

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2818.

MÁRKUS BERNADETT

Elméleti és klinikai immunológia
című program

Programvezető: Dr. Poór Gyula, egyetemi tanár
Témavezető: Dr. Kalabay László, egyetemi tanár

A szérumbéta-A szerepének vizsgálata anyagcsere és immunmediált betegségekben

Doktori értekezés

Dr. Márkus Bernadett

Semmelweis Egyetem

Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



- Témavezető: Dr. Kalabay László, az MTA doktora, egyetemi tanár
- Hivatalos bírálók: Dr. Vásárhelyi Barna, az MTA doktora, egyetemi tanár
Dr. Ágoston Gergely, PhD., egyetemi adjunktus
- Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Somogyi Anikó, az MTA doktora, egyetemi tanár
- Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Cervenák László PhD., tudományos tanácsadó
Dr. László András PhD., főorvos

Budapest

2023

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS	6
1.1. A FETUIN-A MOLEKULA.....	6
1.2. PEROXISZÓMA PROLIFERÁTOR AKTIVÁLT RECEPTOROK.....	20
1.3. A FETUIN-A SZEREPE EGYES IMMUNMEDIÁLT BETEGSÉGEKBEN	24
1.4. A HELICOBACTER PYLORI FERTŐZÉS JELENTŐSÉGE IMMUNMEDIÁLT BETEGSÉGEKBEN	31
2. CÉLKITŰZÉSEK	34
3. MÓDSZEREK	35
3.1. LABORATÓRIUMI MÓDSZEREK	35
3.2. STATISZTIKAI MÓDSZEREK	36
3.3. BETEGEK	38
4. EREDMÉNYEK	41
4.1. A SZÉRUM FETUIN-A KONCENTRÁCIÓ ÉS A PPAR POLIMORFIZMUSOK (PPARA INTRON 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12ALA, PPAR γ C161T) KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA (1. VIZSGÁLAT)	41
4.2. A SZÉRUM FETUIN-A KONCENTRÁCIÓ VIZSGÁLATA C1-INHIBITOR (C1-INH) HIÁNNYAL JÁRÓ HEREDITER ANGIOÖDÉMÁBAN (2. VIZSGÁLAT)	49
4.3. A SZÉRUM FETUIN-A SZINT ÉS A HELICOBACTER PYLORI FERTŐZÉS UTÁNI ÁLLAPOT KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA SLE-BEN SZENVEDŐ BETEGEKBE (3. VIZSGÁLAT)....	52
5. MEGBESZÉLÉS	55
5.1. A SZÉRUM FETUIN-A KONCENTRÁCIÓ ÉS A PPAR POLIMORFIZMUSOK (PPARA INTRON 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12ALA, PPAR γ C161T) KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA (1. VIZSGÁLAT)	55
5.2. A SZÉRUM FETUIN A KONCENTRÁCIÓ VIZSGÁLATA C1-INHIBITOR (C1-INH) HIÁNNYAL JÁRÓ HEREDITER ANGIOÖDÉMÁBAN (2. VIZSGÁLAT)	59
5.3. A SZÉRUM FETUIN-A SZINT ÉS A HELICOBACTER PYLORI FERTŐZÉS UTÁNI ÁLLAPOT KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA SLE-BEN SZENVEDŐ BETEGEKBE (3. VIZSGÁLAT)....	62

6. KÖVETKEZTETÉSEK.....	64
6.1. A SZÉRUM FETUIN-A KONCENTRÁCIÓ ÉS A PPAR POLIMORFIZMUSOK (PPARA INTRON 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12ALA, PPAR γ C161T) KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA (1. VIZSGÁLAT)	64
6.2. A SZÉRUM FETUIN-A KONCENTRÁCIÓ VIZSGÁLATA C1-INHIBITOR (C1-INH) HIÁNNYAL JÁRÓ HEREDITER ANGIOÖDÉMÁBAN (2. VIZSGÁLAT)	64
6.3. A SZÉRUM FETUIN-A SZINT ÉS A HELICOBACTER PYLORI FERTŐZÉS UTÁNI ÁLLAPOT KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA SLE-BEN SZENVEDŐ BETEGEKBEN (3. VIZSGÁLAT)....	65
7. ÖSSZEFOGLALÁS	66
8. SUMMARY	67
9. IRODALOMJEGYZÉK	68
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK.....	93
10.1. AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	93
10.2. AZ ÉRTEKEZÉSTŐL FÜGGETLEN SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	94
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	98

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Rövidítés	Teljes fogalom
ACE-I	angiotenzin konvertáló enzim inhibitor
ACEI-AAE	ACE-I szedéséhez társuló szerzett angioödéma
ACL	akut kután lupusz
ACR	American College of Rheumatology
AHSG	humán fetuin-A/ α 2HS-glikoprotein
Ala	alanin
ALAT	alanin aminotranszferáz
AMPK	AMP-aktivált protein kináz
ANA	antinukleáris antitest
ANCA	anti-neutrofil citoplazmatikus antitest
anti-C1q	C1q komplement komponens elleni antitest
anti-dsDNS	duplaszálú DNS ellenes antitest
AP-1	aktivátor protein-1
ASAT	aszpartát aminotranszferáz
ASCA	Saccharomyces cerevisiae ellenes antitest
BLyS	B-limfocita stimulátor
BMI	testtömeg index (Body Mass Index)
bp	bázispár
C.I.	konfidencia intervallum
C1-INH	C1 komplement komponens inhibitor
C1-INH-AAE	C1-INH deficienciájában kialakuló szerzett angioödéma
C1-INH-HAE	C1-INH hiányhoz társuló herediter angioödéma
C1q	C1q komplement komponens
C3	C3 komplement komponens
CAVD	kalcifikált aorta billentyű betegség
CPP	kalciprotein részecske (partikula)
CRP	C-reaktív protein
CSF	cerebrospinális folyadék
DESIR	Data From an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome vizsgálat
DNS	dezoxiribonukleinsav
EDTA	etilén-diamin-tetra-acetát
ELCIA	elektrokemilumineszcencia immunoassay
ELISA	enzimhez kötött immunassay (enzyme-linked immunoassay)
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ERK 1/2	Extracellular signal-Regulated Kinase 1/2
ESR	vörösvértest süllyedés (Erythrocyte Sedimentation Rate)
EULAR	European League Against Rheumatism
FFA	szabad zsírsavak

Rövidítés	Teljes fogalom
GLUT-4	Glucose transporter type 4
H. pylori	Helicobacter pylori
HAE	herediter angioödéma
HIF-1	hypoxia által indukálható faktor-1 (hypoxia-inducible factor-1)
HIV	humán immundeficiencia vírus
HK-G6P-DH	hexokináz/glukóz-6-foszfát dehidrogenáz
HMGB1	High Mobility Group Box-1 fehérje
HMWK	nagy molekulású kininogén
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance
IFN- γ	interferon (IFN)- γ
IH-AAE	idiopathiás hisztaminerg szerzett angioödéma
IL	interleukin
InH-AAE	idiopathiás non-hisztaminerg szerzett angioödéma
INR	International Normalisation Rate
IRS	inzulin receptor szubsztrát
IRS-1	inzulin receptor szubsztrát-1
JNK	Jun N-terminális kináz
LPS	lipopoliszacharid
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MAPK	Mitogen-Activated protein kináz
MEK	MAPK/ERK kináz
MIF	migrációt gátló faktor (Migration Inhibitor Factor)
NAFLD	nem alkoholos eredetű zsírmáj (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
NF κ B	nukleáris faktor kappa B
OGTT	orális glukóz tolerancia teszt
OR	esélyhányados (odds ratio)
PCR	polimeráz láncreakció
PCR-RFLP	polimeráz láncreakcióval vizsgált restrikciós fragment polimorfizmus
PHA	phytohaemagglutinin
PPRE	PPAR-responsive element
PREVEND	Prevention of REnal and Vascular ENd-stage Disease vizsgálat
Pro	prolin
Q1, Q2, Q3, Q4	1., 2., 3., 4. kvartilis
Q1-Q3	25%-75% percentilis
Ras	renin-angiotenzin rendszer (renin–angiotensin system)
RBC	vörösvértest (Red Blood Cell) szám
RID	radiális immundiffúzió
RNS	ribonukleinsav
RR	relatív kockázat (relative risk)
RXR	retinoid-X nukleáris receptorral
SD	standard deviáció
SDI	SCLICC/ACR Damage Index

Rövidítés	Teljes fogalom
SERPING1	C1-INH fehérjét kódoló gén
SIRT-1	sirtuin (silent mating type information regulation 2 homolog)
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SLEDAI	SLE betegségaktivitási index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SMAD2/3	TGF- β jelátvitelében résztvevő protein szupercsalád tagjai
SNP	egyres nukleotid polimorfizmus (single nucleotide polymorphism)
STEMI	ST elevációval járó miokardiális infarktus
T2DM	2-es típusú diabétesz
T ₅₀	kalciprotein részecske érési idő
TGF- β	transzformáló növekedési faktor- β (transforming growth factor- β)
TLR4	Toll-like receptor 4
TNF α	tumor nekrozis faktor- α

1. BEVEZETÉS

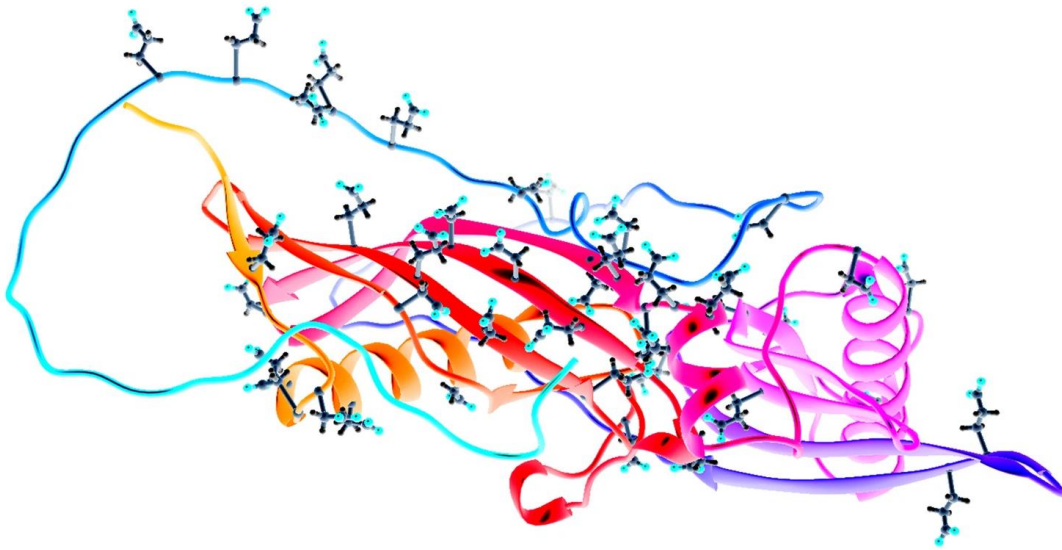
Értekezésemben a multifunkcionális, szerkezetében évszázmilliók óta konzervált fetuin-A molekula szerepét és klinikai jelentőségét mutatom be anyagcsere és immunmediált kórképekben.

Az anyagcsere szabályozásának tanulmányozásakor figyelmünk a peroxiszóma proliferátor aktivált receptorokra (PPAR) irányult, amelyek a sejtdifferenciálódásban és az anyagcsere folyamatokban egyaránt kulcsszerepet játszanak. Szakirodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy egyes PPAR polimorfizmusok összefüggést mutatnak a fetuin-A szérumban mérhető koncentrációjával. A cisztatin szupercsalád tagjai a hisztidinben gazdag glikoprotein, a kininogén és a fetuin-A molekula is. A kininogén többek között az angioödéma kialakulásában fontos faktor, a fetuin-A pedig negatív akutfázis-fehérjeként a gyulladásos reakciót mediálja. Ezáltal angioödémás betegségekben várhatóan módosulhat a fetuin-A szintje az idő függvényében. Az autoimmun kórképekben, így szisztémás lupus erythematosusban (SLE) a fertőzéseknek jelentős következményei lehetnek, például az egyik gyakori, a populáció közel felét érintő *Helicobacter pylori* infekciónak.

1.1. A fetuin-A molekula

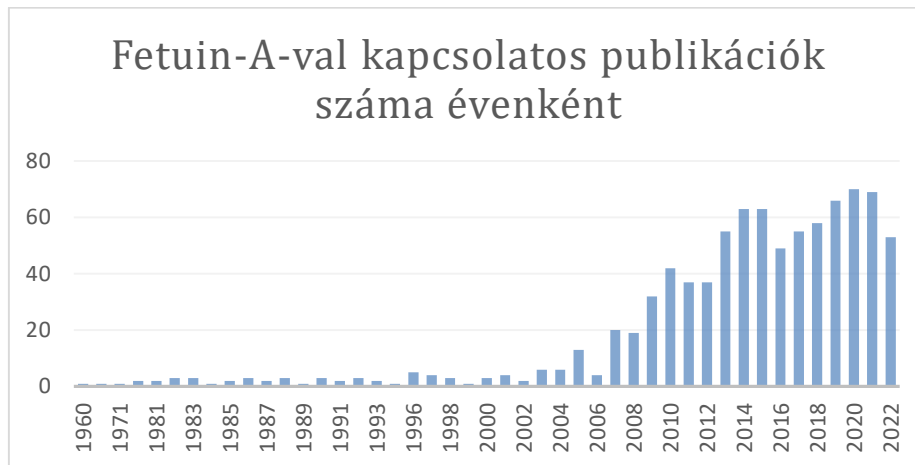
1.1.1. A fetuin-A felfedezése, elnevezése

1944-ben a dán Kai O. Pedersen a Nature hasábjain számolt be elsőként egy, a főtális borjúsérumban nagy mennyiségben jelen lévő fehérjéről, amelyet fetuinnek nevezett el (1). Emberi szérumban 16 évvel később a belga Joseph F. Heremans α 2-Z-globulin néven (2), majd tőle függetlenül egy évvel később Karl Schmid és Willy Bürgi Bostonban Ba- α 2-glycoprotein néven találta meg humán megfelelőjét (3). 1962-ben a német Schultze ismerte fel, hogy az előbbi két szerző által leírt, az elektroforézis során az α 2 frakcióban vándorló fehérje immunreaktivitása azonos (4, 5). Az első leírók kezdőbetűi alapján ő adta a fehérje még mindig használt nevét: α 2HS glikoprotein (α 2-Heremans-Schmid (HS) glikoprotein, AHS). A fehérje mai nevét - fetuin-A - megkülönböztetésül akkor kapta, amikor felfedezték a vele homológ fetuin-B-t (6).



1. ábra. A fetuin-A molekuláris modellje. Az UniProtKB—P29699 alapján modellezve, átszínezve. Forrás: (7)

A 2000-es évek elejétől kezdődően egyre több publikáció jelent meg a fetuin-A szerkezetéről, feltételezett élettani szerepéről, illetve biomarkerként történő alkalmazásáról (2. ábra).



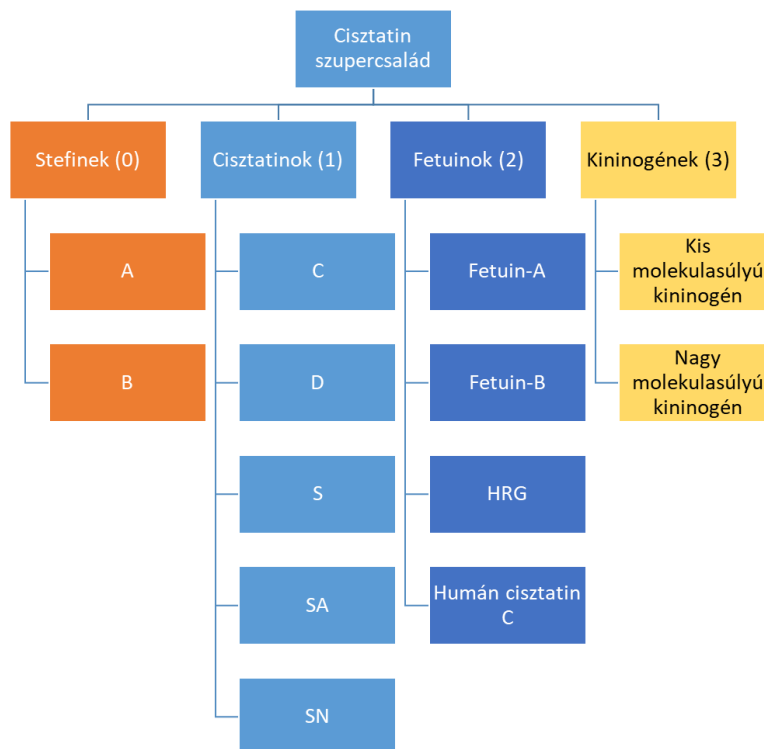
2. ábra. A fetuin-A-val kapcsolatos publikációk száma évenkénti bontásban. A National Library of Medicine (PubMed) adatbázisában „fetuin-A”-ra vagy AHSG-re történő keresés alapján. (Lekérdezés időpontja 2022.11.13.)

Az irodalomban megjelent számos, gyakran ellentmondásos adat ellenére a fetuin-A elsődleges biológiai szerepe lassan körvonalazódik: a szövetek épségének megőrzése, a gyulladáscsökkentés, a hypoxia elleni védelem, továbbá a kalcifikáció és a sebgyógyulás szabályozása.

