) Differential storage of prolactin, granins (Chromogranin B and secretogranin II), and constitutive secretory markers in rat pituitary GH4C1 cells. *J Biol Chem*, 271: 3575-3580.
158. Scammell JG, Rosa P, Hille A, Huttner WB. (1990) Regulation of chromogranin B/secretogranin I and secretogranin II storage in GH4C1 cells. *J Histochem Cytochem*, 38: 949-956.
159. Yoo SH. (2010) Secretory granules in inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent Ca²⁺ signaling in the cytoplasm of neuroendocrine cells. *FASEB J*, 24: 653-664.
160. Yoo SH, Huh YH, Hur YS. (2010) Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in chromaffin secretory granules and its relation to chromogranins. *Cell Mol Neurobiol*, 30: 1155-1161.
161. Yoo SH, Albanesi JP. (1990) Inositol 1,4,5-trisphosphate-triggered Ca²⁺ release from bovine adrenal medullary secretory vesicles. *J Biol Chem*, 265: 13446-13448.
162. Lee JC, Hook V. (2009) Proteolytic fragments of chromogranins A and B represent major soluble components of chromaffin granules, illustrated by two-

- dimensional proteomics with NH(2)-terminal Edman peptide sequencing and MALDI-TOF MS. *Biochemistry*, 48: 5254-5262.
163. Russell J, Gee P, Liu SM, Angeletti RH. (1994) Inhibition of parathyroid hormone secretion by amino-terminal chromogranin peptides. *Endocrinology*, 135: 337-342.
 164. Strub JM, Garcia-Sablone P, Lonning K, Taupenot L, Hubert P, Van Dorsselaer A, Aunis D, Metz-Boutigue MH. (1995) Processing of chromogranin B in bovine adrenal medulla. Identification of secretolytin, the endogenous C-terminal fragment of residues 614-626 with antibacterial activity. *Eur J Biochem*, 229: 356-368.
 165. Flanagan T, Taylor L, Poulter L, Viveros OH, Diliberto EJ, Jr. (1990) A novel 1745-dalton pyroglutamyl peptide derived from chromogranin B is in the bovine adrenomedullary chromaffin vesicle. *Cell Mol Neurobiol*, 10: 507-523.
 166. Kroesen S, Marksteiner J, Leitner B, Hogue-Angeletti R, Fischer-Colbrie R, Winkler H. (1996) Rat brain: distribution of immunoreactivity of PE-11, a peptide derived from chromogranin B. *Eur J Neurosci*, 8: 2679-2689.
 167. Marksteiner J, Bauer R, Kaufmann WA, Weiss E, Barnas U, Maier H. (1999) PE-11, a peptide derived from chromogranin B, in the human brain. *Neuroscience*, 91: 1155-1170.
 168. Huang CM, Shui HA, Wu YT, Chu PW, Lin KG, Kao LS, Chen ST. (2001) Proteomic analysis of proteins in PC12 cells before and after treatment with nerve growth factor: increased levels of a 43-kDa chromogranin B-derived fragment during neuronal differentiation. *Brain Res Mol Brain Res*, 92: 181-192.
 169. Grandy DK, Leduc R, Makam H, Flanagan T, Diliberto EJ, Jr., Civelli O, Viveros OH. (1992) Nucleotide and deduced amino acid sequence of bovine adrenal medulla chromogranin B (secretogranin I). *Cell Mol Neurobiol*, 12: 185-192.
 170. Marksteiner J, Kaufmann WA, Gurka P, Humpel C. (2002) Synaptic proteins in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, 18: 53-63.
 171. Tasiemski A, Hammad H, Vandenbulcke F, Breton C, Bilfinger TJ, Pestel J, Salzet M. (2002) Presence of chromogranin-derived antimicrobial peptides in