1.1.2. Szerkezete, jellemzői

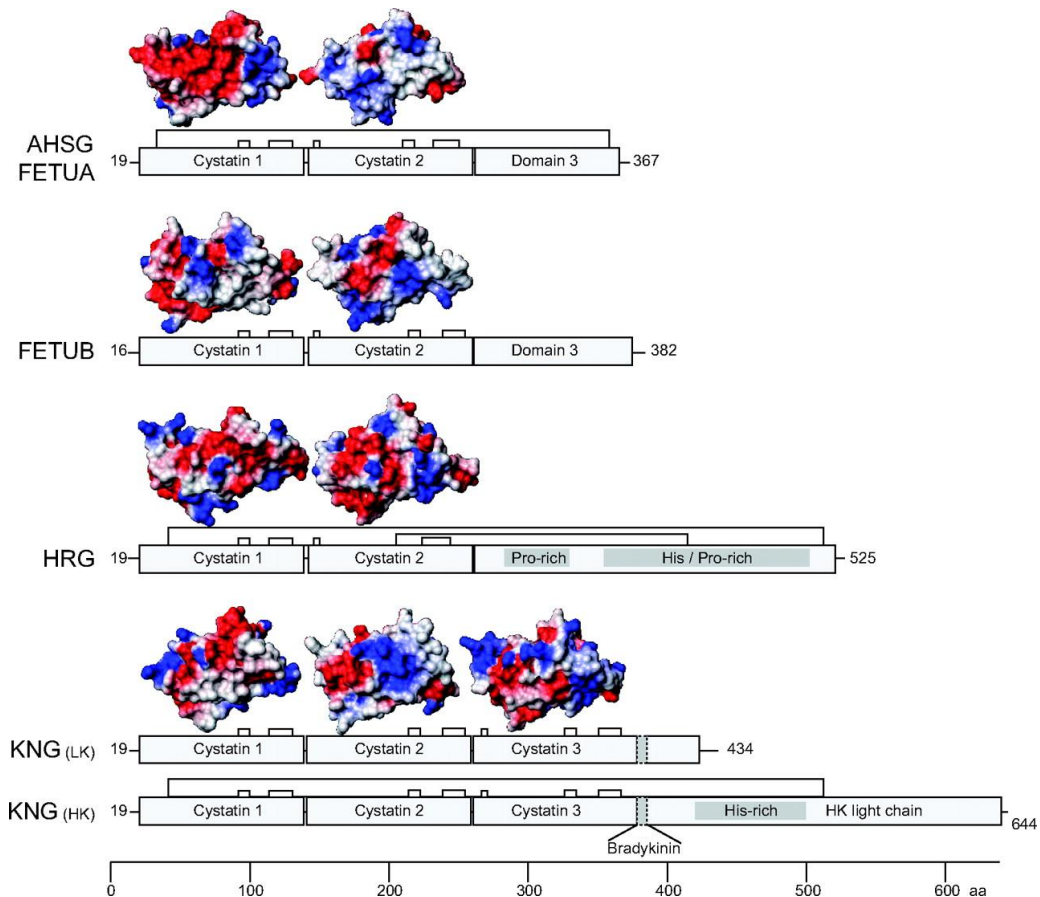
A cisztatin szupercsalád

Szerkezete alapján a fetuin-A fehérje a cisztatin szupercsalád tagja (3. ábra). A cisztatinok a C1 cisztein proteázok kompetitív inhibitorai. A fetuin-A, a fetuin-B, a hisztidinben gazdag glikoprotein (HRG) és a kininogén egyaránt tartalmazza a cisztatin 1 és cisztatin 2 doméneket (4. ábra). A molekuláris modellek azt mutatják, hogy a fetuin-A cisztatin 1 doménjének erős negatív töltése miatt alakul ki a molekula nagy affinitása a kalciumban gazdag ásványok irányába (8).



3. ábra. A cisztatin szupercsalád tagjai. Zárójelben a cisztatin domének számát jelöltem. Ochieng alapján (9).

Az eukarióták és prokarióták filogenomikai elemzése szerint a cisztatinok nagyjából 1 milliárd évvel ezelőtt jelentek meg, de a kininogének és a fetuinok sokkal fiatalabbak, kb. 650 és 525 millió évvel ezelőtt alakulhattak ki (10). A fetuin alcsalád tagjai elvesztették cisztein proteáz gátló tulajdonságukat (11).



4. ábra. A fetuin A, fetuin-B, hisztidinben gazdag glikoprotein és kininogén sematikus felépítése. (8) alapján, a kiadó engedélyével.

Termelődése

A fetuin-A az embrionális fejlődés során a legtöbb szövetben kimutatható, többek között a csontszövetben, májban, vesékben, gonádokban, gyomor-bél rendszerben, szív- és érrendszerben, tüdőben, bőrben, agyban és a liquorban is (12-14). Felnőttkorban elsősorban a máj termeli. Zsírsavak hatására a zsírszövetben is expresszálódhat (15). A magzati, az újszülött- és a csecsemőkorban mért fetuin-A szérumban koncentráció magasabb,

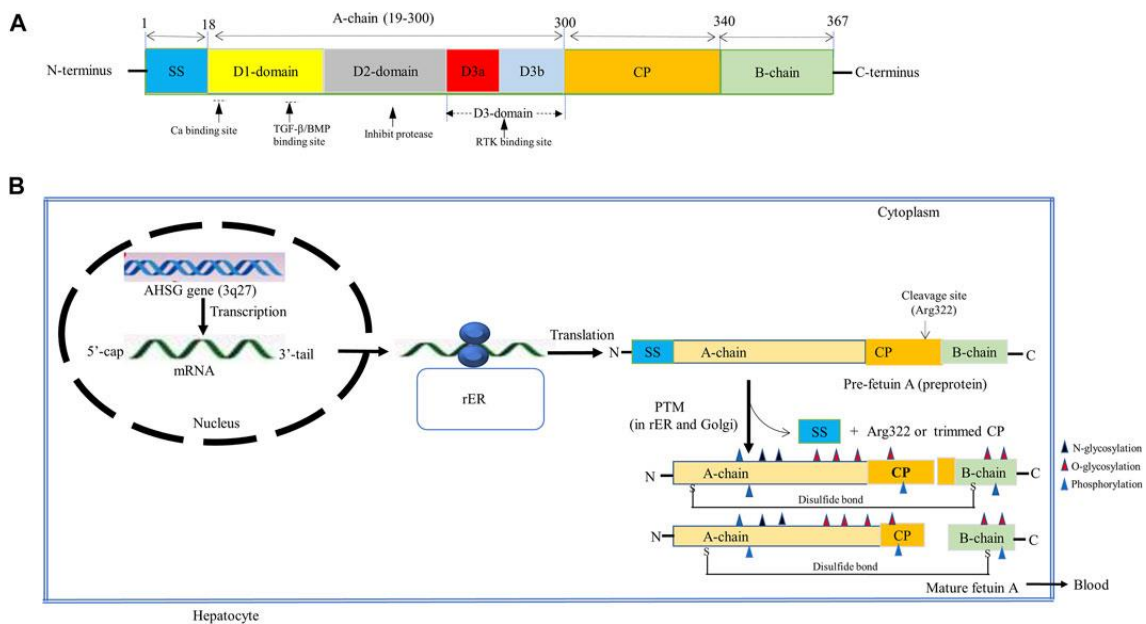
mint felnőttkorban. Szérumkoncentrációja egészséges felnőttben 450–600 mg/l közötti (16), elsődleges meghatározója a májból történő szekréció.

A máj és a zsírszövet mellett a fetuin-A számos sejtben és szövetben is kifejeződik (pl. szív, uterus, uréter, nasopharynx, szájüreg epithel), azonban ez nem jelenti egyben a molekula szekrécióját is (17, 18).

A fetuin-A szintézisét az akutfázis-reakció során elnyomják a proinflammatorikus citokinek, a $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ vagy IL-6 , de fokozza a magas vércukor- és glükokortikoidszint, valamint a növekedési faktorok és az inzulin (19-24).

Szerkezete

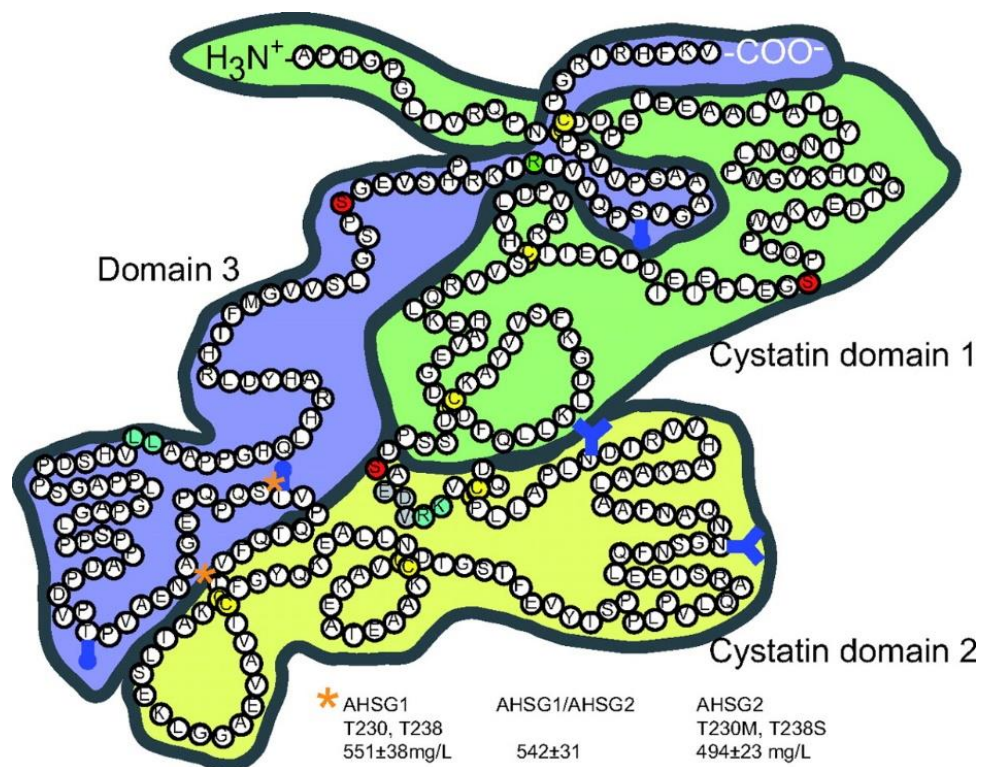
A szérumban található fetuin-A molekulát két polipeptid lánc (A és B) alkotja, amelyeket diszulfid híd köt össze. További 5 lineáris elrendezésű, tandemszerűen ismétlődő diszulfid hurok is található az A láncon. Ez a szerkezeti elrendeződés a cisztein proteáz inhibitorok (cisztatin, kininogén) jellegzetessége.



5. ábra. A fetuin-A sematikus felépítése és poszttranszlációs módosulása. Az „A” rész az egyláncú prekursor molekula felépítését mutatja, a „B” rész a poszttranszlációs módosítást (PTM). rER: endoplazmatikus retikulum; CP: összekötő szakasz. (25) alapján.

Az érett, keringő molekulaforma poszttranszlációs modifikációk után alakul ki az egyláncú prekursor molekulából. Összesen 367 aminosavból áll: A lánc 281, B lánc 27, összekötő szakasz 40, bevezető szakasz 18 (5. ábra „A” rész).

A keringő fetuin-A molekula 3 doménból áll (5. ábra „B” rész). A D1 domén (34.-138. aminosav) az aminoterminális cisztatin-szerű, savmaradékokban gazdag, erősen negatív töltésű, így nagy affinitással köti a kalcium foszfátot. Az 1. és 2. diszulfid hurkokat tartalmazza. Itt található a TGF- β kötőhely is. A D2 domén (140.-246. aminosav): cisztatin domén, 3 N-glikolizációs és egy foszforilációs hely (120Ser) található rajta, valamint a 3., 4. és 5. diszulfid hurkok. A D3 domén (247.-367. aminosav) nem cisztatin domén, 2 O-glikolizációs és egy foszforilációs helyet (312Ser) tartalmaz (6. ábra).



6. ábra. Cisztatin domáinak a fetuin-A molekulában. A diszulfid hidak C-C jelzéssel. (8) alapján, a kiadó engedélyével, módosítás nélkül.

Az ahs gén kódolja a fetuin-A-t. Az ahs a 3-as kromoszóma rövid kar 3q27 régiójában található (26). A poszttranszlációs módosítások (foszforiláció, N-glikoziláció, O-

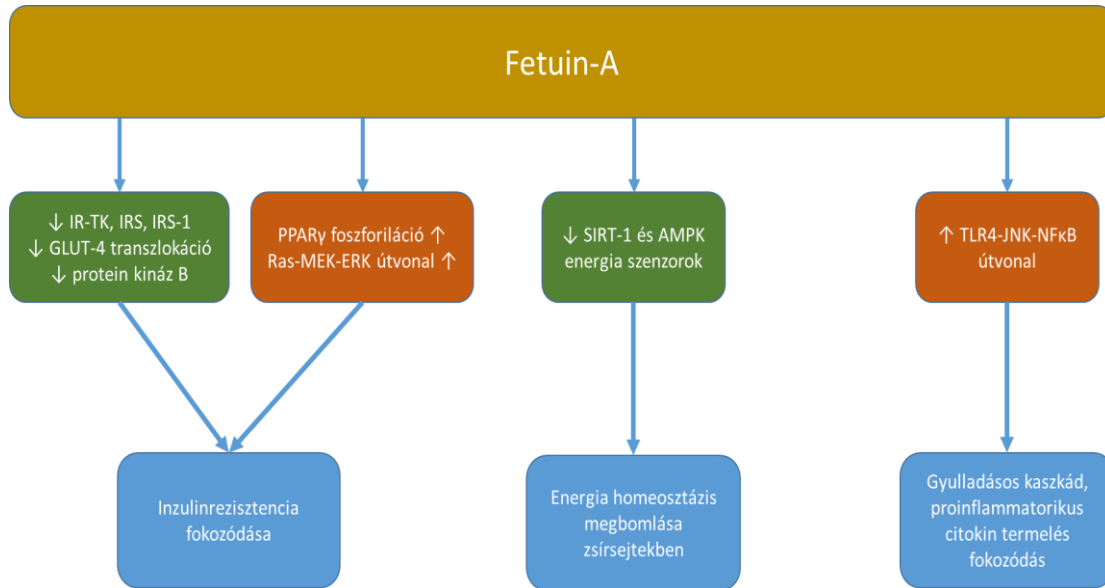
glikoziláció), illetve az allélvariánsok befolyásolják a fetuin-A expressziós szintjét, stabilitását és biológiai aktivitását. A foszforiláció szükséges az inzulin receptorral való kölcsönhatáshoz, azonban a mineral chaperon funkciót a D1 domén negatív töltése valósítja meg (27-30). A vérplazmában keringő fetuin-A mintegy 20%-a legalább egy helyen foszforilált. A foszforiláció alapvető fontosságú a molekula működése szempontjából (a mineral chaperon funkció kivételével) (27, 31-33).

A fetuin-A hipoxia által kiváltott lokális expressziója a májon kívüli szövetek általános válaszreakcióját mutathatja. A fetuin-A részt vesz a kalcium és a foszfát transzportjában, biztosítja a megfelelő helyi koncentrációt a fokozott ásványianyag-stressz helyein. A fetuin-A-t mint a HIF célgénjét azonosították (34). Ez jelentheti a kapcsolatot a hypoxia és a hypoxiára adott válaszreakció között.

Kimutatható a cerebrospinális folyadékban is (CSF), foszforilációja elősegíti a vér-agy gáton való átjutását. Ricken és mtsai erős pozitív korrelációt találtak a CSF fetuin-A/szérum fetuin-A hányadosa és a CSF albumin/szérum albumin hányadosa között (35). Ez alapján felvetik a fetuin-A lehetséges biomarker szerepét idegrendszeri gyulladással betegségekben.

1.1.3. A fetuin-A molekula funkciói

A fetuin-A szerteágazó molekuláris funkciója, illetve klinikai jelentősége csoportosítható a kalcifikációban, az anyagcsere, valamint az immunválasz szabályozásában betöltött szerepe alapján. Hatását részben a jelátviteli utak befolyásolásán keresztül fejt ki (7. ábra).



7. ábra. A fetuin-A és az intracelluláris jelátviteli utak kapcsolata. Az inzulinrezisztencia fokozódása az IR-TK, IRS, IRS-1 foszforiláció gátlása, a GLUT-4 transzlokáció, a protein kináz B aktiváció gátlás, valamint a PPAR γ foszforiláció fokozódása és a Ras-MEK-ERK útvonal aktiválódásán keresztül egyaránt megvalósulhat (36-38). A zsírszövetekben az energia homeosztázis megbomlását okozza az SIRT-1 és AMPK energia szenzorok gátlása által (39). A gyulladásos kaskádot aktiválja, a proinflammatorikus citokin termelést fokozza a TLR4-JNK-NF κ B útvonal aktiváción keresztül (40, 41).

A kalcifikáció szabályozása

Fiziológias körülmények között a fetuin-A karbonáttal helyettesített hidroxipapatit formájában fokozza az esszenciális ásványi anyagok, a kalcium és a foszfát felszívódását és beépülését. A fetuin-A az oldhatatlan foszfát és kalcium hordozójaként működik. Stabil ásványi komplexeket képez, amelyek jobban oldódnak a vérben, megakadályozva a kalcium sók kicsapódását, és csökkentve az érlemezés előfordulását.