- plasma during coronary artery bypass surgery and evidence of an immune origin of these peptides. *Blood*, 100: 553-559.
172. Gaál Z, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy G, Kempler P, Winkler G, Wittmann I. (2017) [Healthcare professional guidelines - Diagnosis of diabetes mellitus, antihyperglycemic treatment and care of diabetics in adulthood]. *Diabetologia Hungarica*, 25: 3-77.
173. American Diabetes Association. (2020) 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43: S14-S31.
174. Jermendy G, Hosszúfalusi N. Diabetes mellitus. In: Tulassay Z (szerk), *A belgyógyászat alapjai (2 kötet, 3 kiadás)*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2011: 416-486.
175. International Diabetes Federation. (2019) *IDF Diabetes Atlas, 9th edition*. International Diabetes Federation, Brussels, 2019. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>; [accessed: 15-APR-2020]
176. American Diabetes Association. (2014) *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 37: S81-S90.
177. Ramachandran A, Snehalatha C, Nanditha A. Classification and diagnosis of diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ (szerk), *Textbook of diabetes*. JohnWiley & Sons Ltd, Chichester, 2017: 23-28.
178. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. (2017) *IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040*. *Diabetes Res Clin Pract*, 128: 40-50.
179. Al-Aissa Z, Hadarits O, Rosta K, Zoka A, Rigo J, Jr., Firneisz G, Somogyi A. (2017) A brief of gestational diabetes mellitus, risk factors and current criteria of diagnosis. *Orv Hetil*, 158: 283-290.
180. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. (2018) On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*, 7: R38-R46.
181. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. (2005) Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 365: 1333-1346.

182. Xie F, Chan JCN, Ma RCW. (2018) Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. *J Diabetes Investig*, 9: 998-1015.
183. Forouhi NG, Wareham NJ. (2014) Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*, 42: 698-702.
184. Gillespie KM. (2006) Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*, 175: 165-170.
185. Stene L, Tuomilehto J. Epidemiology of type 1 diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ (szerk), *Textbook of diabetes*. JohnWiley & Sons Ltd, Chichester, 2017: 29-42.
186. Kollipara S. (2006) Comorbidities associated with type 1 diabetes. *School Nurse News*, 23: 42-45.
187. Ma R, Tong P. Epidemiology of type 2 diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ (szerk), *Textbook of diabetes*. JohnWiley & Sons Ltd, Chichester, 2017: 43-64.
188. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. (2011) The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*, 8: 228-236.
189. Writing Group for the Search for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B. (2007) Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*, 297: 2716-2724.
190. Zimmet P, Shaw J. (2017) Diabetes: Rising incidence of diabetes mellitus in youth in the USA. *Nat Rev Endocrinol*, 13: 379-380.
191. Központi Statisztikai Hivatal. Yearbook of Health Statistics, 2017. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2019.
192. Gyürüs É, Soltész G. (2004) Incidence rates of childhood type 1 diabetes within Europe and Hungary based on EURODIAB data. *Lege Artis Medicinæ*, 14: 399-404.
193. Katsarou A, Gudbjornsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark A. (2017) Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 3: 17016.

194. Alshiekh S, Larsson HE, Ivarsson S, Lernmark Å. Autoimmune type 1 diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ (szerk), Textbook of diabetes. JohnWiley & Sons Ltd, Chichester, 2017: 143-153.
195. Lukacs K, Panczel P, Hosszufalusi N. (2017) [Genetics of type 1 diabetes: present and future]. *Orv Hetil*, 158: 1731-1740.
196. Kis J, Engelmann P, Heyam J, Orbán T. (2006) The possibility of immunological prevention in type 1 diabetes mellitus. *Lege Artis Medicinæ*, 16: 771-773.
197. Tsai S, Shameli A, Santamaria P. (2008) CD8+ T cells in type 1 diabetes. *Adv Immunol*, 100: 79-124.
198. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R. (2015) Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 1: 15019.
199. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. (2012) Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*, 27: 269-273.
200. Prasad RB, Groop L. Genetic architecture of type 2 diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ (szerk), Textbook of diabetes. JohnWiley & Sons Ltd, Chichester, 2017: 187-204.
201. Roden M, Petersen K, Shulman G. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ (szerk), Textbook of diabetes. JohnWiley & Sons Ltd, Chichester, 2017: 174-186.
202. Somogyi A, Korányi L. Diabetes mellitus. In: Somogyi A, Korányi L (szerk), *Anyagcsere- és ásványi anyagcsere betegségek a gyakorlatban*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 1998: 73-136.
203. American Diabetes Association. (2020) 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43: S183-S192.
204. Buchanan TA, Xiang AH. (2005) Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 115: 485-491.
205. American Diabetes Association. (2003) Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26: S103-S105.
206. Winkler G, Jermendy G, Paragh G, Balogh Z, Káplár M, Katona É, Baranyi É, Remenyik É. Diabetes mellitus. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh G, Rác K

- (szerk), Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2011: 506-580.
207. Nieszner É, Bárdos P, Baranyi É, Préda I. (2005) A diabetes mellitus cardiovascularis szövődményei és diagnózisuk. *Lege Artis Medicinæ*, 15: 722-729.
 208. Kempler P. (2010) [Treatment of neuropathies]. *Orv Hetil*, 151: 62-65.
 209. Winkler G, Kempler P. (2010) [Pathomechanism of diabetic neuropathy: background of the pathogenesis-oriented therapy]. *Orv Hetil*, 151: 971-981.
 210. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. (2017) Management of hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin N Am*, 101: S587-S606.
 211. Tran TTT, Pease A, Wood AJ, Zajac JD, Mårtensson J, Bellomo R, Ekinçi EI. (2017) Review of evidence for adult diabetic ketoacidosis management protocols. *Front Endocrinol*, 8: 106.
 212. Winkler G. A cukorbetegség heveny szövődményei. In: Tulassay Z (szerk), A belgyógyászat alapjai (Ötödik, átdolgozott kiadás). Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2016: 1744-1755.
 213. Yu X, Zhang S, Zhang L. (2018) Newer perspectives of mechanisms for euglycemic diabetic ketoacidosis. *Int J Endocrinol*, 2018: 7074868.
 214. Broedbaek K, Hilsted L. (2016) Chromogranin A as biomarker in diabetes. *Biomark Med*, 10: 1181-1189.
 215. Baker RL, Bradley B, Wiles TA, Lindsay RS, Barbour G, DeLong T, Friedman RS, Haskins K. (2016) Cutting edge: nonobese diabetic mice deficient in chromogranin A are protected from autoimmune diabetes. *J Immunol*, 196: 39-43.
 216. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, von Boehmer H, Bronson R, Dierich A, Benoist C, Mathis D. (2002) Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science*, 298: 1395-1401.
 217. Sollid LM. (2000) Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol*, 18: 53-81.

218. Guillemot J, Guerin M, Thouennon E, Montero-Hadjadje M, Leprince J, Lefebvre H, Klein M, Muresan M, Anouar Y, Yon L. (2014) Characterization and plasma measurement of the WE-14 peptide in patients with pheochromocytoma. *PLoS One*, 9: e88698.
219. Delong T, Wiles TA, Baker RL, Bradley B, Barbour G, Reisdorph R, Armstrong M, Powell RL, Reisdorph N, Kumar N, Elso CM, DeNicola M, Bottino R, Powers AC, Harlan DM, Kent SC, Mannering SI, Haskins K. (2016) Pathogenic CD4 T cells in type 1 diabetes recognize epitopes formed by peptide fusion. *Science*, 351: 711-714.
220. Baker RL, Jamison BL, Wiles TA, Lindsay RS, Barbour G, Bradley B, Delong T, Friedman RS, Nakayama M, Haskins K. (2018) CD4 T cells reactive to hybrid insulin peptides are indicators of disease activity in the NOD mouse. *Diabetes*, 67: 1836-1846.
221. Liu B, Hood JD, Kolawole EM, Woodruff DM, Vignali DA, Bettini M, Evavold BD. (2020) A hybrid insulin epitope maintains high 2D affinity for diabetogenic T cells in the periphery. *Diabetes*, 69: 381-391.
222. Jamison BL, Neef T, Goodspeed A, Bradley B, Baker RL, Miller SD, Haskins K. (2019) Nanoparticles containing an insulin-ChgA hybrid peptide protect from transfer of autoimmune diabetes by shifting the balance between effector T cells and regulatory T cells. *J Immunol*, 203: 48-57.
223. Bergot AS, Buckle I, Cikaluru S, Naranjo JL, Wright CM, Zheng G, Talekar M, Hamilton-Williams EE, Thomas R. (2020) Regulatory T cells induced by single-peptide liposome immunotherapy suppress islet-specific T cell responses to multiple antigens and protect from autoimmune diabetes. *J Immunol*, 204: 1787-1797.
224. Blancou P, Mallone R, Martinuzzi E, Severe S, Pogu S, Novelli G, Bruno G, Charbonnel B, Dolz M, Chaillous L, van Endert P, Bach JM. (2007) Immunization of HLA class I transgenic mice identifies autoantigenic epitopes eliciting dominant responses in type 1 diabetes patients. *J Immunol*, 178: 7458-7466.