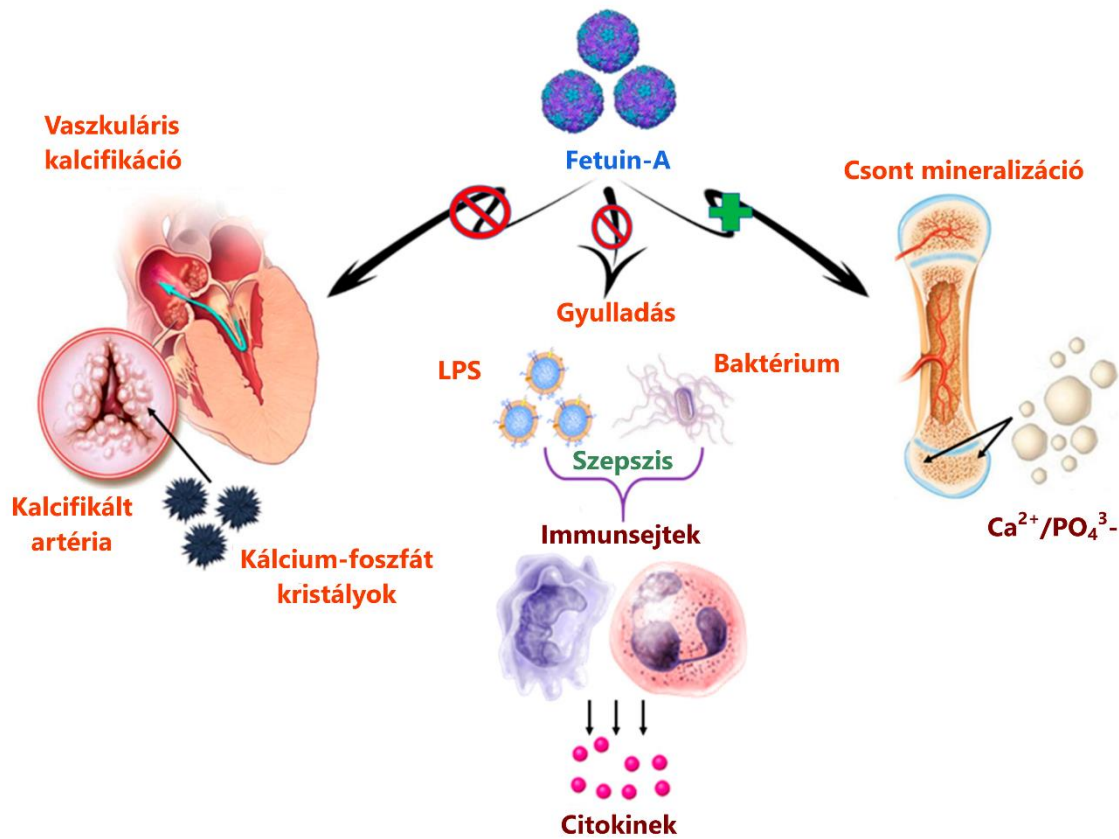
Az erek és lágyszövetek fokozott kalcifikációja kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához vezet, növeli a szív- és érrendszeri eredetű halálozás kockázatát. A szérumban kalciprotein részecske érési idő (T_{50}), vagyis a primerből szekunder kalciprotein részecskévé alakuláshoz szükséges idő nanopartikulum alapú módszerrel meghatározható (42). A PREVEN (Prevention of RENal and Vascular ENd-stage Disease) vizsgálatban

résztevő egyének szérum T₅₀ idejét összevetették a fetuin-A gén polimorfizmusával (43). Az rs4917, az rs2077119, illetve az rs9870756 polimorf változatok együttesen a T₅₀ 18,3%-os varianciájáért voltak felelősek.

Az rs9870756 önmagában a variancia 9,1%-át okozta, viszont szignifikáns összefüggést mutatott a kardiovaszkuláris kimenetellel, leginkább a 2-es típusú cukorbetegség vagy a krónikus veseelégtelenségben szenvedők esetében járt fokozott kockázattal.

Az immunválasz szabályozása

A fetuin-A szérum koncentrációjának csökkenését az akutfázis-reakció során számos gyulladásos és daganatos betegségben kimutatták (44-47). Később kiderült, hogy ennek biológiai jelentősége az immunválasz negatív szabályozásban rejlik. A high mobility group box 1 fehérje (HMGB1) késői gyulladásos, erősen proinflammatorikus hatású mediátor. A fetuin-A gátolja az LPS és IFN- γ által kiváltott HMGB1 felszabadulást a makrofágokban, védő hatású az endotoxin szepszissel és az agyi iszkémiával szemben (8. ábra) (48-50).



8. ábra. A fetuin-A fő élettani szerepe. (21)

Fokozza a csont mineralizációt, gátolja az ektópiás kalcifikációt, megelőzi a vaszkuláris kalcifikációt. A gyulladásra adott válaszreakciót, a citokinek felszabadulását szabályozza, kordában tartja ((21) alapján).

Az anyagcsere szabályozása

A szabad zsírsavak (FFA) túlzott felszabadulása és a glükóz magas szintje a vérben serkenti a fetuin-A bioszintézisét és szekrécióját a májsejtekből az NF- κ B és az ERK 1/2 útvonal aktiválásával. A fetuin-A az inzulin jelátviteli út inhibitoraként működik az inzulin-receptor tirozin-kináz autofoszforylációján elindított kinázreakció modulálásával. Az inzulinérzékeny szövetek kevésbé reagálnak az inzulinra, ami inzulinrezisztenciát eredményez. Eközben a fetuin-A adapterként működik az FFA és a TLR4 jelátvitelben a lipid-indukált gyulladásban. A TLR4 jelátvitel az NF- κ B és az AP-1 aktiválásához vezet. Ez fokozza a gyulladásos gének transzkripcióját, a gyulladásos citokinek termelődését, ami szintén inzulinrezisztenciához vezet (21).

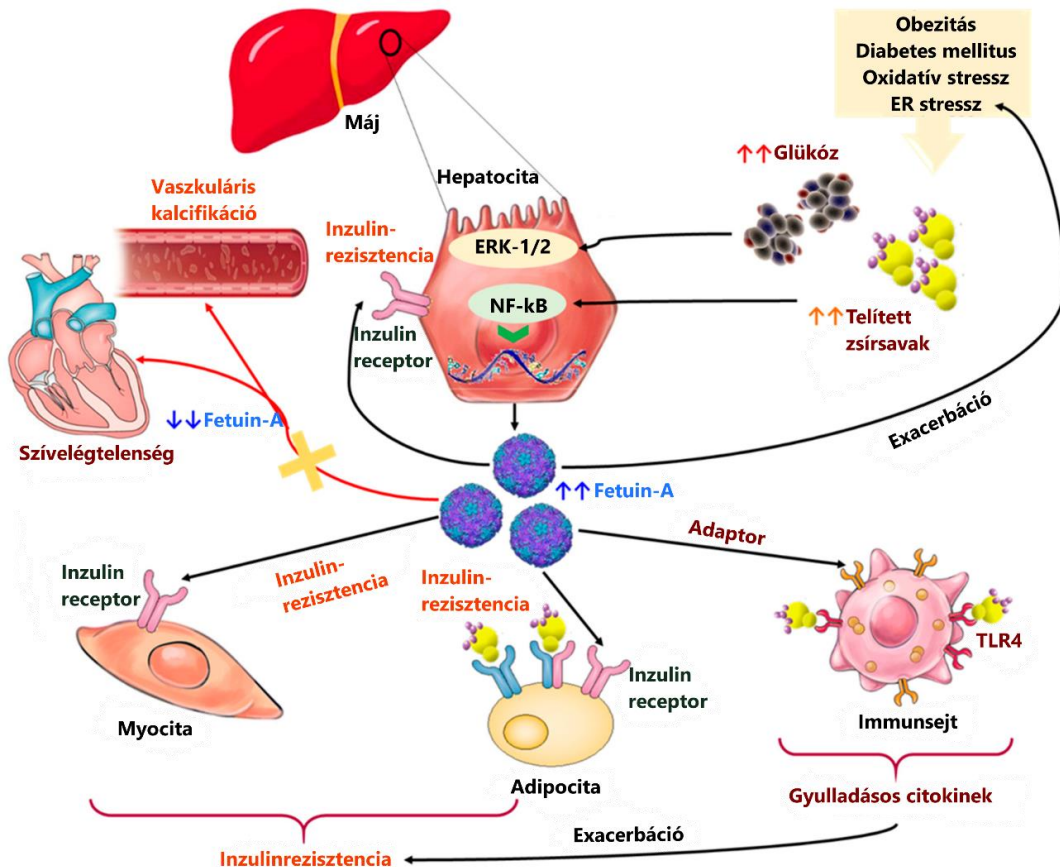
Birukov és mtsai. az EPIC-Potsdam betegcsoportjából 203 résztvevőt követtek 13 éven át (medián). Kiindulási fetuin-A szintként a 2-es típusú diabétesz mellitus diagnózisának felállítása előtti 4. évben mért értéket határozták meg. Eredményeik szerint a diabétesz diagnózisát megelőző időben mért alacsonyabb fetuin-A szintnek etiológiai szerepe lehet a diabétessel összefüggő mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásában (52).

Egér inzulinoma sejtvonalokon végzett vizsgálatok eredményei felvetik, hogy a magas fetuin-A fokozza a lipid indukálta β -sejt apoptózist, ezáltal hozzájárul a β -sejt károsodáshoz (53). Gerst és munkatársainak 2021-es, sertés sejtkultúrán és humán hasnyálmirigy szigetsejteken végzett vizsgálata kimutatta, hogy a fetuin-A befolyásolja az inzulint termelő β -sejtek proliferációját és funkcionális érését (54). Megemelkedett szintje csökkenti a szigetsejtek glükózérzékenységét. Eredményeik szerint ez csökkent SMAD2/3 foszforilációval, illetve a proliferációért felelős gének expressziójának csökkenésével is jár. A szérumban mért fetuin-A negatív módon korrelált a β -szigetsejtek területével. Mások szerint a nyálban mért fetuin-A szint pozitív asszociációt mutat a gyermekkori elhízás anthropometriás értékeivel (55).

Zhongwei Zhou és mtsai. 283 frissen diagnosztizált 2-es típusú cukorbetegnél azt vizsgálták, hogy vajon a szérumban mért fetuin-A, az antidiabetikus és antiatherogén hatású adiponektin, illetve a fetuin-A/adiponektin arány összefüggést mutat-e a carotis intima media vastagsággal. Összefüggést mutattak ki az atherosclerosis szubklinikai jelei, konkrét esetben a megvastagodott carotis intima media és a megemelkedett szérumban mért fetuin-A/adiponektin arány között (56).

Liu és munkatársai 180, CAVD-ben szenvedő beteg retrospektív vizsgálata során arra a következtetésre jutottak, hogy a CAVD-ben megfigyelhető magasabb fetuin-A szint a betegség progressziójának előrejelzője (57). Az alacsony szérumban mért fetuin-A szint magasabb kardiovaszkuláris kockázattal, illetve STEMI után rosszabb prognózissal társul, aminek hátterében a fetuin-A gyulladásgátló mediátor szerepét sejtik (58).

A fetuin-A kórélettani szerepét a 9. ábra mutatja be.



9. ábra. A fetuin-A kórélettani szerepe a kardiovaszkuláris és anyagcsere folyamatokban. (21) alapján.

A szabad zsírsavak túlzott felszabadulása, a glükóz magas szintje a vérben serkenti a fetuin-A bioszintézisét és szekrécióját a májsejtekből az NF- κ B és az ERK 1/2 útvonalak aktiválásával. A fetuin-A az inzulin jelátviteli út inhibitoraként működik az inzulin-receptor tirozin-kináz autofoszforylációján elindított kinázreakció modulálásával. Az inzulinérzékeny szövetek kevésbé reagálnak az inzulinra, ami inzulinrezisztenciát eredményez. A fetuin-A adapterként működik az FFA és a TLR4 jelátvitelben a lipid-indukált gyulladásban.

1.1.4. A fetuin-A klinikai jelentőségének összefoglalása

A felsorolt élettani-kórélettani megfigyelések alapján a fetuin-A klinikai jelentősége az alábbiakban foglalható össze.

Kalcifikáció szabályozásában betöltött szerepének klinikai vonatkozásai:

- A magas fetuin-A szint fokozott artériás merevséget okozhat cukorbetegségben (59).

- A fetuin-A kalciprotein részecskéket képez, ami védelmet nyújt a kalcium-foszfát nanokristályok bizonyos gyulladáskeltő hatásai ellen (60).
- Krónikus vesebeteg, hemodializált betegekben kimutatták a fetuin-A és az artériás merevség kapcsolatát (61).

Immunválasszal összefüggő klinikai vonatkozások:

- A magasabb fetuin-A-szintek és ezek összefüggése a fehérvérsejtszámmal a fetuin-A proinflammatorikus szerepére utal akut iszkémiás sztróokban (62).
- A fetuin-A védelmet nyújt a letális szisztémás gyulladás ellen azáltal, hogy gátolja a HMGB1 felszabadulását (48).
- A szérum fetuin-A-szint fordítottan arányos a szérum gyulladáshoz köthető citokin szintekkel krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek körében (63).
- Krónikus hepatitis C-vírus fertőzésben szenvedő betegekben paradox irányban változik a pozitív és negatív akut fázis fehérjék koncentrációja, azonban ez visszafordul az interferon- α és ribavirin kezelésre reszponder betegekben (64).

Anyagsere és kardiovaszkuláris rendszert érintő vonatkozások:

- A fetuin-A az inzulinreceptor 95 kDa-os β -alegységével kölcsönhatásba lépve blokkolja az inzulin hatás metabolikus ágát (65).
- A fetuin-A a 2-es típusú cukorbetegség független kockázati tényezője (66).
- Az emelkedett szérum fetuin-A-szint 2-es típusú cukorbetegséggel, illetve nagyobb mértékű elhízással társul (67, 68).
- A fetuin-A fokozott szekréciója hozzájárul a zsírszövet szabályozási zavarához, a metabolikus szindrómában jelentkező proinflammatorikus állapothoz és inzulinrezisztenciához (59).
- A nem alkoholos zsírmájbetegségben szenvedő cukorbetegben a fokozott endoplazmatikus retikulum stressz következtében megemelkedett fetuin-A-szint hozzájárul az inzulinrezisztencia kialakulásához (69).
- A magas plazma fetuin-A-szint a szívinfarktus és az iszkémiás sztrók fokozott kockázatával jár (70).

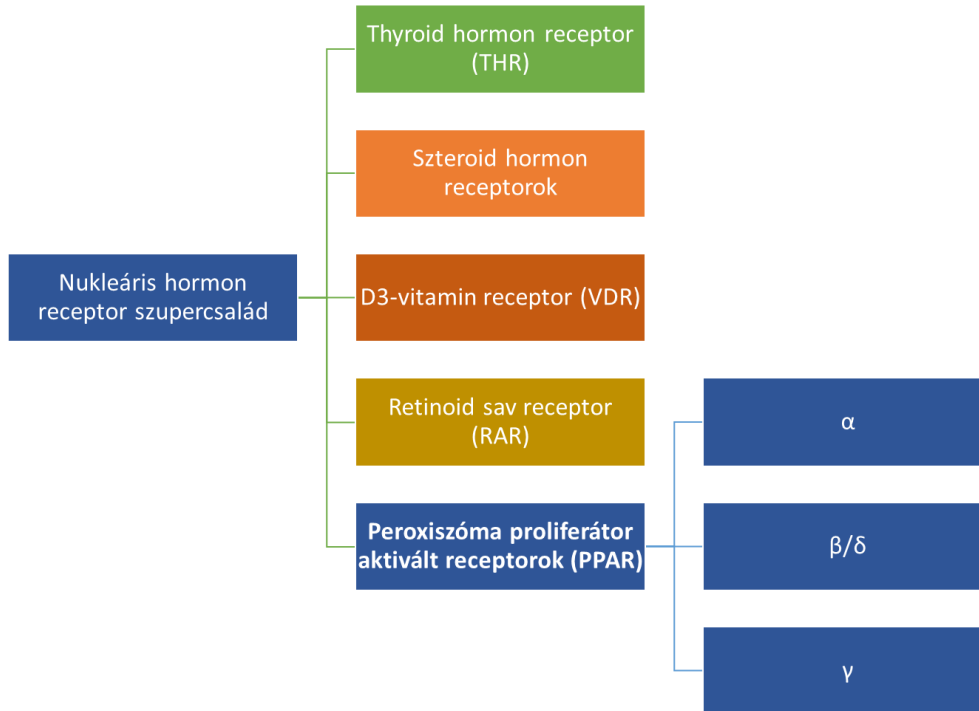
- A miokardiális infarktust túlélő egyéneknél a 6. hónapban mért fetuin-A-szint a halálozás fontos előrejelzője (71).

Egyéb vonatkozások, biomarker szerep:

- A fetuin-A a vér egyik fő kemoattraktánsa, amely elősegíti az emlőtumorsejtek invázióját az extracelluláris mátrixon keresztül (72).
- A tumorsejtekben lévő fetuin-A képes a hisztonokat intracellulárisan extrahálni, és a sejt exoszómáira eljuttatni, amelyek a sejtfelszíni heparin-szulfát proteoglikánokkal kölcsönhatásba lépve elősegítik az emlőkarcinóma sejtek gyors adhézióját és terjedését (73).
- A fetuin-A szint emelkedett a policisztás petefészek szindrómában szenvedő euglikémiás betegekben (74).
- A szérumban mért fetuin-A szint megbízhatóan és érzékenyen jelzi előre az alkoholos májcirrhosisban szenvedő betegek 1 éves halálozását (75).
- A fetuin-A az idősebb felnőttek kognitív hanyatlásának új biomarkere (76).
- Az agy-gerincvelői folyadékban mért fetuin-A az aktív sclerosis multiplex biomarkere (77).
- Terhesség során az anya szervezete a magzatra immunológia szempontból idegen szervezetként reagál, amiben a makrofág eredetű TNF-nek mediátor szerepe van. A fetuin-A a sperminen keresztül gátolja a TNF hatását, ezáltal véd a spontán abortusz ellen (78).
- Az anyai szérumban mért fetuin-A pozitívan korrelál a BMI-vel, valamint az inzulinrezisztencia indirekt paramétereivel (éhomi C-peptid és C-peptid/vércukor arány) mind gesztációs diabétesz mellitusos betegekben, mind egészséges várandósokban (79).
- Az anyai szérumban mért fetuin-A pozitívan korrelál az anyai TNF α és a leptin értékekkel mind a gesztációs diabétesz mellitusos betegekben, mind egészséges várandósokban, valamint negatívan korrelál az újszülöttek antropológiai paramétereivel (79).

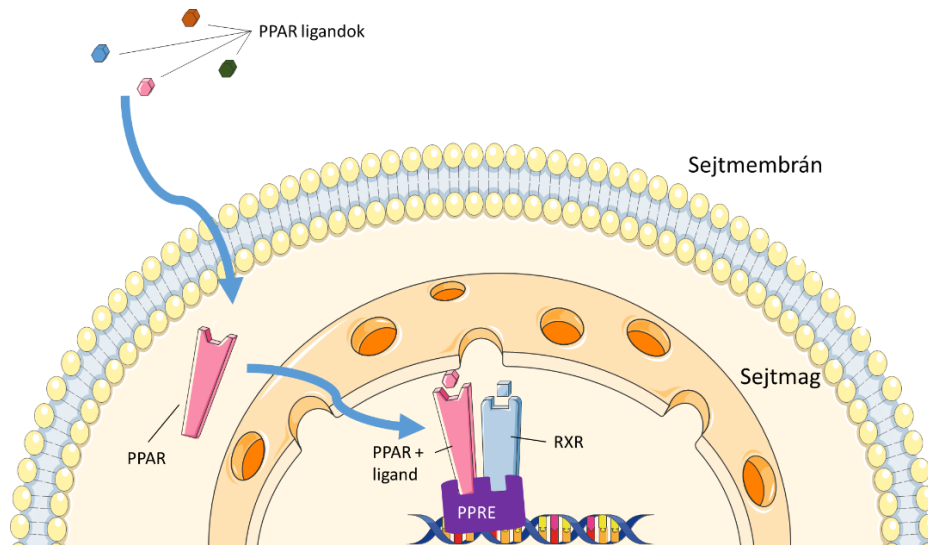
1.2. Peroxiszóma proliferátor aktivált receptorok

A peroxiszóma proliferátor aktivált receptorok (PPAR-ok) a ligand-aktivált nukleáris hormonreceptorok szupercsaládjába tartozó transzkripciós faktorok (10. ábra) (80). Három izoformájuk a PPAR α , PPAR β/δ és PPAR γ (γ 1, γ 2), melyek eltérnek egymástól szöveti elhelyezkedésükben, ligandjaikban és élettani szerepükben.



10. ábra. Ligand-aktivált nukleáris hormonreceptorok. (81) alapján.

A PPAR-RXR heterodimeren keresztül megvalósuló PPAR-aktiváció után a létrejött komplex a DNS meghatározott régióján, a célgén promóter szakaszán található specifikus PPAR-válaszelem részhez (PPRE) kötődik és szabályozza az adott gén transzkripcióját, elindul az mRNS átírás. A komplexhez kapcsolódó további aktiváló és gátló faktorok módosíthatják ezt a folyamatot (82).



11. ábra. Sematikus ábra a ligand aktivált PPAR nukleáris receptor szerepéről.

Szerkezetileg a PPAR-fehérje N-terminusán található a DNS-kötő domén, és a C-terminusán egy ligand-kötő domén. Miután a PPAR a megfelelő liganddal kapcsolatba lép, a sejtmagba transzlokálódik, ahol a retinoid-X nukleáris receptorral (RXR) heterodimert képez, szerkezeti változáson megy keresztül (81) alapján.

Ezen mechanizmussal a PPAR-ok számos olyan gén szabályozásában vesznek részt, amelyeknek fontos szerepük van a sejt differenciálódásban, valamint a metabolikus folyamatok regulációjában, kiemelten a lipid- és glükóz homeosztázisban (38, 83-87).

PPAR izoformák funkciói

A PPAR α jellemzően a metabolikusan aktív szövetekben expresszálódik. Elsősorban a májban, vázizomzatban, kisebb mértékben a szívben, vesében, bélrendszer nyálkahártyájában, zsírszövetben. Funkciói: az energiaháztartás szabályozása (zsírsav metabolizmusban aktivációja csökkenti a lipidek szintjét), részvétel a glükoneogenezisben, továbbá a ketontest, az aminosav és urea szintézisben, és egyes gyulladásszerű folyamatokban.

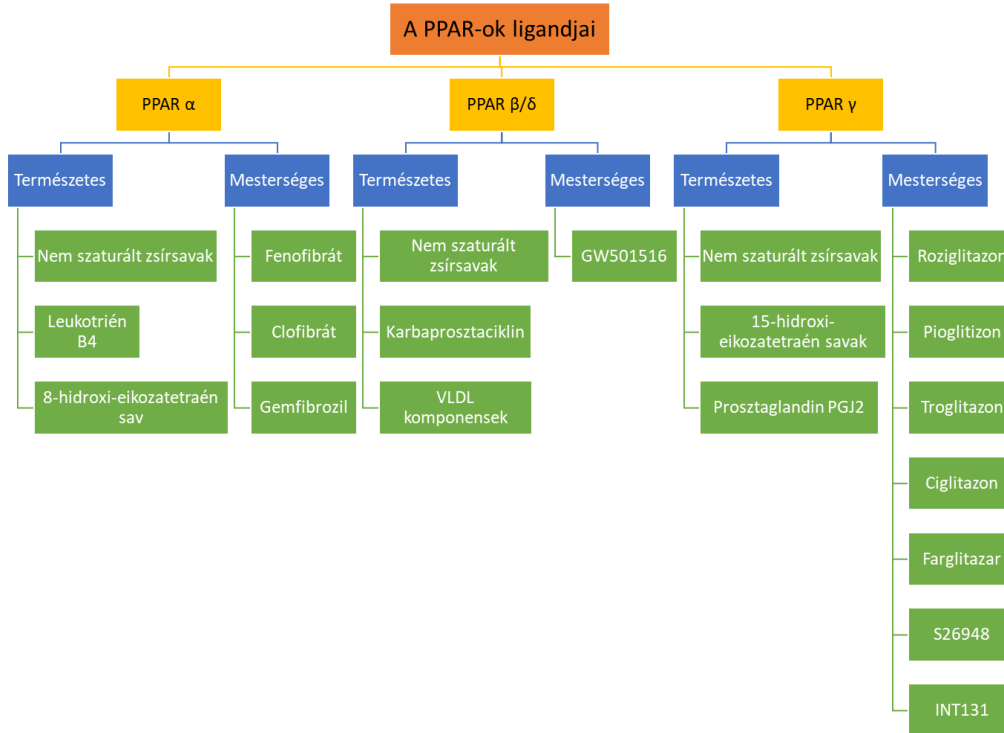
A PPAR β/δ izoforma ubiquiter, az eddigi leírások szerint főként a lipid metabolizmusban aktívan résztvevő szövetekben fordul elő: májban, gyomor-bélrendszerben, vázizomban, továbbá az agyban, bőrben is. Szabályozó szerepe van a zsírsav oxidációban és a szérumban a koleszterin és glükóz szintjének változásában.

A PPAR γ izoforma fő szöveti lokalizációja a fehér és a barna zsírszövet, a vastagbél és a lép, de emellett kifejeződik makrofágokban, a hasnyálmirigy szigetsejtjeiben és az izomszövetben is. Expressziója az adipocitákban a legmagasabb.

A PPAR γ ligandjai lehetnek endogén metabolitok, gyógyszerek (tiazolidindionok) és enterális úton bevitt vegyületek. A PPAR γ ugyanarról a génről átíródva alternatív splicing útján, három formában fejeződik ki, izoformái az alábbi sejtekben expresszálódnak. A γ 1 minden szövetben kifejeződik, beleértve a szívet, az izmokat, a vastagbelet, a vesét, a hasnyálmirigyét és a lépét. A γ 2 főleg zsírszövetben expresszálódik (30 aminosavval hosszabb, mint γ 1). A γ 3 makrofágokban, vastagbélben és fehér zsírszövetben, a γ 4 az endothel sejtekben expresszálódik.

A PPAR γ izoformának szerepe van az immunfolyamatok szabályozásában, antiinflammatorikus hatását a gyulladást keltő citokinek expressziójának gátlásával fejeti ki, az immunsejtek differenciálódását gyulladásgátló fenotípusok irányába mozdítja el. Az aktiválódását kísérő metabolikus változások széles körben érvényesülnek. Fontos hatása az energiaháztartás, lipid bioszintézis szabályozása, adipogenezis fokozása és az inzulinérzékenység javítása (88).

A PPAR izoformák természetes és mesterséges ligandjait a 12. ábra foglalja össze (81).



12. ábra. PPAR-ok természetes és mesterséges ligandjai. (81) alapján.

1.3. A fetuin-A szerepe egyes immunmediált betegségekben

1.3.1. C1-INH hiányos hereditær angioödéma (C1-INH-HAE)

Angioödémák jellemzői

Az angioödéma a plazma szövetek közé történő kiáramlásával létrejövő lokalizált szubkután vagy szubmukózos duzzanat. Önmagában is jelentkezhet, de társulhat hozzá allergiás vagy anafilaxiás tünet is. Eloszlása jellemzően aszimmetrikus és főként a fejnyak régiót (arc, ajkak, szájüreg, gége, garat, uvula), végtagokat, genitáliákat érinti. A gasztrointesztinális rendszer nyálkahártyájának ödémája akut hasi katasztrófát utánozhat, a felső légutak duzzanata fulladáshoz vezethet. A tünetek rövid idő alatt (percek vagy órák) alakulnak ki, és órákon vagy pár napon belül szűnnek meg (89).

Kialakulási mechanizmus

Kialakulási mechanizmusuk alapján hízósejt-mediált vagy bradikinin-mediált angioödémára különíthetjük őket. Klinikai megjelenésüket tekintve hasonlóak lehetnek, de különböznek patomechanizmusukban és a gyógyszeres terápiára adott válaszbán.

1. Hízósejt mediált angioödéma

Általában hirtelen kialakuló tünetek jellemzik, urtikária, eritéma, viszketés (lokális vagy generalizált), légszomj, vérnyomásesés. Az ödéma általában percek alatt jön létre és az expozíciót követően 24-48 óra alatt spontán megszűnhet. Súlyosabb esetekben gyógyszeres kezelés szükséges, melynek részei: adrenalin, kortikoszteroid, antihisztamin. A tünetek a hízósejtek által kibocsátott mediátorok hatására jönnek létre. A reakciót kiválthatja pl. rovarcsípés, ételallergia.

2. Bradikinin mediált angioödéma

Az ödéma lassabban, órák, akár napok alatt alakul ki, hosszabb ideig áll fenn, 2-4 nap alatt oldódik. Az ödémacsökkentő, antiallergiás terápia nem, vagy nem megfelelő hatékonysággal enyhíti a tüneteket. A bradikinin mediált angioödéma nem jár bőrpírral, viszketéssel, bronchospazmussal vagy más allergiás tünettől, a bőr mélyebb rétegeit (a szubkutiszt is) és a szubmukózát érinti. A kiváltó tényező gyakran nem ismert, vagy az ok-okozati kapcsolat nem, vagy nehezen tárható fel (90).

Gyakrabban észlelt formája az ACE-I indukálta angioödéma, ami jelentkezhethet az ACE-gátló terápia bevezetését követően hetek, de akár évek múltán is (91, 92). Találkozhatunk vele betegségek kísérőtüneteként is, például cellulitis, diszkoid lupus erythematodes, Graves-Basedow kór, szisztémás amiloidózis, vena cava superior szindróma, blepharochalasia, Crohn betegséghez társuló orofaciális granulomatózis esetében (93, 94).

Az angioödémák klasszifikációja

Az Európai Allergia és Klinikai Immunológiai Akadémia (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) 2014-ben megalkotta az önálló tünetként jelentkező angioödémák egyezményes klasszifikációját (95). Az új osztályozás szerint két fő csoportra osztották őket: szerzett és örökletes angioödémákra (1. táblázat).

1. táblázat. Angioödémák klasszifikációja, (95) alapján

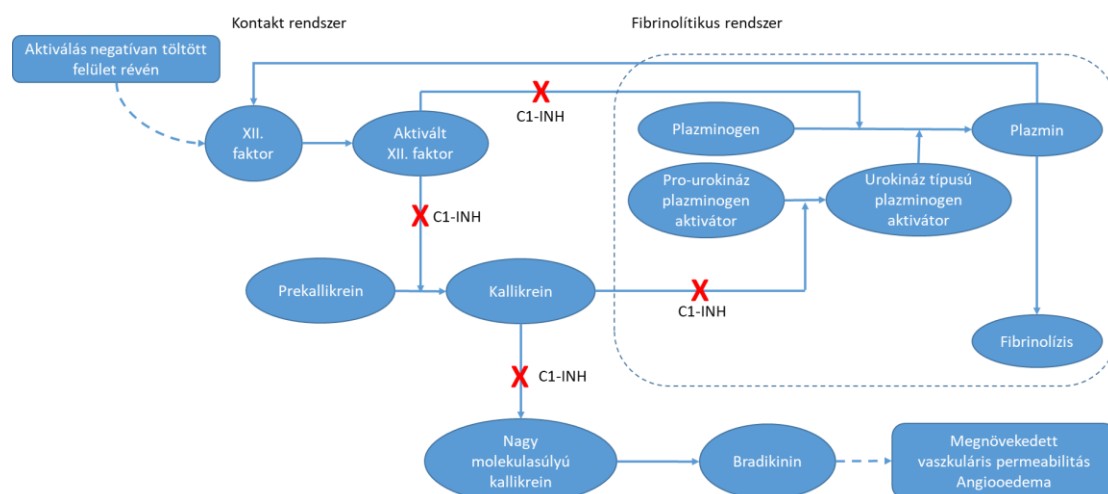
Fő csoport	Ok	Elkülönítés	Besorolás
Szerzett angioödéma	provokáló tényező nem ismert	antihisztaminra reagál	IH-AEE Idiopátiás hisztaminerg
	provokáló tényező nem ismert	antihisztaminra nem reagál	InH-AEE Idiopátiás nem hisztaminerg
	ACEI terápia	egyéb ok kizárható	ACEI-AAE ACEI szedéséhez társuló szerzett angioödéma
	C1-INH hiány	negatív családi anamnézis, >40 év	C1-INH-AAE Szerzett C1-INH hiányos
Örökletes angioödéma	C1-INH hiány	genetikai C1-INH hiány	C1-INH-HAE Hereditár C1-INH hiányos
	normál C1-INH szint	FXII mutáció	FXII-HAE Hereditár fXII mutációval járó
	normál C1-INH szint	ismeretlen eredet	U-HAE Hereditár ismeretlen eredetű

Cicardi és mtsai. alapján (95)

A C1-INH hiányhoz társuló hereditár angioödéma (C1-INH-HAE)

A C1-inhibitor (C1-INH) hiánnyal járó hereditár angioödéma (C1-INH-HAE, korábban C1-INH-HANO hereditár angioneuroticus ödéma) autoszomális domináns öröklődésű kórkép. Ritka betegség, prevalenciája: 1/10.000-1/50.000.

C1-INH-t kódoló gén (SERPING1 - serpin family G member 1) a 11-es kromoszómán található. Mutációja csökkent plazma C1-INH koncentrációhoz, illetve funkcióvesztéshez vezethet. A C1-INH fő szabályója, fékezője a komplement-, koagulációs, fibrinolitikus és a kinin-kallikrein rendszernek. Hiánya ezen enzimrendszerek kontrollálatlan, spontán aktiválódásával jár.



13. ábra. A C1-INH gátló szerepe az ödéma kialakulásának megakadályozásában.
(96) alapján.

Ennek következtében a kontakt rendszer aktiválódik, a prekallikrein kallikreiné alakul és a nagy molekulású kininogénből (HMWK) fokozódik a bradikinin felszabadulása, amely klinikai tüneteket idéz elő. A bradikinin értágulatot, fokozott érpermeabilitást, az extracelluláris térbe történő plazmaszivárgást és ödémaképződést okoz (96-99) (13. ábra). Jellemző tünete a rohamokban visszatérő szubkután és szubmukózos ödéma a végtagokon, törzsön, arcon, nemi szerveken. Életveszélyes állapothoz is vezethet (100). A rohamok spontán is jelentkezhetnek. Kialakulására hajlamosítanak fertőzések, mechanikus trauma, fogászati beavatkozások, pszichés stressz, hormonális változások, menstruáció, továbbá gyógyszerek: ösztrogének és ACE-I-k (101, 102).

A genetikai eltérések alapján két fenotípust különböztetünk meg:

- **C1-INH-HAE I. típus** (gyakoribb, az esetek 80-85%-a): a mutáns génről nem képződik elegendő fehérje, ezért a C1-INH szérumszintje csökken.
- **C1-INH-HAE II. típus** (ritkább, 10-15%): a C1-INH szérumszintje megfelelő nagyságú, viszont az aktivitása nem kielégítő.

A C1-INH-HAE és az atherosclerosis kapcsolatának vizsgálatakor csökkent koronária áramlási tartalékot mutattak ki, amely a mikrovaszkuláris endothel károsodásra utal (103). Wipff és munkatársai alacsonyabb ujj-plethysmographiás értékeket mértek, ők aszimmetrikus dimetilarginin szintek alapján mutatták ki ezt az összefüggést (104).

Korábbi vizsgálatok a fetuin-A immunmoduláns szerepét mutatták ki, amelyek szerint csökkenti a PHA indukálta blasztos transzformációt, és fokozza az opszonizációt és a fagocitózist (105-107).

A fetuin-A nélkülözhetetlen a sperminnek a makrofágokból történő TNF α kiáramlást gátló hatásához (78). A fetuin-A specifikusan és hathatósan gátolja a karragén kiváltotta ödéma képződését (50).

A fetuin-A prolinban gazdag C-terminális régiója hasonlóságot mutat a kollagénnel. Aminosav sorrendje a C1q komplement komponens kollagén szerű doménjének aminosav sorrendjére emlékeztet (108).