225. Serreze DV, Marron MP, DiLorenzo TP. (2007) "Humanized" HLA transgenic NOD mice to identify pancreatic beta cell autoantigens of potential clinical relevance to type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, 1103: 103-111.
226. Takaki T, Marron MP, Mathews CE, Guttmann ST, Bottino R, Trucco M, DiLorenzo TP, Serreze DV. (2006) HLA-A*0201-restricted T cells from humanized NOD mice recognize autoantigens of potential clinical relevance to type 1 diabetes. *J Immunol*, 176: 3257-3265.
227. Kogawa EM, Grisi DC, Falcao DP, Amorim IA, Rezende TM, da Silva IC, Silva ON, Franco OL, de Amorim RF. (2016) Impact of glycemic control on oral health status in type 2 diabetes individuals and its association with salivary and plasma levels of chromogranin A. *Arch Oral Biol*, 62: 10-19.
228. Zhang T, Jiang H, Wang T, Liu S, Rausch-Fan X, Yang P. (2019) Salivary chromogranin A and myeloid-related protein-8/14 from periodontitis patients with type 2 diabetes. *Quintessence Int*, 50: 808-814.
229. Kogawa EM, Grisi DC, Falcão DP, Amorim IA, Rezende TM, da Silva IC, Silva ON, Franco OL, de Amorim RF. (2016) Salivary function impairment in type 2 diabetes patients associated with concentration and genetic polymorphisms of chromogranin A. *Clin Oral Investig*, 20: 2083-2095.
230. Tang K, Pasqua T, Biswas A, Mahata S, Tang J, Tang A, Bandyopadhyay GK, Sinha-Hikim AP, Chi NW, Webster NJ, Corti A, Mahata SK. (2017) Muscle injury, impaired muscle function and insulin resistance in Chromogranin A-knockout mice. *J Endocrinol*, 232: 137-153.
231. Bandyopadhyay GK, Vu CU, Gentile S, Lee H, Biswas N, Chi NW, O'Connor DT, Mahata SK. (2012) Catestatin (chromogranin A(352-372)) and novel effects on mobilization of fat from adipose tissue through regulation of adrenergic and leptin signaling. *J Biol Chem*, 287: 23141-23151.
232. Mosen H, Salehi A, Henningsson R, Lundquist I. (2006) Nitric oxide inhibits, and carbon monoxide activates, islet acid alpha-glucosidase activities in parallel with glucose-stimulated insulin secretion. *J Endocrinol*, 190: 681-693.
233. Sanchez-Margalet V, Gonzalez-Yanes C, Najib S. (2001) Pancreastatin, a chromogranin A-derived peptide, inhibits DNA and protein synthesis by producing nitric oxide in HTC rat hepatoma cells. *J Hepatol*, 35: 80-85.

234. Tateishi K, Funakoshi A, Wakasugi H, Iguchi H, Shinozaki H, Abe M, Funakoshi S, Tamamura H, Yajima H, Matsuoka Y. (1989) Plasma pancreastatin-like immunoreactivity in various diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 69: 1305-1308.
235. O'Connor DT, Cadman PE, Smiley C, Salem RM, Rao F, Smith J, Funk SD, Mahata SK, Mahata M, Wen G, Taupenot L, Gonzalez-Yanes C, Harper KL, Henry RR, Sanchez-Margalet V. (2005) Pancreastatin: multiple actions on human intermediary metabolism in vivo, variation in disease, and naturally occurring functional genetic polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 5414-5425.
236. Gupta AP, Singh P, Garg R, Valicherla GR, Riyazuddin M, Syed AA, Hossain Z, Gayen JR. (2019) Pancreastatin inhibitor activates AMPK pathway via GRP78 and ameliorates dexamethasone induced fatty liver disease in C57BL/6 mice. *Biomed Pharmacother*, 116: 108959.
237. Gupta AP, Syed AA, Garg R, Goand UK, Singh P, Riyazuddin M, Valicherla GR, Husain A, Gayen JR. (2019) Pancreastatin inhibitor PSTi8 attenuates hyperinsulinemia induced obesity and inflammation mediated insulin resistance via MAPK/NOX3-JNK pathway. *Eur J Pharmacol*, 864: 172723.
238. Hossain Z, Valicherla GR, Gupta AP, Syed AA, Riyazuddin M, Chandra S, Siddiqi MI, Gayen JR. (2018) Discovery of pancreastatin inhibitor PSTi8 for the treatment of insulin resistance and diabetes: studies in rodent models of diabetes mellitus. *Sci Rep*, 8: 8715.
239. Valicherla GR, Gupta AP, Hossain Z, Riyazuddin M, Syed AA, Husain A, Lahiri S, Dave KM, Gayen JR. (2019) Pancreastatin inhibitor, PSTi8 ameliorates metabolic health by modulating AKT/GSK-3 β and PKC λ /zeta/SREBP1c pathways in high fat diet induced insulin resistance in peri-/post-menopausal rats. *Peptides*, 120: 170147.
240. Valicherla GR, Riyazuddin M, Shahi S, Gupta AP, Syed AA, Husain A, Gayen JR. (2020) LC-ESI-MS/MS assay development and validation of a novel antidiabetic peptide PSTi8 in mice plasma using SPE: An application to pharmacokinetics. *J Pharm Biomed Anal*, 180: 113074.

241. Gupta AP, Garg R, Singh P, Goand UK, Syed AA, Valicherla GR, Riyazuddin M, Mugale MN, Gayen JR. (2020) Pancreastatin inhibitor PSTi8 protects the obesity associated skeletal muscle insulin resistance in diet induced streptozotocin-treated diabetic mice. *Eur J Pharmacol*, 173204.
242. Bandyopadhyay GK, Mahata SK. (2017) Chromogranin A Regulation of Obesity and Peripheral Insulin Sensitivity. *Front Endocrinol*, 8: 20.
243. Jager J, Aparicio-Vergara M, Aouadi M. (2016) Liver innate immune cells and insulin resistance: the multiple facets of Kupffer cells. *J Intern Med*, 280: 209-220.
244. Simunovic M, Supe-Domic D, Karin Z, Degoricija M, Paradzic M, Bozic J, Unic I, Skrabic V. (2019) Serum catestatin concentrations are decreased in obese children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 20: 549-555.
245. Bearrows SC, Bauchle CJ, Becker M, Haldeman JM, Swaminathan S, Stephens SB. (2019) Chromogranin B regulates early-stage insulin granule trafficking from the Golgi in pancreatic islet beta-cells. *J Cell Sci*, 132.
246. Giordano T, Brigatti C, Podini P, Bonifacio E, Meldolesi J, Malosio ML. (2008) Beta cell chromogranin B is partially segregated in distinct granules and can be released separately from insulin in response to stimulation. *Diabetologia*, 51: 997-1007.
247. Obermuller S, Calegari F, King A, Lindqvist A, Lundquist I, Salehi A, Francolini M, Rosa P, Rorsman P, Huttner WB, Barg S. (2010) Defective secretion of islet hormones in chromogranin-B deficient mice. *PLoS One*, 5: e8936.
248. Bugliani M, Liechti R, Cheon H, Suleiman M, Marselli L, Kirkpatrick C, Filipponi F, Boggi U, Xenarios I, Syed F, Ladriere L, Wollheim C, Lee MS, Marchetti P. (2013) Microarray analysis of isolated human islet transcriptome in type 2 diabetes and the role of the ubiquitin-proteasome system in pancreatic beta cell dysfunction. *Mol Cell Endocrinol*, 367: 1-10.
249. Fournier I, Gaucher D, Chich JF, Bach C, Shooshtarizadeh P, Picaud S, Bourcier T, Speeg-Schatz C, Strub JM, Van Dorsselaer A, Corti A, Aunis D, Metz-Boutigue MH. (2011) Processing of chromogranins/secretogranin in patients with diabetic retinopathy. *Regul Pept*, 167: 118-124.