1.3.2. A fetuin-A szintjének változása szisztémás lupus erythematosusban, illetve a Helicobacter pylori fertőzés lehetséges hatásai

A szisztémás lupus erythematosusban az autoimmun folyamatok több szervet érintenek. A tünetek többnyire fiatal felnőttek 20-as, 30-as életéveiben manifesztálódnak, döntően nőkben. Többen vizsgálták már a fetuin-A szint változását SLE-ben szenvedő betegekben, illetve az SLE ortopédiai manifesztáció és a szérum fetuin-A kapcsolatot (109). A fetuin-A szerepet játszhat mind az immunválaszban, illetve a kalcifikációban ezen kórkép esetében is (110). Az SLE kialakulásában a genetikai hajlamosító tényezők mellett epigenetikai faktorok és környezeti hatások is szerepet játszanak. Gyakori provokáló tényezők az ultraibolya-B sugárzás, fertőzések, hormonális változások és egyes gyógyszerek (pl. prokainamid, hidralazin, izoniazid). Az infekciók kapcsán megemlítendő, hogy becslések szerint Földünk népességének közel fele megfertőződött már a *Helicobacter pylori*val (111). A *Helicobacter pylori* fertőzés minden esetben gasztritiszt okoz. Felvetődik tehát a kérdés, vajon hogyan befolyásolja az SLE-ben szenvedő betegek állapotát egy *H. pylori* fertőződés, illetve a szérum fetuin-A szint megváltozhat-e ilyen esetben.

1.3.3 A szisztémás lupus erythematosus rövid áttekintése

Az SLE incidenci rátája 0,3 és 23,3/100.000 fő, a prevalenciája pedig 70 és 241/100.000 fő között mozog (112-114). Egy németországi, betegbiztosítási adatok felhasználásával készült vizsgálat 4,59-6,89/100.000 fő incidenciát, illetve 37,32-47,36/100.000 fő prevalenciát talált (115).

Nagy György munkacsoportja országos, retrospektív vizsgálat keretében elemezte az SLE hazai incidenciáját, prevalenciáját, mortalitási és halálozási okait (116). Vizsgálatuk az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisán alapult, közel 10 év adatait elemezve. A beválasztási kritérium az M32* BNO-10 kód a járó- vagy fekvőbeteg dokumentációban (“összes incidens SLE-beteg”). Az “összes incidens SLE-beteg” csoportból képeztek egy “kezelt SLE-beteg” csoportot, amennyiben az illető bármilyen SLE-ben alkalmazott terápiában részesült. Az SLE-s populáció medián életkora 46,5 év volt (a nők aránya 85%). A vizsgált periódusban az éves prevalencia fokozatosan

növekedett 36,1/100.000 főről 70,5/100.000 főre. Az incidencia 4,86 és 2,78/100.000 lakos volt az „összes incidens SLE-beteg”, illetve a „kezelt SLE-betegek” csoportban.

Az SLE kialakulásának háttérében tehát az immunreguláció komplex zavara áll. Ennek részeként megszűnik a saját antigénekkal szembeni tolerancia, kóros autoantitestek jelennek meg, amelyek szövetkárosító hatásukat főként immunkomplexeket képezve és a komplement rendszer aktiválása révén fejtik ki. Károsodnak az immunkomplexeket és az elhalt sejteket eltakarító mechanizmusok is. Az autoimmun kórképben megnövekszik a proinflammatorikus citokinek aránya (117), SLE-ben főként az IL-6, IL-17, az IL-21, IL-23, BlyS és az IFN- α szerepe meghatározó. A TNF- α termelődése is fokozott. A B-lymphocyták aktivációja, kóros autoantitestek termelődése és fokozott immunkomplexképződés következménye a komplementaktiváció. Az immunregulációs zavarok kialakulása és a tünetek megjelenése között évek is eltelhetnek. A patológiás immunkomplexek és sejtes mechanizmusok által okozott gyulladós folyamat, valamint egyes autoantitestek a célszervek szerkezeti és funkcionális károsodásához vezetnek.

Az SLE klinikai megjelenési formája változatos. Nem specifikus tünetei a gyengeség, fáradékonyság, láz és fogyás. A gyulladás bármely szervet megbetegítheti, leggyakoribb a bőr, ízületek/izmok, savós hártyák, vese, továbbá az idegrendszer és a vérképző rendszer érintettsége. Ezeken kívül lehetnek légúti, kardiális, vaszkuláris és a gasztrointesztinális eltérések is, illetve ezen eltérések kombinációi.

Az EULAR/ACR kritériumrendszer segít a diagnózis felállításában, a betegek besorolásában. A belépési kritérium az antinuclearis antitest (ANA) pozitivitás ($\geq 1:80$ titerben HEp-2 sejt-kultúrán vagy ezzel egyenértékű vizsgálattal). A klasszifikáció hét klinikai és három immunológiai kategóriát tartalmaz, a diagnózishoz 10 pont elérése szükséges (118). A diagnózis felállításának fontos része a tünetek, pl. a meghatározó mukokután elváltozások értékelése, osztályozása és kiegészítő laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok elvégzése. A differenciáldiagnózis során kizárandók az egyéb szisztémás autoimmun kórképek, továbbá bőrgyógyászati, reumatológiai, hematológiai, nefrológiai, neuro-pszichiátriai, fertőzőes és malignus megbetegedések. Az autoantitestek vizsgálatának diagnosztikai és prognosztikai jelentősége van (119).

Az SLE lefolyására jellemző a relapsusok és remissziók váltakozása. Fő kezelési elv a betegség aktivitásának minimalizálása. Ehhez a diagnózis igazolásakor, majd minden orvos-beteg találkozáskor, személyre szabott rendszerességgel, remisszióban is 3-6 havonta javasolt meghatározni a betegség aktivitását validált módszerrel. A hazai irányelv az SLEDAI indexet ajánlja. Az SLE aktív, ha az összpontszám az előző vizit óta minimum négy ponttal emelkedett (120).

A diagnózis felállítását követően, majd évente ismételtén meg kell határozni a szervek állapotát, érintettségét, működésavart és a krónikus, irreverzibilis szervi szövődményeket. Erre jelenleg a SCLICC/ACR Damage Index (SDI) ajánlott (121). A krónikus betegek gondozásának lényeges eleme a társbetegségek jelenlétének felmérése minden vizit alkalmával és ezek kezelése az érvényben lévő szakmai elvek szerint. Az SLE társulhat más immunológiai megbetegedésekkel (vaszkulítisszel, perikarditisszel, Sjögren-szindrómával és antifoszfolipid szindrómával), valamint megnövekszik bizonyos infekciók, vaszkuláris, metabolikus és malignus kórképek kialakulásának kockázata. A társbetegségek befolyásolják az SLE kezelését, lefolyását és megnövekedett halálozáshoz vezetnek (122).

Egy hazai retrospektív, populációs vizsgálat szerint (116) a standardizált mortalitási arány 1,63 és 2,09 volt az „összes incidens SLE-beteg” és a „kezelt SLE-betegek” csoportban. A teljes túlélés mindkét csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt ($p < 0,001$), mint az általános populációban, a kockázati arány 2,17 az „összes incidens SLE-beteg” csoportban, illetve 2,75 a „kezelt SLE-betegek” csoportban. Nem volt szignifikáns különbség az SLE és a kontroll halálozások között a cerebrovaszkuláris állapotok, mint a halál okát illetően. Általában a daganatos megbetegedésekkel összefüggő halálozás ritkábban fordult elő, míg a hemato-onkológiai kórokokkal és fertőzésekkel összefüggő halálozás gyakrabban fordultak elő az SLE-betegekben, mint a kontrollcsoportban. A fertőzéseknek, különösen a szepszisnek volt a legnagyobb hatása az SLE-ben megfigyelhető mortalitásnövekedésre. Ez rávilágít arra, hogy az SLE-ben szenvedő betegek fokozottan ki vannak téve a fertőzéssel összefüggő halálozás kockázatának, ami tovább erősíti a fertőzések optimális megelőzésének és kezelésének fontosságát.

Az SLE prognózisa függ az életkortól, nemtől, szervi manifesztációktól, az aktív gyulladás mértékétől és a kialakult irreverzibilis károsodások súlyosságától (123).

1.4. A *Helicobacter pylori* fertőzés jelentősége immunmediált betegségekben

A *H. pylori* baktérium 1983-as felfedezése óta az egyik legalaposabban vizsgált kórokozó lett. Becslések szerint a Föld lakosságának közel fele megfertőződött vele (111). A *H. pylori* fertőzés átlagos prevalenciája világszerte 44,3% (95% CI: 40,9-47,7), azonban ez földrészenként és országoként nagy szórást mutat (124-126).

Hazai előfordulási gyakorisága a 2000-es évek elején a 20–30 éves korosztályban 45–50%, az 50–60 éves korosztályban 65–70% körüli volt (127). Az elmúlt két évtizedben, főként a fejlett országokban csökkenő prevalenciát találtak. Ezt igazolja egy hazai munkacsoport vizsgálata is, akik Csongrád-Csanád és Békés megyében 2019-ben 32%-os előfordulási gyakoriságot mértek (128).

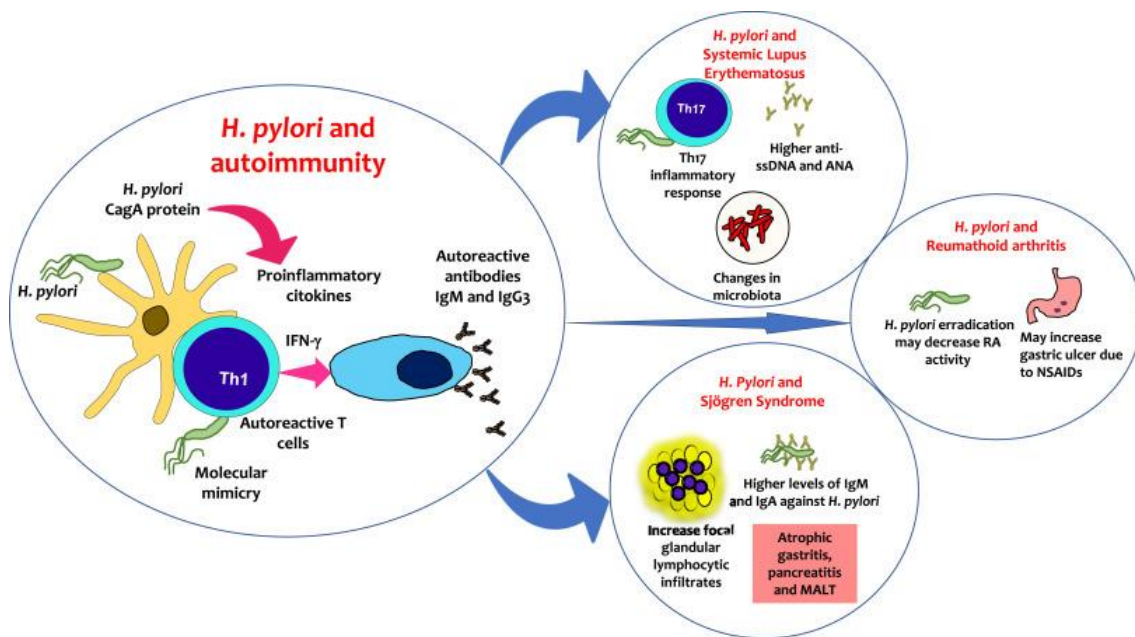
1.4.1. A H. pylori jellemzői

A *H. pylori* Gram negatív, ureázt termelő, csillós baktérium. A pH-optimuma 6-7 közötti, a gyomornyálkahártya felszínén, a mukóza alatt szaporodik. Az obligát gyulladáskeltő baktérium akut gasztritist okoz, azonban az érintettek többsége tünetmentes hordozó. A tartósan fennálló fertőzés kóroki szerepe ismert a krónikus gasztritisz, peptikus fekély, MALT limfóma, gyomorkarcinóma kialakulásában. Kimutatták kapcsolatát az elhízással, az inzulinrezisztenciával, metabolikus szindrómával (129-134).

1.4.2. A H. pylori fertőzés jelentősége

A 2022 augusztusában megújult szakmai ajánlás, a Maastrichti VI. Konszenzus Konferencia megállapításai szerint a *H. pylori* fertőzés minden esetben gasztritist okoz, függetlenül a megjelenő tünetektől és szövődményektől (135). A gyomorpatogén baktérium által okozott gasztritisz fertőző kórképnek tekintendő.

A *H. pylori* a molekuláris mimikri révén autoimmunitást eredményezhet, ami autoantitestek termelődéséhez vezet. A *H. pylori* serkenti a proinflammatorikus citokinek szekrécióját, immunkomplexeket hoz létre, fokozza az IFN- γ termelését. Ezek a mechanizmusok a sejtek integritásának elvesztését okozhatják és autoantitestek, például az anti-dsDNS és ANA termelődéséhez vezethetnek (14. ábra). Felvetődik a *H. pylori* fertőzés szerepe többek között SLE-ben, Sjögren-szindrómában, reumatoid arthritisben (136).



14. ábra. A *H. pylori* fertőzés és egyes immunmediált kórképek kapcsolata. Etchegaray-Morales és mtsai alapján (136).

1.4.3. A *Helicobacter pylori* fertőzés és a fetuin-A kapcsolata

A *H. pylori* fertőzésben a szérumban a fetuin-A koncentrációról ellentmondásos eredmények születtek eddig. Kebapcilar és mtsai. csökkent fetuin-A és emelkedett CRP és MIF szintet figyeltek meg *H. pylori* fertőzött, diszpepsziás betegekben az egészséges kontrollokhoz képest (137). A CRP és a MIF koncentrációja csökkent, míg a fetuin-A koncentrációja nőtt az eradikációt követően (137). Ezekkel a megfigyelésekkel ellentétben Manolakis munkacsoportja emelkedett szérumban a fetuin-A koncentrációt talált *H. pylori* pozitív betegekben (138). A különbség a *H. pylori* pozitív és negatív betegek között megmaradt

az életkorra, a nemre, a dohányzási szokásokra, a BMI-re, a vérlipidek és a CRP-szintre történő korrekció után is. Emelkedett szérum inzulin- és HOMA-IR szintet írtak le. Ezen eredmények, valamint a HOMA-IR és a fetuin-A szintek közötti pozitív korreláció alapján feltételezték, hogy a *H. pylori* fertőzésben megfigyelt megnövekedett inzulinrezisztenciáért a fetuin-A felelős (138).

2. CÉLKITŰZÉSEK

A Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék Immunológiai Munkacsoportjának tagjaként témavezetőm, dr. Kalabay László egyetemi tanár és ebben a témában PhD fokozatot szerző munkatársam, dr. Vörös Krisztián adjunktus közleményei keltették fel érdeklődésemet a fetuin-A molekula iránt (23, 75, 110, 139-145). Munkáik és az időközben egyre növekvő számú irodalmi adat alapján egyértelművé vált, hogy ennek - a törzsfajlás során megőrzött szerkezetű - molekulának számos biológiai szerepe van, melyek közül a legfontosabbak a csontanyagcsere, az energiaháztartás és a gyulladásos folyamatok szabályozásához köthetők. Egészséges felnőtt szérumban a fetuin-A magas koncentrációban van jelen, szintjének változása klinikai jelentőséggel bír.

Gyakorló háziiorvosként az élettani-kórélettani tulajdonságok mellett elsősorban a klinikai vonatkozások érdekeltek. Azoknak a betegségeknek a mindennapi diagnosztikája, kezelése és gondozása, melyekben a fetuin-A szerepet játszhat.

Munkacsoportunk korábbi eredményei és az irodalmi adatok alapján az alábbi célkitűzéseket állítottuk fel:

1. A szérumban a fetuin-A koncentráció és a PPAR polimorfizmusok (PPAR α intron 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12Ala, PPAR γ C161T) közötti összefüggés vizsgálata (1. vizsgálat).
2. A szérumban a fetuin-A koncentráció vizsgálata C1-inhibitor (C1-INH) hiánnyal járó hereditár angioödémában (2. vizsgálat).
3. A szérumban a fetuin-A szint és a *Helicobacter pylori* fertőzés utáni állapot kapcsolatának vizsgálata SLE-ben szenvedő betegekben (3. vizsgálat).

3. MÓDSZEREK

3.1. Laboratóriumi módszerek

A szérumban fetuin-A koncentrációt radiális immundiffúzióval (RID) határoztuk meg a kereskedelemben kapható termékkel (anti-fetuin-A, IgG frakció, Incstar, katalógusszám 81931, 13,7 mg/ml, 84 µl/11,5 ml gél végső koncentrációban), a korábban leírtak szerint (144).

A PPAR α és PPAR γ polimorfizmusok meghatározását PCR-RFLP technikával végeztük. A PPAR α G2467C intron 7 polimorfizmusnál (rs4253778) az ACA ATC ACT CCT TAA ATA TGG TGG 5' előremenő primert és az AAG TAG GGA CAG ACA GGA CCATA 3' reverz primert használva. A PCR-termék emésztése Taq1-gyel (New England Biolabs, Boston, MA, USA) történt, így a vad típusú allél hordozói között egy 266 bp méretű szakaszt, valamint a mutáns allél hordozóiban egy 216 és egy 50 bp méretű szakaszt kaptunk (termociklusok: 94°C 15 perc, 30 × 94 °C 30 s, 50 °C 20 s és 72 °C 30 s) (146, 147).

A PPAR γ Pro12Ala (rs1801282) polimorfizmushoz a GCC AAT TCA AGC CCA GTC 5' előremenő primert és a GAT ATG TTT mutagén 3' reverz primerjét használtuk. Bst U1 enzimmel (New England Biolabs, Boston, MA, USA) történő bontása egy 270 bp hosszúságú fragmentet eredményezett a vad típusú hordozókban, a mutáns allél hordozóiban pedig egy 227 bp és egy 43 bp méretű fragmentet (termociklusok: 95°C 15 min, 35 × 94 °C 30 s, 65 °C 45 s és 72 °C 1 perc) (147, 148).

A PPAR γ (rs 3856806) C161T exon 6-os polimorfizmusát a CAA GAC AAC CTG CTA CAA GC 5' előremenő primerével és a TCC TTG TAG ATC TCC TCC TGC AG 3' reverz primerével vizsgáltuk. A PCR-terméket Pml1 enzimmel emésztettük (New England Biolabs, Boston, MA, USA). A vad típusú allél hordozóiban egy 120 bp és egy 80 bp hosszúságú fragmentet, a mutáns allél hordozóiban csak egy 200 bp hosszúságú fragmentet kaptunk. (termociklusok: 94°C 15 perc, 30 × 94°C 30 s, 56°C 30 s és 72°C 30 s) (147, 149).