250. Decochez K, Tits J, Coolens JL, Van Gaal L, Krzentowski G, Winnock F, Anckaert E, Weets I, Pipeleers DG, Gorus FK. (2000) High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 23: 838-844.
251. American Diabetes Association. (2020) 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43: S98-S110.
252. Glinicki P, Jeske W. (2010) Chromogranin A (CgA)--the influence of various factors in vivo and in vitro, and existing disorders on it's concentration in blood. *Endokrynol Pol*, 61: 384-387.
253. Pregun I, Herszenyi L, Juhasz M, Miheller P, Hritz I, Patocs A, Racz K, Tulassay Z. (2011) Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin a level. *Digestion*, 84: 22-28.
254. Oláh A, Kappelmayer J, Nagy J, Mátyus J: [Recommendation for the testing of estimated GFR, albuminuria and proteinuria for laboratory professionals]. Available from: <https://www.doki.net/tarsasag/nephrologia/info.aspx?sp=17>; [accessed: 02-JUL-2017].
255. Schwandt A, Denking M, Fasching P, Pfeifer M, Wagner C, Weiland J, Zeyfang A, Holl RW. (2017) Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. *J Diabetes Complications*, 31: 1376-1383.
256. Nolting S, Kuttner A, Lauseker M, Vogeser M, Haug A, Herrmann KA, Hoffmann JN, Spitzweg C, Goke B, Auernhammer CJ. (2012) Chromogranin a as serum marker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a single center experience and literature review. *Cancers*, 4: 141-155.
257. Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, Zeller R. (2008) Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *CSH Protoc*, 2008: pdb prot4986.
258. Gray SF, Wyatt JI, Rathbone BJ. (1986) Simplified techniques for identifying *Campylobacter pyloridis*. *J Clin Pathol*, 39: 1279.

259. Stolte M, Meining A. (2001) The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*, 15: 591-598.
260. Solcia E, Bordi C, Creutzfeldt W, Dayal Y, Dayan AD, Falkmer S, Grimelius L, Havu N. (1988) Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion*, 41: 185-200.
261. Johnson DH. (1995) Statistical sirens: the allure of nonparametrics. *Ecology*, 76: 1998-2000.
262. Rietveld T, van Hout R. (2017) The paired t test and beyond: Recommendations for testing the central tendencies of two paired samples in research on speech, language and hearing pathology. *J Commun Disord*, 69: 44-57.
263. Makowski D, Ben-Shachar MS, Lüdtke D. (2019) bayestestR: Describing effects and their uncertainty, existence and significance within the Bayesian framework. *J Open Source Software*, 4: 8.
264. Benjamini Y, Hochberg Y. (1995) Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B-Stat Methodol*, 57: 289-300.
265. Plockinger U. (2007) Diagnosis and treatment of gastric neuroendocrine tumours. *Wien Klin Wochenschr*, 119: 570-572.
266. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. (2008) Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 363-371.
267. Miceli E, Lenti MV, Padula D, Luinetti O, Vattiato C, Monti CM, Di Stefano M, Corazza GR. (2012) Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10: 812-814.
268. Kalkan C, Karakaya F, Soykan I. (2016) Factors associated with elevated serum chromogranin A levels in patients with autoimmune gastritis. *Turk J Gastroenterol*, 27: 515-520.
269. Bizzaro N, Antico A, Villalta D. (2018) Autoimmunity and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*, 19: 377-390.
270. Heidrich FM, Melz C, Buechau MS, Pfluecke C, Quick S, Speiser U, Poitz DM, Augstein A, Ruf T, Wassnig NK, Youssef A, Strasser RH, Wiedemann S. (2018)