A plazma glükóz és inzulin meghatározása rutin hexokináz módszerrel klinikai kémiai automatán, ill. Roche immunkémiai automatán ECLIA elv alapján történt. A HOMA-IR modellt a Matthews et al. által leírtak szerint alkalmaztuk (150).

A plazma TNF α koncentrációt ELISA-val (BioVendor, Csehország, ill. Thermofisher Scientific Inc, Waltham, USA) határoztuk meg, a gyártó utasításai szerint. A CRP szintet EDTA-s vérből kémiai analizátorral (Beckman Coulter Inc., California, USA) mértük. A D-dimer szintet Dia-D-DIMER teszttel (Diagon Ltd., Budapest) citrátos vérből latex agglutinációs immunturbidimetriás módszerrel COAG XL koagulométeren határoztuk meg.

Az anti-Helicobacter IgG-t ELISA-val határoztuk meg a NovaLisa kit (NovaTec, Dietzenbach, Németország) segítségével. Az 1,0-nél kisebb vagy egyenlő értékeket negatívnak, az 1-nél nagyobb értékeket pozitívnak tekintettük a korábbi fertőzést illetően.

Az előbbieken fel nem sorolt paraméterek esetében az általánosan elterjedt, rutin klinikai laboratóriumi meghatározást használtuk.

3.2. Statisztikai módszerek

A PPAR polimorfizmus vizsgálatban a statisztikai elemzést az SPSS v.21 szoftverrel (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) végeztük. A további vizsgálatokban az SPSS újabb, 23-as verziószámú szoftverével (IBM-SPSS Inc., Armonk, NY, USA) dolgoztunk.

Amennyiben a vizsgált adatok nem normál eloszlást követték, akkor az elemzés során nem paraméteres módszereket alkalmaztunk. A leíró paraméterek közül a folytonos változók átlag \pm standard deviáció formájában kerülnek bemutatásra, a kategorikus változókat százalékban jelenítjük meg. A folytonos változókat a nem normál eloszlás miatt Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze. Kettőnél több független minta egy változó mentén történő összehasonlítására Kruskal-Wallis próbát használtunk. A kategorikus változókat χ^2 próbával vetettük össze. Többváltozós vizsgálatok során lineáris regressziós elemzést végeztünk.

A PPAR polimorfizmusok és a fetuin-A szint közötti kapcsolat elemzésekor visszafelé lépéses regressziós modellt (backward stepwise regression) alkalmaztunk a

legjelentősebb determináns azonosítására. Az eredményeket becsült regressziós együtthatók formájában mutatjuk be, feltüntetve a 95%-os konfidenciaintervallumot is. Az eredmények közzétételénél az alkalmazott statisztikai próbák jelzésre kerültek.

Minden vizsgálatunkban a $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

3.3. Betegek

3.3.1. A szérum fetuin-A koncentráció és a PPAR polimorfizmusok (PPAR α intron 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12Ala, PPAR γ C161T) közötti összefüggés vizsgálata (1. vizsgálat)

A vizsgálatba 342 személyt vontunk be, azonban 15 főt az alább megadott kritériumok alapján kizártunk. A kizárási feltételek a következők voltak: akut érbetegség (heveny szívinfarktus, sztrók), akut fertőzés, rosszindulatú daganat, májbetegség, veseelégtelenség, immunszuppresszió, trauma klinikai vagy laboratóriumi jelei. A vizsgálati alanyaink között 165 fő miokardiális infarktust túlélő személy volt (105 férfi, 60 nő, életkor: $59,6 \pm 12,2$ év), akiknek az anamnézisében STEMI szívizominfarktus szerepelt 6-24 hónappal a vizsgálat megkezdése előtt. Náluk elvégeztük a PPAR α intron 7 G/C, illetve mindkét PPAR γ polimorfizmus genotipizálását. További 79 referenciaszemélynél (15 férfi, 64 nő, életkor: $61,0 \pm 9,4$ év) szintén elvégeztük a PPAR α intron 7 G/C genotipizálást, illetve 162 alanyánál (61 férfi, 101 nő, életkor: $56,1 \pm 13,8$ év) a két PPAR γ polimorfizmus genotipizálását. Valamennyi genotípus és allélmegoszlás a Hardy-Weinberg egyensúlyt tükrözte.

Ennek megfelelően két betegcsoportot képeztünk: az 1. betegcsoportban ($n = 244$, 120 férfi és 124 nő, életkor: $60,1 \pm 11,2$ év, átlag \pm SD) a posztinfarktusos betegek és a PPAR α polimorfizmus szerint genotipizált referenciaalanyok, a 2. betegcsoportban ($n = 327$, 161 férfi, 166 nő, életkor: $57,9 \pm 13,0$ év, átlag \pm SD) a posztinfarktusos betegek és PPAR γ polimorfizmusok szerint genotipizált alanyok szerepeltek.

A cukorbetegséget az éhomi plazma glükóz $> 7,0$ mmol/l vagy a 2 órás OGTT $> 11,1$ mmol/l alapján diagnosztizáltuk. A cukorbetegeket diétával, metforminnal és lefekvés előtti inzulinnal kezelték.

A kutatás a Helsinki Deklaráció etikai irányelveinek szellemében jött létre. Valamennyi személy tájékoztatáson alapuló beleegyezését adta a vizsgálatba való bevonása előtt. A kutatást a Károlyi Sándor Kórház Etikai Bizottsága hagyta jóvá.

3.3.2. A szérum fetuin-A koncentráció vizsgálata C1-inhibitor (C1-INH) hiánnyal járó hereditár angioödémában (2. vizsgálat)

Vizsgálatunkba 25 fő C1-INH-HAE-ban szenvedő beteget vontunk be (8 férfi, 17 nő, életkor: $33,1 \pm 6,9$ év, átlag \pm SD), akik közül 20 fő az I-es típusú, 5 fő II-es típusú C1-INH-HAE csoportba tartozott. Az egészségesek és a C1-INH-HAE-ás betegek életkora és nemi eloszlása statisztikailag nem különbözött egymástól.

A betegség diagnózisát a családfa-analízis, a klinikai manifesztációk és a komplement szintek változása alapján állítottuk fel (ez utóbbira a C1-INH alacsony antigén szintje és/vagy funkcionális aktivitása és normális C1q mellett mért alacsony C4 jellemző). Tartós profilaktikus kezelésben 10 beteg részesült, közülük 9 danazolt, egy pedig tranexámsavat kapott. A maradék 15 beteg nem kapott megelőző kezelést.

Az akut angioödémás rohamokat szükség esetén emberi vérplazmából származó C1-INH koncentráttal (Berinert®, CSL Behring, Marburg, Germany) kezelték.

A Magyar Hereditár Angioödéma Regiszterben rögzítésre került a rohamok lokalizációja és az ödémás tünetek megjelenése, továbbá az akut kezelésig eltelt idő. A vizsgált 25 angioödémás roham közül 12 szubmukózus (7 hasi, 3 felső légúti, 2 egyéb helyen), 12 szubkután és 1 vegyes elhelyezkedésű volt.

A kontroll csoport 25 egészséges, gyógyszert vagy más készítményt nem szedő személyből állt (10 férfi, 15 nő, életkor: $32,5 \pm 7,8$, év átlag \pm SD). Az ő esetükben a C1-INH deficienciát komplement vizsgálattal zártuk ki.

A betegek a Semmelweis Egyetem Országos Angioödéma Központjában álltak gondozás alatt. A vérmintákat a tünetmentes időszakban (az éves kontroll vizsgálat során), valamint rohamok esetén a kezelést megkezdése előtt, de az ödéma megjelenését követő 6 órán belül vettük le. Egy rohamos beteg esetében sem találtunk akut fertőzésre utaló tünetet. A vérmintákat felhasználásukig -70 °C-on tároltuk.

Minden vizsgált paramétert ugyanabból a felolvasztott aliquotból határoztunk meg és mindegyik aliquotot ugyanannyi ideig olvasztottunk fel. A szérum fetuin-A és TNF α koncentrációt szendvics-ELISA-val (BioVendor, Czech Republic és Thermofisher

Scientific Inc., Waltham, USA) határoztuk meg a gyártó előírása szerint. A CRP szint mérése EDTA-s plazmából kémiai analizátorral történt (Beckman Coulter Inc., California, USA).

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte. A Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően jártunk el, a résztvevőktől tájékozott beleegyezést kaptunk a vizsgálatba való bevonása előtt.

3.3.3. A szérum fetuin-A szint és a Helicobacter pylori fertőzés utáni állapot kapcsolatának vizsgálata SLE-ben szenvedő betegekben (3. vizsgálat)

A vizsgálatba 117 beteget (14 férfi, 103 nő, átlagéletkor: 43,6 év, medián: 43 év, Q1-Q3: 31–55), vontunk be, akiket a Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Szakrendelésén kezeltek. Az adatgyűjtés időszaka 2000 és 2005 közötti volt. Az SLE diagnózisát nemzetközi kritériumok alapján állították fel. Egyik beteg sem kapott eradikációs terápiát az elmúlt 6 hónapban. A betegség szervi megnyilvánulásaitól és súlyosságától függően kortikoszteroid (orális prednizolon vagy metilprednizolon), azatioprin, klorokin vagy ciklofoszfamid kezelésben részesültek.

A vizsgálatot a Magyar Orvostudományi Kutatási Tanács Etikai Bizottsága jóváhagyta, és Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően minden beteg tájékoztatáson alapuló beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A szérumban fetuin-A koncentráció és a PPAR polimorfizmusok (PPAR α intron 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12Ala, PPAR γ C161T) közötti összefüggés vizsgálata (1. vizsgálat)

4.1.1. Vizsgálatban résztvevő személyek jellemzői

A vizsgálatban résztvevő miokardiális infarktust túlélő betegek és a referenciaszemélyek leíró paramétereit a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat. A vizsgálatban résztvevő személyek jellemzői, (84) alapján

	1. betegcsoport (n = 244)		2. betegcsoport (n = 327)	
	REF. (n = 79)	P.I. (n = 165)	REF. (n = 162)	P.I. (n = 165)
Nem (férfi/nő)	15/64	105/60	61/101	105/60
Életkor (év, átlag \pm SD)	61,0 \pm 9,4	59,6 \pm 12,2	56,1 \pm 13,8	59,6 \pm 12,2
BMI (kg/m², átlag \pm SD)	24,1 \pm 1,6	28,1 \pm 4,2**	27,4 \pm 0,4	28,1 \pm 4,2*
Elhízás (nem/igen)	68/11	46/119**	78/84	46/119**
Cukorbetegség fennáll (nem/igen)	79/0	112/53**	139/23	112/53**
HOMA-IR (átlag \pm SD)	1,0 \pm 0,2	6,2 \pm 4,6**	1,5 \pm 1,5	6,1 \pm 4,6**

REF: referenciaszemélyek; P.I.: posztinfarktusos betegek; *: p < 0,01, **: p < 0,001, összehasonlítva a referencia egyénekkel; Mann-Whitney teszt

Az életkor vagy nem alapján a posztinfarktusos betegek és a referencia alanyok csoportjai között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. Az infarktuson átesett betegek 65%-a részesült sztatinnal, valamint 70%-a aspirin terápiaiban. A szérumban fetuin-A szint nem különbözött statisztikailag ezen gyógyszerekkel kezelt és nem kezelt betegcsoportok között (687 \pm 122 versus 636 \pm 81 mg/l, p = 0,204 sztatinnál és 665 \pm 0,120 versus 672 \pm 124 mg/l, p=0,795 az aspirinre).

4.1.2. PPAR α intron 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12Ala és PPAR γ exon 6 C161T allélok eloszlása posztinfarktusos betegekben és referencia egyénekben

A PPAR γ és PPAR α allélek eloszlását az 3. táblázat mutatja. A PPAR γ Pro12Ala és PPAR α intron 7 G/C alléljai nem különböztek szignifikánsan a posztinfarktusos betegek és a referencia alanyok között. A posztinfarktusos betegeknél azonban szignifikánsan magasabb volt a PPAR γ exon 6 C161T T allél gyakorisága a referencia személyekhez képest.

3. táblázat. A PPAR α intron 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12Ala és PPAR γ exon 6 C161T allél megoszlása a posztinfarktusos betegek és a referencia egyének között, (84) alapján

	Allélfrekvencia	χ^2	RR (95% CI) medián (interkvartilis)	OR (95% CI) medián (interkvartilis)	p
<i>PPARα intron 7 G/C (rs4253778)</i>					
G	P.I.: 0,8273 REF.: 0,8165	0,0861	1,013 (0,9271–1,107)	1,077 (0,6571–1,764)	0,769
C	P.I.: 0,1727 REF.: 0,1835				
<i>PPARγ2 Pro12Ala (rs1801282)</i>					
Pro12	P.I.: 0,8618 REF.: 0,8789	0,4279	0,9804 (0,9241–1,040)	0,8583 (0,5428–1,3570)	0,513
Ala12	P.I.: 0,1382 REF.: 0,1211				
<i>PPARγ exon 6 C161T (rs3856806)</i>					
C	P.I.: 0,8735 REF.: 0,9459	10,25	0,9235 (0,8799–0,9693)	0,3953 (0,2204–0,7091)	0,001
T	P.I.: 0,1265 REF.: 0,0541				

P.I.: posztinfarktusos betegek; REF.: referencia alanyok; p: χ^2 teszt.

4.1.3. A szérumban fetuin-A koncentráció és a PPAR α intron 7 G2467C polimorfizmusok közötti kapcsolat elemzése

A szérumban fetuin-A szintje magasabb volt a CC genotípusú egyénekben, mint a GG genotípusúakban (4. táblázat). A domináns modellben (C versus nem-C nukleotid) a minor variáns C alléllal rendelkező egyének szignifikánsan magasabb szérumban fetuin-A-koncentrációt mutattak, mint a nem-C nukleotiddal. A recesszív modellben (G versus

nem G nukleotid) nem volt különbség a két változat között (651 ± 107 mg/l, $n = 238$ versus 662 ± 171 mg/l, $n = 6$, $p = 0,702$).

4. táblázat. Szérum fetuin-A koncentrációk különböző PPAR α intron 7 G2467C SNP polimorfizmusokkal és allélokkal rendelkező egyéneknél, (84) alapján

PPAR α intron7 G2467C polimorfizmus						
GG		GC		CC		p
Fetuin-A mg/l	n	Fetuin-A mg/l	n	Fetuin-A mg/l	n	
641 ± 150	164	671 ± 110	74	662 ± 170	6	0,040[#]
PPAR α intron 7 G2467C allél						
C allél		nem C				p
Fetuin-A mg/l	n	Fetuin-A mg/l	n			
670 ± 114	80	641 ± 150	164			0,018^s

#Kruskal-Wallis teszt; §Mann-Whitney teszt. Átlag \pm SD

Az életkor kivételével a szérum fetuin-A koncentrációk szignifikáns korrelációt mutattak a vizsgált paraméterekkel (5. táblázat). A szérum fetuin-A szint gyengén, de szignifikánsan korrelált a PPAR α intron 7 GG/GC/CC genotípusaival és a C alléllal, de nem a G alléllal.

A parciális korrelációs elemzés során azonban a fetuin-A koncentrációk és a PPAR α intron 7 GG/GC/CC genotípus közötti korreláció szignifikanciáját elvesztette a BMI-re ($r = 0,100$, $p = 0,125$), a cukorbetegség fennállására ($r = 0,108$, $p = 0,092$), a HOMA-IR ($r = 0,116$, $p = 0,072$) és az infarktus utáni állapotra ($r = 0,122$, $p = 0,058$) korrigálva.

A fetuin-A szint és a PPAR α intron 7 C allélja közötti korreláció úgyszintén nem volt szignifikáns, ha a BMI-re ($r = 0,107$, $p = 0,095$), a cukorbetegség fennállására ($r = 0,115$, $p = 0,072$) és a HOMA-IR-re ($r = 0,123$, $p = 0,056$) korrigáltuk, de szignifikáns maradt az infarktus utáni állapotra történő illesztés után is ($r = 0,131$, $p = 0,041$).

5. táblázat. A szérum fetuin-A és a vizsgált paraméterek közötti korreláció (n = 244), (84) alapján

Paraméter	Korrelációs együttható	p
BMI	0,167	0,009
Cukorbetegség fennáll (nem/igen)	0,133	0,038
HOMA-IR	0,205	0,001
Életkor	-0,109	0,188
Nem	-0,168	0,017
Posztinfarktus állapot (nem/igen)	0,277	<0,001

Paraméter	Korrelációs együttható	p
PPARα GG/GC/CC	0,144	0,025
PPARα C allél	0,151	0,018
PPAR α G allél	0,025	0,700

p: Spearman korreláció.

A független változók (prediktorok) és a szérum fetuin-A-koncentráció (függő változó) közötti egyszerű lineáris regressziós analízis eredményeit a 6. táblázat tartalmazza. A szérum fetuin-A szintek gyenge, de statisztikailag szignifikáns kapcsolatot mutattak az összes vizsgált potenciális prediktorral, beleértve a PPAR α intron 7 G/C genotípust és a C allélt, de nem az életkorral. Így az életkort kizártuk a további elemzésből.

6. táblázat. Egyszerű regressziós analízis a szérum fetuin-A koncentrációk és a metabolikus paraméterek között (n = 244), (84) alapján

Prediktor	Standardizált β	p
BMI	0,146	0,023
Cukorbetegség fennáll (nem/igen)	0,136	0,034
HOMA-IR	0,163	0,011
Posztinfarktus állapot (nem/igen)	0,212	0,001
Életkor	-0,137	0,098
Nem	-0,149	0,027
PPARα GG/GC/CC	0,131	0,042
PPARα C allél	0,140	0,029

p: Spearman korreláció.

Ezt követően megvizsgáltuk, hogy a PPAR α intron 7 G/C genotípusa és a C allél meghatározhatja-e a szérum fetuin-A koncentrációját egy többszörös regressziós modellben (7. táblázat). Az összes független paramétert tartalmazó modellben a PPAR α intron 7 GG/GC/CC genotípusát vizsgáltuk, és a C allél volt a szérum fetuin-A szint egyetlen statisztikailag szignifikáns prediktora. A visszafelé lépéses regressziós modellben (backward stepwise regression) az infarktus utáni állapot, a PPAR α intron 7 GG/GC/CC genotípus és a C allél bizonyult a fetuin-A koncentráció legerősebb determinánsának.

7. táblázat. PPAR α intron 7 G/C genotípusok és C allél, valamint szérumban fetuin-A koncentráció többszörös regressziós elemzése (n = 244), (84) alapján

Prediktor	PPAR α intron 7 GG/GC/CC		PPAR α intron 7 C allél	
	Standardizált β	p	Standardizált β	p
<i>Minden prediktorral együtt</i>				
BMI	0,027	0,708	-0,024	0,743
Cukorbetegség fennáll (nem/igen)	0,054	0,474	0,045	0,551
HOMA-IR	0,037	0,651	0,035	0,666
Posztinfarktus állapot (nem/igen)	0,130	0,127	0,132	0,121
Nem	-0,079	0,260	-0,083	0,242
PPARα intron 7 genetika[#]	0,134	0,036	0,144	0,024
	Modell illeszkedés: p = 0,006		Modell illeszkedés: p = 0,005	
<i>Stepwise backward regresszió</i>				
Posztinfarktus állapot (nem/igen)	0,214	0,001	0,215	0,001
PPARα intron 7 genetika[#]	0,135	0,032	0,144	0,021
	Modell illeszkedés: p < 0,001		Modell illeszkedés: p < 0,001	

[#]A PPAR α intron 7 GG/GC/CC genotípusok regressziós paraméterei a táblázat második és harmadik, a PPAR α intron 7 C alléli pedig a negyedik és ötödik oszlopban vannak feltüntetve.

4.1.4 A PPAR γ 2 Pro12Ala változatok és a szérumban fetuin-A koncentráció közötti kapcsolat

A Pro/Pro és Pro/Ala genotípusú betegek szérumban fetuin-A koncentráció szignifikánsan magasabb volt, mint az Ala/Ala genotípusú betegeknél (Pro/Pro: 681 \pm 131 mg/l, n = 247, Pro/Ala: 706 \pm 131 mg /l, n = 75 és Ala/Ala: 565 \pm 116 mg/l, n = 5, p = 0,043, Kruskal-Wallis teszt). A recesszív modellben (Pro versus non-Pro) a Pro allél mellett a fetuin-A szint meghaladta a nem Pro változatét (687 \pm 131 mg/l, n = 322 versus 565 \pm 116 mg/l, n = 5, p = 0,047, Mann-Whitney teszt). A fetuin-A koncentrációk nem különböztek a recesszív modellben (Ala versus nem-Ala) (698 \pm 143 mg/l, n = 80 versus 681 \pm 131 mg/l, n = 247, p = 0,287).

A szérumban a fetuin-A koncentráció szignifikáns összefüggést mutatott a BMI-vel, a HOMA-IR-vel, a nemmel és a Pro alléllal, de nem a cukorbetegséggel és az infarktus utáni állapottal, a PPAR γ Pro/Pro, Pro/Ala és Ala/Ala genotípusokkal vagy az Ala alléllal (8. táblázat). Így ez a két utóbbi paraméter kimaradt a további elemzésből. A fetuin-A koncentráció és a Pro allél közötti korreláció elveszett a BMI és a nem korrekciója után, de a HOMA-IR-rel fennmaradt (8. táblázat és 10. táblázat).

8. táblázat. A szérumban a fetuin-A és a vizsgált paraméterek közötti korreláció (n = 327), (84) alapján

Paraméter	Korrelációs együttható	p
BMI	0,426	<0,001
Cukorbetegség fennáll (nem/igen)	0,102	0,064
HOMA-IR	0,129	0,027
Nem	-0,178	0,008
Postinfarctus állapot (nem/igen)	0,098	0,078
PPAR γ Pro/Pro, Pro/Ala és Ala/Ala	0,050	0,365
PPARγ Pro allél	0,130	0,018
PPAR γ Ala allél	0,052	0,349

p: Spearman korreláció.

9. táblázat. Parciális korreláció a szérumban a fetuin-A koncentráció és a PPAR γ Pro allél között (n = 327), (84) alapján

Illesztett paraméter	Korrelációs együttható	p
Korrekció nélkül	0,130	0,018
BMI	0,069	0,215
HOMA-IR	0,129	0,027
Nem	0,129	0,055

p: Spearman korreláció.

Az egyszerű lineáris regressziós analízis azt mutatta, hogy a szérumban a fetuin-A (függő változó) gyengén, de szignifikánsan korrelált a BMI-vel és a PPAR γ Pro alléllal (független változó, 10. táblázat). Ez utóbbi független változó elvesztette prediktor szerepét, amikor a BMI bekerült a regressziós modellbe.

10. táblázat. Egyszerű lineáris regressziós elemzés a szérumban lévő fetuin-A koncentrációk és a prediktor paraméterek között (n = 327), (84) alapján

Prediktor	Standardizált β	p
BMI	0,520	<0,001
Cukorbetegség fennáll (nem/igen)	0,065	0,239
HOMA-IR	0,059	0,291
Posztinfarktus állapot (nem/igen)	0,137	0,013
PPARγ Pro allél	0,127	0,022
PPAR γ Pro allél + BMI	0,059 0,512	0,215 <0,001

A többszörös visszafelé lépésenkénti regressziós modellben az infarktus utáni állapot ($\beta = 0,111$, $p = 0,041$) és a BMI ($\beta = 0,426$, $p < 0,001$) bizonyult a fetuin-A koncentráció legerősebb meghatározójának.

4.1.5. A PPAR γ exon 6 C161T változatai és a szérumban lévő fetuin-A koncentráció közötti kapcsolat elemzése

Nem találtunk szignifikáns különbséget a szérumban lévő fetuin-A koncentrációk között a különböző PPAR γ exon 6 C161T genotípusú egyedek között, sem a C és nem C, vagy T és nem T csoportok között (11. táblázat). A fetuin-A szint nem korrelált a PPAR γ C161T genotípusokkal, valamint a C és T allélokkal sem (az adatokat nem mutatjuk be).

11. táblázat. Szérumban lévő fetuin-A koncentrációk különböző PPAR γ exon 6 C161T polimorfizmusokkal és allélokkal rendelkező egyéneknél (n=327), (84) alapján

(a) PPAR γ exon 6 C161T polimorfizmusok						
CC		CT		TT		p
Fetuin-A mg/l	n	Fetuin-A mg/l	n	Fetuin-A mg/l	n	
690 \pm 133	270	661 \pm 125	54	641 \pm 104	3	0,340 [#]
(b) PPAR γ exon 6 C161T Ala allél						
Fetuin-A mg/l	n	Fetuin-A mg/l	n			p
C		non-C				
685 \pm 132	324	641 \pm 104	3			0,674 [§]
T		non-T				
659 \pm 123	57	690 \pm 133	270			0,138 [§]

#: Kruskal-Wallis teszt; §: Mann-Whitney teszt. Átlag \pm SD.

Három minor variáns homozigóta (TT) személy volt az infarktus utáni csoportban, de egy sem a referenciacsoportban. Így a posztinfarktusos betegek genotípus-eloszlása jelentősen eltért a referencia egyénekétől (CC/CT/TT: 130/37/3 versus 140/17/0, $p = 0,006$).

A T allél szignifikánsan gyakoribb volt a posztinfarktusos betegek között a referenciacsoporthoz képest ($40/170 = 23,5\%$ versus $17/157 = 10,8\%$, $p = 0,002$). Ennek megfelelően az infarktus utáni, CC genotípusú betegek fetuin-A szintje alacsonyabb volt, mint a referencia alanyoknál (668 ± 113 mg/l, $n = 130$ versus 710 ± 146 mg/l, $n = 140$, $p = 0,037$).

4.2. A szérum fetuin-A koncentráció vizsgálata C1-inhibitor (C1-INH) hiánnyal járó hereditár angioödémában (2. vizsgálat)

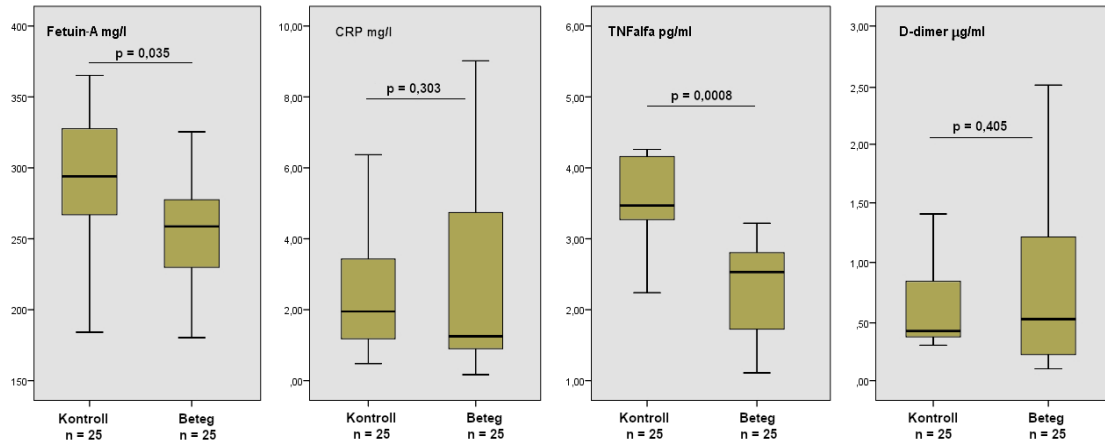
A C1-INH-HAE-ban szenvedő betegekben tünetmentes időszakban szignifikánsan alacsonyabb fetuin-A és TNF α szintet mértünk az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva (12. táblázat, illetve 15. ábra). E két csoport között a CRP és a D-dimer koncentrációja nem mutatott jelentős eltérést.

Angioödémás roham alatt a C1-INH-HAE-ás betegek fetuin-A szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a tünetmentes időszakban ugyanannál a személynél vizsgálva. Azonban a CRP és a TNF α nem különbözött jelentősen a rohammentes periódus és a rohamok alatt (12. táblázat, illetve 16. ábra).

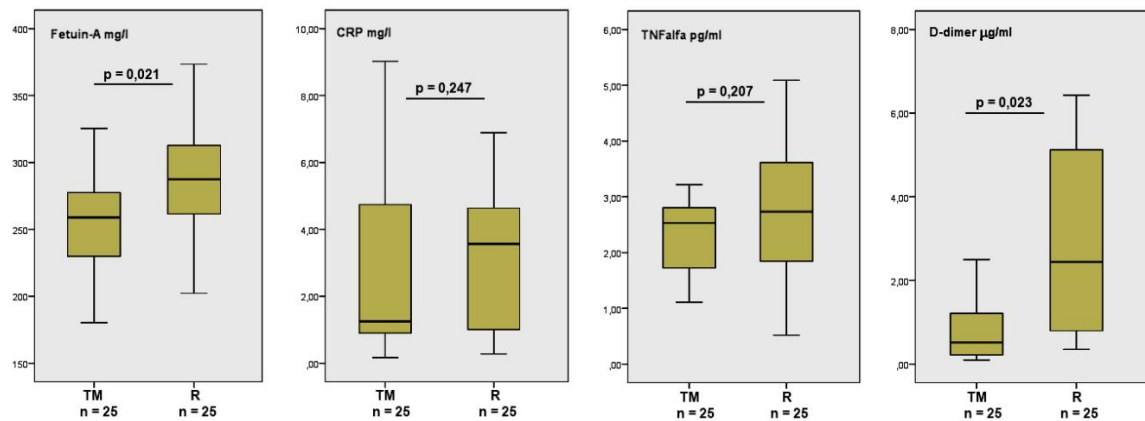
12. táblázat. C1-INH-HAE-ban szenvedő betegek és egészséges kontroll személyek plazma fetuin-A, CRP, TNF α és D-dimer koncentrációja, (151) alapján

	C1-INH-HAE-ban szenvedő betegek (n=25)		Egészséges kontroll (n=25)	p1	p2	p3
	Tünetmentes	Roham alatt				
Fetuin-A (μ g/ml)	258 (224–285)	287 (261–317)	293 (263–329)	0,035	0,021	0,945
CRP (mg/l)	1,25 (0,77–4,75)	3,57 (0,93–4,73)	1,95 (1,16–3,91)	0,303	0,247	0,528
TNF α (pg/ml)	2,53 (1,70–2,83)	2,73 (1,80–3,71)	3,47 (2,92–4,18)	0,0008	0,207	0,166
D-dimer (mg/l)	0,52 (0,22–1,26)	2,44 (0,67–5,36)	0,42 (0,36–0,85)	0,405	0,023	0,006

Medián és (25–75) percentilis értékek. p1: C1-INH-HAE tünetmentes vs. egészséges kontroll, Mann-Whitney teszt; p2: C1-INH-HAE tünetmentes vs. C1-INH-HAE roham alatt, Wilcoxon teszt; p3: C1-INH-HAE roham alatt vs. egészséges kontroll, Mann-Whitney teszt



15. ábra. Egészséges személyek és hereditár angioneurotikus ödémás betegek szérumban fetuin-A, CRP, TNF α és D-dimer koncentrációja. Medián és kvartilis értékek. Mann-Whitney teszt. A témavezető engedélyével.



16. ábra. Hereditár angioneurotikus ödémás betegek rohammentes időszakban és roham alatt mért szérumban fetuin-A, CRP, TNF α és D-dimer koncentrációja. Medián és kvartilis értékek. TM: rohammentes időszak; R: roham alatt. Wilcoxon-teszt. A témavezető engedélyével.

A C1-INH-HAE-ban szenvedő betegek D-dimer szintje enyhén magasabb volt az egészséges kontrollcsoportoz viszonyítva és a rohamok alatt szignifikánsan megemelkedett mindkét csoporthoz képest ($p_2 = 0,023$ és $p_3 = 0,006$). Az általunk használt Dia-D-Dimer kit a thromboemboliás betegségekből az általánosan elfogadott 0,5 mg/l-es határértékkel szemben a 0,7 mg/l-es értékkel harmonizál legjobban (152), ezért a tünetmentes időszakban mért érték negatívnak tartható.

Betegeinket az ödémás elváltozások elhelyezkedése szerint két csoportra osztottuk: szubkután és szubmukózus tüneteket mutatók csoportja (13. táblázat). A felosztásnak elsősorban klinikai alapja van, mert a szubmukózus ödéma életet veszélyeztető állapot (szemben a szubkután ödémával). Emelkedett szérum fetuin-A szintet a szubkután rohamok esetén mértünk, míg a szubmukózus rohamokban (hasi és felső légúti együtt) a tünetmentes és a rohamok alatti időszak fetuin-A szintje nem különbözött lényegesen egymástól.

13. táblázat. C1-INH-HAE-ban szenvedő betegek különböző lokalizációjú rohamai esetén mért plazma fetuin-A, CRP, TNF α és D-dimer koncentráció, (151) alapján

<i>Szubkután roham (n = 12)</i>			
	Tünetmentes	Roham alatt	p
Fetuin-A (mg/l)	254 (200–273)	295 (260–325)	0,033
CRP (mg/l)	1,19 (0,99–6,16)	3,61 (0,79–4,44)	0,722
TNF α (pg/ml)	2,19 (1,70–2,83)	2,73 (1,75–3,71)	0,237
D-dimer (mg/l)	0,52 (0,22–0,74)	1,15 (0,41–4,47)	0,110
<i>Szubmukózus roham (n = 12)</i>			
	Tünetmentes	Roham alatt	p
Fetuin-A (mg/l)	265 (241–297)	286 (262–320)	0,308
CRP (mg/l)	1,84 (0,71–4,41)	3,64 (1,34–5,66)	0,272
TNF α (pg/ml)	2,58 (1,11–2,88)	3,17 (1,80–4,75)	0,310
D-dimer (mg/l)	0,72 (0,17–2,19)	2,44 (1,07–16,52)	0,116

Medián és (25–75) percentilisek. p: Wilcoxon teszt

A fetuin-A, CRP, TNF α és D-dimer szint nem különbözött egymástól a rohamok elhelyezkedése szerint történt felosztásban sem. A fetuin-A, CRP, TNF α és D-dimer szint nem korrelált egymással a három csoport (tünetmentes beteg, beteg roham alatt és egészséges kontroll) egyikében sem. Egyedül a roham alatt vizsgált betegcsoportban mutatott a CRP és a TNF α szignifikanciaközeli együtváltozást ($r = 0,510$, $n = 15$, $p = 0,062$). A fetuin-A, CRP és TNF α szint nem különbözött lényegesen a profilaxist kapó és abban és nem részesülő betegek között sem.

4.3. A szérum fetuin-A szint és a *Helicobacter pylori* fertőzés utáni állapot kapcsolatának vizsgálata SLE-ben szenvedő betegekben (3. vizsgálat)

4.3.1. *Helicobacter pylori* negatív és pozitív SLE-ben szenvedő betegek összehasonlítása

A *H. pylori* negatív és pozitív betegek összehasonlítása a 14. táblázatban látható. Ez a két csoport szignifikánsan csak a fetuin-A koncentrációban különbözött egymástól, az egyéb rutin laboratóriumi vagy immunológiai paraméterekben nem volt eltérés.