- Regulation of circulating chromogranin B levels in heart failure. *Biomarkers*, 23: 78-87.
271. Punjabi P, Hira A, Prasad S, Wang X, Chokhavatia S. (2015) Review of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the diabetic patient. *J Diabetes*, 7: 599-609.
 272. Ebert A, Konig J, Frommer L, Schuppan D, Kahaly GJ. (2020) Chromogranin serves as novel biomarker of endocrine and gastric autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*, 105: dgaa288.
 273. De Block CE, Colpin G, Thielemans K, Coopmans W, Bogers JJ, Pelckmans PA, Van Marck EA, Van Hoof V, Martin M, De Leeuw IH, Bouillon R, Van Gaal LF. (2004) Neuroendocrine tumor markers and enterochromaffin-like cell hyper/dysplasia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 27: 1387-1393.
 274. De Block CE, De Leeuw IH, Bogers JJ, Pelckmans PA, Ieven MM, Van Marck EA, Van Acker KL, Van Gaal LF. (2003) Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies: histological and clinical findings. *Diabetes Care*, 26: 82-88.
 275. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C, Massironi S, Conte D. (2005) Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol*, 152: 443-448.
 276. Gluckman CR, Metz DC. (2019) Gastric neuroendocrine tumors (carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep*, 21: 13-20.
 277. Somogyi A, Ruzicska E, Varga T, Racz K, Nagy G. (2007) Development of silent gastric carcinoid in a type 1 diabetic patient with primer hypothyreosis. *Orv Hetil*, 148: 1667-1671.
 278. Zhao CM, Chen D. (2012) The ECL cell: relay station for gastric integrity. *Curr Med Chem*, 19: 98-108.
 279. Kimura K, Chen D, Lindstrom E, Zhao CM, Hakanson R. (1997) Evidence that rat stomach ECL cells represent the main source of circulating pancreastatin. *Regul Pept*, 68: 177-180.

280. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. (2017) Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 14: 697-710.
281. Antico A, Tampoia M, Villalta D, Tonutti E, Tozzoli R, Bizzaro N. (2012) Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin Dev Immunol*, 2012: 520970.
282. Boonen K, Baggerman G, D'Hertog W, Husson SJ, Overbergh L, Mathieu C, Schoofs L. (2007) Neuropeptides of the islets of Langerhans: a peptidomics study. *Gen Comp Endocrinol*, 152: 231-241.
283. Stridsberg M, Husebye ES. (1997) Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*, 136: 67-73.
284. Yadav GP, Zheng H, Yang Q, Douma LG, Bloom LB, Jiang QX. (2018) Secretory granule protein chromogranin B (CHGB) forms an anion channel in membranes. *Life Sci Alliance*, 1: e201800139.
285. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. (2009) Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2: S253-259.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Herold Z, Herold M, Nagy P, Patócs A, Doleschall M, Somogyi A

Serum chromogranin A level continuously rises with the progression of type 1 diabetes, and indicates the presence of both enterochromaffin-like cell hyperplasia and autoimmune gastritis

JOURNAL OF DIABETES INVESTIGATION. 2020 Feb; 11: 865-873.

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

IF: 3.761 (2019)

Herold Z, Herold M, Doleschall M, Somogyi A

Szérum kromogranin A szintek vizsgálata 2-es típusú cukorbetegekben

DIABETOLOGIA HUNGARICA. 2020 Jun; 28: 91-96.

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

IF: –

Herold Z, Herold M, Rosta K, Doleschall M, Somogyi A

Lower serum chromogranin B level is associated with type 1 diabetes and with type 2 diabetes patients with intensive conservative insulin treatment

DIABETOLOGY & METABOLIC SYNDROME. 2020 Jul; 12: 61.

Folyóiratcikk/Rövid közlemény/Tudományos

IF: 2.709 (2019)

10.2. A disszertációtól független közlemények

Herold Z, Nagy P, Patócs A, Somogyi A

A kromogranin-A és a belőle lehasadó WE-14 szerepe az 1-es típusú cukorbetegség kialakulásában

ORVOSI HETILAP. 2015 Feb; 156: 163-170.

Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos

IF: 0.291

Herold Z, Patócs A, Doleschall M, Somogyi A

A kromogranin-A szerepe diabetes mellitusban humán vizsgálatok és állatkísérletek alapján

DIABETOLOGIA HUNGARICA. 2018; 26: 55-64.

Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos

IF: –

Herold Z, Ambrus V, Herold M, Herczeg Gy, Igaz P, Harsányi L, Somogyi A

Colorectalis daganatokban a 2-es típusú cukorbetegség és a thrombocytosis előfordulása, a túlélésre gyakorolt hatásuk, a primer tumor műtéti eltávolítása előtt és után

ORVOSI HETILAP. 2018 May; 159: 756-767.

Folyóiratcikk/Szakkikk/Tudományos

IF: 0.564

Herold Z, Doleschall M, Kövesdi A, Patócs A, Somogyi A

Chromogranin A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus

ENDOKRYNOLOGIA POLSKA. 2018 Aug; 69: 598-610.

Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos

IF: 1.521

Somogyi A, Herold M, Lohinszky J, Harsányi L, **Herold Z**

A cukorbetegség és a daganatos thrombocytosis túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata emlőtumoros nőkben

ORVOSI HETILAP. 2019 Dec; 160: 2012-2020.

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

IF: 0.497

Herold Z, Herold M, Lohinszky J, Dank M, Somogyi A

Personalized indicator thrombocytosis shows connection to staging and indicates shorter survival in colorectal cancer patients with or without type 2 diabetes

CANCERS. 2020 Feb 28; 12: 556.

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

IF: 6.126 (2019)

Nagy VL, **Herold Z**

A különféle trimetazidinkészítmények klinikai hatása stabil anginával járó krónikus koszorúér-szindrómában. Frissített módszeres áttekintés és metaanalízis

ORVOSI HETILAP. 2020 Apr; 161: 611-622.

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

IF: 0.497 (2019)

Molnár Zs, Banlaki Zs, Somogyi A, **Herold Z**, Herold M, Guttman A, Rónai Zs, Keszler G

Diabetes-specific modulation of peripheral blood gene expression signatures in colorectal cancer

CURRENT MOLECULAR MEDICINE. 2020 May; [E-pub Ahead of Print]

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

IF: 1.600 (2019)

11. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani Dr. Somogyi Anikó Professzor Asszonynak, témavezetőmnek szakmai iránymutatásáért, építő kritikájáért és feláldozott szabadidejéért. Külön köszönöm Professzor Asszonynak, hogy már TDK hallgatóként az Anyagcsere Munkacsoport tagjává válhattam, majd az általa vezetett, „A diabetes mellitus és szövődményeinek, valamint a májbetegségek etiológiai és genetikai tényezőinek vizsgálata” doktori program keretében folytathattam a kutatómunkát, amelyet mindvégig figyelemmel kísért és támogatott.

Külön köszönöm Dr. Doleschall Mártonnak, társtémavezetőmnek a rendkívül precíz és részletes szakmai iránymutatását, hogy javaslataival, tanácsaival időt nem sajnálva építette munkám és a kutatáshoz kapcsolódó közlemények színvonalát.

Köszönöm Dr. Rácz Károly, Dr. Tóth Miklós, Dr. Igaz Péter és Dr. Masszi Tamás Professzor Uraknak, hogy lehetővé tették a részvételt a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinikáján folyó kutatómunkában.

Szeretném megköszönni Dr. Patócs Attila és Dr. Nagy Péter Professzor Uraknak a hasznos tanácsokat, a közlemények megírása során nyújtott segítségüket, javaslataikat, a szövettani metszetekről a fotók elkészítését.

Köszönöm Édesanyámnak, Herold Magdolnának, hogy már középiskolásként megszerettette velem a kutatómunkát. Külön köszönet illeti a labor- és mérés technikai, illetve a statisztikai alapismeretek elsajátításában nyújtott segítségéért.

Hálás vagyok a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika valamennyi munkatársának, a Gasztroenterológiai Szakambulancia és az Anyagcsere Munkacsoport minden tagjának a dolgozat elkészítésében nyújtott segítségükért. Köszönöm továbbá a segítséget a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet Központi Laboratóriumának, illetve a Klinikai Genetikai és Endokrinológiai Laboratóriumának összes munkatársának is.