14. táblázat. *Helicobacter pylori* negatív és pozitív SLE-ben szenvedő betegek jellemzőinek összehasonlítása, (153) alapján

Paraméter	<i>H. pylori</i> negatív (n = 55)	<i>H. pylori</i> pozitív (n = 62)	p [#]
Életkor, évek	40 (31–49)	49 (31–58)	0,087
Nem (ffi/nő)	9/46	5/57	0,167 ^s
BMI (kg/m ²)	23 (22–26)	23 (20–27)	0,346
Fetuin-A (mg/l)	476 (408–544)	517 (456–603)	0,020
ESR (mm/h)	22 (14–40)	23 (10–38)	0,569
C3 (g/l)	81 (47–113)	87 (65–125)	0,131
Anti-DNA (IU/ml)	12 (5–42)	18 (5–48)	0,799
Anti-C1q (U/ml)	18 (9–35)	17 (10–28)	0,792
CRP (mg/l)	3,98 (1,37–9,44)	3,45 (1,37–8,58)	0,669
Összfehérje (g/l)	73 (64–76)	72 (68–75)	0,439
Albumin (g/l)	42 (35–47)	43 (38–45)	0,661
IgG (g/l)	12,5 (10,0–15,3)	11,8 (10,3–13,3)	0,525
IgA (g/l)	2,44 (1,76–3,56)	2,26 (1,46–3,24)	0,303
IgM (g/l)	1,06 (0,71–1,71)	1,32 (0,76–1,77)	0,611
RBC (*10 ⁶ /μL)	4,3 (4,0–4,7)	4,2 (4,0–4,4)	0,288
Hematokrit	0,38 (0,35–0,42)	0,37 (0,36–0,40)	0,304
Hemoglobin (g/l)	128 (115–141)	125 (115–134)	0,172
Fehérvérsejt (G/L)	6,100 (5,100–8,570)	6,755 (5,075–9,273)	0,574
Glükóz (mmol/l)	4,58 (4,15–5,02)	4,73 (4,31–5,47)	0,331
Kreatinin (μmol/l)	70 (64–81)	68 (59–81)	0,535
Bilirubin (μmol/l)	8,9 (6,8–12,4)	7,6 (6,0–10,7)	0,110
ASAT (U/l)	23 (19–29)	18 (15–25)	0,055
ALAT (U/l)	19 (15–34)	17 (12–23)	0,081
Alkalikus foszfatáz (U/l)	91 (60–166)	70 (53–144)	0,242
INR	1,05 (0,94–1,10)	1,03 (0,94–1,10)	0,934
Koleszterin (mmol/l)	5,05 (4,13–5,61)	4,91 (4,02–5,61)	0,799

Paraméter	H. pylori negatív (n = 55)	H. pylori pozitív (n = 62)	p [#]
Triglicerid (mmol/l)	1,18 (0,93–1,71)	0,97 (0,70–1,65)	0,081
SLEDAI	6,0 (2–17)	4 (3–10)	0,245
Kortikoszteroid kezelés, (igen/nem)	34/21	39/23	0,904 [§]

A folytonos változókat mediánként (Q1-Q3 értékek), a kategorikus változókat gyakorisággként (százalék) jelenítjük meg. [#]: Mann-Whitney teszt; [§]: Chi² teszt. A vastagon szedett paraméterek statisztikailag szignifikáns értékek ($p < 0.05$).

4.3.2. A szérumban fetuin-A szint és a H. pylori státusz közötti korreláció SLE-ben szenvedő betegekben

Gyenge, de statisztikailag szignifikáns korreláció volt a H. pylori státusz és a fetuin-A szint között ($r = 0,203$, $p = 0,028$). A H. pylori negatív betegekkel összehasonlítva a H. pylori pozitív betegek szignifikánsan nagyobb hányadában magasabb fetuin-A koncentráció tartomány volt mérhető (15. táblázat). A szérumban fetuin-A szint és a H. pylori IgG szint azonban nem korrelált szignifikánsan sem az összes ($r = 0,141$, $p = 0,154$, $n = 117$), sem a H. pylori pozitív betegeket vizsgálva ($r = 0,104$, $p = 0,448$, $n = 62$).

15. táblázat. A H. pylori pozitív és negatív betegek száma a szérumban fetuin-A szint kvartiliseiben, (153) alapján

	Q1	Q2	Q3	Q4	Összesen
	0–435	436–510	511–568	569–	
H. pylori IgG negatív	19	13	14	9	55
H. pylori IgG pozitív	10	19	13	20	62
Összesen	29	32	27	29	117

$\chi^2 = 7,736$, $P = 0,052$; lineáris koefficiens = 4,867, Spearman korreláció: $r = 0,205$, $p = 0,027$

4.3.3. A fetuin-A koncentráció és a vizsgált betegek egyéb paramétereinek közötti összefüggés

Szignifikáns összefüggést figyeltünk meg szérumban fetuin-A szint és a vörösvértest süllyedéssel (ESR), a fehérvérsejtszámmal, a CRP-vel, az összes fehérje- és

albuminszinttel, a SLEDAI indexszel a diagnózis idején, de nem a 14. táblázatban felsorolt többi paraméterrel (16. táblázat).

16. táblázat. Egyszerű lineáris regressziós analízis a szérumban fetuin-A koncentráció és a vizsgált laboratóriumi paraméterek között, (153) alapján

Paraméter	Illesztett r^2	Standardizált β	p
Kor	-0,008	-0,026	0,780
BMI	-0,005	0,085	0,440
ESR	-0,123	-0,364	<0,001
Fehérvérsejt	0,111	-0,347	0,001
CRP	0,090	-0,300	0,002
Szérumban össz protein	0,122	0,349	0,001
Szérumban albumin	0,168	0,409	<0,001
C3	0,024	0,181	0,051
Anti-DNA	-0,002	0,086	0,369
Anti-C1q	-0,009	0,001	0,997
H. pylori állapot (pozitív/negatív)	0,049	0,239	0,010
SLEDAI	0,053	-0,278	0,010

A vastagon szedett paraméterek statisztikailag szignifikáns értékek ($p < 0,05$).

Ezt követően egy többszörös regressziós modellben elemeztük a fetuin-A szintek és az egyszerű lineáris regressziós elemzésben szignifikáns öt paraméter összefüggését (17. táblázat). A két paraméter közötti erős kolinearitás miatt ($r = 0,739$, $p < 0,001$) a szérumban albumint szerepeltettük a modellben az összfehérje helyett.

A többszörös regressziós modellben egyedül a szérumban albumin szint (és kis mértékben a fehérvérsejtszám), mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést a fetuin-A-val, a H. pylori státusz vagy a SLEDAI nem.

17. táblázat. Az egyszerű lineáris regressziós analízis során pozitív fetuin-A szint és paraméterek többszörös regressziós elemzése, (153) alapján

Prediktor	Standardizált β (95% CI)	p
ESR	-0,067 (-1,351-0,829)	0,634
Fehérvérsejt	-0,215 (-0,011-0,000)	0,058
CRP	-0,134 (-0,896-0,265)	0,281
Szérumban albumin	0,293 (0,421-7,526)	0,029
H. pylori állapot (pozitív/negatív)	0,163 (-11,937-74,057)	0,154
SLEDAI	0,026 (-3,075-3,881)	0,818

A vastagon szedett paraméterek statisztikailag szignifikáns értékek ($p < 0,05$).

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A szérumban a fetuin-A koncentráció és a PPAR polimorfizmusok (PPAR α intron 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12Ala, PPAR γ C161T) közötti összefüggés vizsgálata (1. vizsgálat)

Kutatásunkban azt elemeztük, hogy a PPAR α intron 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12Ala és PPAR γ C161T variánsok összefüggésben állnak-e a szérumban a fetuin-A szinttel posztinfarktusos és referencia betegek csoportjait összehasonlítva. Az általunk vizsgált polimorfizmusoknak ismert kardiovaszkuláris, illetve anyagcserehatásaik vannak. Vizsgálatunk résztvevőinek több olyan paramétere volt, amelyekről ismert, hogy hatással vannak a fetuin-A koncentrációra, mint például az életkor, a nem, a BMI, az inzulinrezisztencia jellemzői (cukorbetegség fennáll vagy sem, HOMA-IR) és az infarktus utáni állapot (23), ezért többféle regressziós modell alkalmazásával értékeltük ezen változók hatását.

Az általunk vizsgált PPAR α polimorfizmus (rs4253778) egy intron variáns. Az adott helyen a G (guanin) C-re (citozin) vagy T-re (timin) cserélődhet. Mivel ez egy intron, nem kerül lefordításra aminosavra, de szabályozó hatása lehet az exonok kifejeződésére. A PPAR γ Pro12Ala (rs1801282) egy ún. misszenz változat. A C>G vagy C>T csere a kodonban Pro (prolin) vagy Ser (szerin) aminosavat eredményez. A harmadik általunk vizsgált polimorfizmus, a PPAR γ C161T (rs3856806) egy ún. szinoním variáns, a C>T csere mindkét esetben His (hisztidin) aminosavat eredményez.

Számos megfigyelés utal a PPAR-variánsok és a fetuin-A szintézis közötti kapcsolat molekuláris alapjára. A PPAR α agonista fibrátok csökkentik a fetuin-A expresszióját (154). A PPAR γ agonista pioglitazon erősen gátolja a fetuin-A expresszióját (155). Mind a PPAR α , mind a PPAR γ felszabályozása a fetuin-A és az NF κ B csökkenését, valamint az AMPK kináz aktivitásának növekedését eredményezi. A palmitátról, amelynek oxidációját nagymértékben indukálja a PPAR α , kimutatták, hogy serkenti az NF κ B kötődését a fetuin-A promoterhez (156). Így a PPAR α kevésbé funkcionális változata végül fokozott fetuin-A expresszióhoz vezethet. A PPAR α -t lipidszenzornak nevezik: részt vesz a mikroszomális ω -oxidációban, valamint a mitokondriális és peroxisomális β -oxidációban, fokozza az energiefelhasználást és csökkenti a zsírraktározást (81).

Eredményeink arra utalnak, hogy a funkcionálisan csökkent értékű PPAR minor változat - mely misszensz mutációt tartalmaz - a zsírsavak β -oxidációjában is kevésbé aktív variánst jelenthet, amely hiperlipidémiával, és következményesen magasabb fetuin-A szinttel jár.

A fetuin-A termelése felnőttekben szinte teljes mértékben a májban történik (157), a PPAR α is döntően a májban expresszálódik. A fetuin-A-nak, mint endogén ligandnak a kötődése a szabad zsírsavakhoz, valamint a TLR-4 receptorokhoz, kapcsolatot teremt a patológiás anyagcsere-eltérések (hiperlipidémia, inzulinrezisztencia) és a szubklinikai gyulladás között (158). A fetuin-A „hiányzó láncszem” jellegét Stefan és Häring klinikai tanulmányai is alátámasztják (159). Megfigyeléseik szerint a szabad zsírsavak és a fetuin-A interakciója befolyásolja az inzulinérzékenységet: magas FFA szint mellett a fetuin-A szint negatív módon korrelált az inzulinérzékenységgel, de az FFA szint nem mutatott összefüggést az inzulinérzékenységgel alacsony fetuin-A szint mellett, viszont magas fetuin-A szint mellett szintén negatív módon korrelált.

A **PPAR α intron 7 C** minor variánsa csökkent aktivitással rendelkezik a fő variáns G-hez viszonyítva. A PPAR α intron 7 G/C (rs4253778) vonatkozásában ismert, hogy a CC genotípus 2,7-szeresére növeli a T2DM kockázatát (160), illetve a C haplotípus elősegíti a 2-es típusú diabétesz korai kialakulását (146). A fenofibrát kezelésre a GG allélt hordozó egyének erőteljesebben reagálnak (161). A C allél gyakoribb a posztinfarktusos betegek körében (162, 163). Doney és munkatársai azt találták, hogy a miokardialis infarktus kockázata magasabb a minor C allél jelenlétében (164). Ismert, hogy akut koronária szindróma után a C allél esetében a rehospitalizáció esélye 3x-os mértékű, a béta-blokkolóra kevésbé jól reagálnak a betegek (165). Az emelkedett fetuin-A koncentráció a zsírmáj markere, zsírmáj esetén a zsírsavak β -oxidációja csökkent mértékű (166).

Ennek a polimorfizmusnak sportélettani szerepe is feltételezhető. A C allél patológiás balkamra hipertrófiával járhat fizikai terhelést követően (167). A GG genotípus bizonyos sportágakban jobb teljesítménnyel párosulhat (168)(169). Anaerob terhelésnél viszont a C allél tűnik kedvezőbbnek (170, 171).

Saját eredményeink szerint a posztinfarktus állapot, mint a szubklinikai gyulladás egyik lehetséges végpontja és a PPAR α intron 7 C allél volt a szérum fetuin-A legerősebb meghatározója.

A **PPAR γ 2 Pro12Ala** (rs1801282) polimorfizmus vizsgálata során azt találták, hogy az Ala-hoz képest a Pro variáns metabolikusan hátrányos tulajdonságokkal bír (172). Saját vizsgálatunkban csak a Pro allélt találtuk a 25 kg/m² feletti BMI-vel rendelkező egyéneknél, és csak a normális BMI-vel rendelkező (BMI \leq 25 kg/m²) alanyoknál volt az Ala/Ala homozigóta változat. Ennek ellenére az elhízás még az Ala variánssal rendelkező egyéneknél is magasabb fetuin-A-szinttel járt, mint a normál BMI-vel rendelkezőké. A cukorbetegek fetuin-A szintje magasabb volt, a különbség szignifikáns a Pro/Pro major allél homozigótákban (704 ± 124 mg/l, n = 64 versus 673 ± 132 mg/l, n = 183, p = 0,020). A fetuin-A az inzulinreceptor tirozin-kináz természetes inhibitora, ezzel összefüggésben a Pro allél fokozott inzulinrezisztenciát jelezhet. Az Ala minor változatot gyakoribbnak találtuk a nem cukorbetegek körében ($68/251 = 27,1\%$), mint cukorbetegekben ($12/76 = 15,8\%$, p = 0,044).

Ez a megállapítás összhangban van Vergotinével, aki megfigyelte, hogy a Pro allél növeli az inzulinrezisztenciát, az IRS1Gly972-vel együtt (173). Ezzel szemben az Ala minor allél protektív hatásúnak tűnt bizonyos ázsiai populációkban (174, 175). A mi modellünkben azonban a fetuin-A szintek kapcsolata a BMI-vel és az infarktus utáni állapottal sokkal erősebb volt, mint az inzulinrezisztenciával (cukorbetegség fennállása vagy HOMA). A Pro allél magasabb fetuin-A-val társult a nem cukorbetegek csoportjában is, amit a diabétesz fennállás és a HOMA-IR közötti gyenge korreláció is tükröz. Tekintettel arra, hogy a fetuin-A növeli az inzulinrezisztenciát, gyenge kapcsolata a Pro alléllal hozzájárulhat ennek az allélnak a káros hatásaihoz.

A PPAR γ Pro12Ala esetében a Pro variáns jóval kevésbé kötődik a PPRE-hez, ezáltal a PPAR ligandok is kisebb mértékű választ váltanak ki (176). Az Ala allél hordozói nagyobb mértékű inzulinérzékenységet mutatnak, de ez csak bizonyos népcsoportok esetében mutatható ki (177). A DESIR vizsgálat(178) az Ala allél esetén alacsonyabb hiperglikémia kockázatot talált 6 éves utánkövetés alapján (178).

Saját vizsgálataink publikálása után megjelent újabb tudományos eredmények egyes populációkban továbbra is ellentmondásosak. Egy lengyel betegpopulációt vizsgálva a G allélt találták gyakoribbnak instabil anginában (179), ami a saját adatainkkal összevetve ellentétes eredmény. Jiao és munkatársai a kínai han népcsoportban kapcsolatot találtak az alvási apnoe és a CC genotípus között (180).

Vizsgálatunkban a **PPAR γ C161T** (rs3856806) variánsok szérumban a fetuin-A koncentrációra gyakorolt hatásának elemzése adta a legkevésbé konzisztens eredményeket. A posztinfarktusos betegek között 3 minor homozigóta (TT) volt, a referencia alanyok között azonban egy sem. Ez az eredmény összhangban van Qian és munkatársai megfigyelésével, akik azt találták, hogy a szívkoszorúér-betegség nem kapcsolódik a T-hordozó állapothoz, de ezeknél az egyéneknél nagyobb volt az akut koszorúér-szindróma kockázata (162). Wu és mtsai a T allél enyhe protektív hatását csak a kínaiakban találták, más populációkban nem (181). Szintén a kínai han populációt vizsgálva a PPAR γ C161T exon 6 polimorfizmus esetén egyértelmű kapcsolatot tudtak kimutatni az rs3856806 polimorfizmus és a CRP szint között (182).

A végbél karcinóma és bizonyos környezeti tényezők, étkezési szokások és a derék-csípő hányados összefüggését már korábban leírták (183). Saját vizsgálatunk után vált ismertté, hogy a PPAR γ C161T exon 6C>T polimorfizmus növeli a végbél karcinóma (184), illetve a sztrók kockázatát (185). Szintén a T allél a látásvesztés megnövekedett kockázatával jár 2-es típusú diabéteszben (186).

Tanulmányunknak megvannak a korlátai. Egyrészt a minta mérete nem elég nagy ahhoz, hogy összehasonlítható számú minor variáns elemzését lehetővé tegye. Másrészt betegcsoportjainkat nem illesztettük a környezeti tényezőkre, valamint a betegek által szedett gyógyszerekre és az étrendből származó telített és többszörösen telítetlen zsírokra. Ezek a tényezők azonban befolyásolhatják a PPAR aktivitást (187).

5.2. A szérumbetuin A koncentráció vizsgálata C1-inhibitor (C1-INH) hiánnyal járó hereditár angioödémában (2. vizsgálat)

A C1q-nak és a HMWK-nek alapvető szerepe van a C1-INH-HAE-ban szenvedő betegek angioödémás rohamainak kialakulásában, amelyben az akutfázis reakció is megindulhat. A korábban említett szerkezeti hasonlóságok, valamint a fetuin-A negatív akutfázis-fehérje tulajdonsága miatt érdekesnek tűnt a fetuin-A, valamint más gyulladásozó markerek, így a CRP, a TNF α szérumban koncentrációjának meghatározása a C1-INH-HAE-s betegekben, összehasonlítva a rohammentes állapotot és a rohamok alatt mért szintekkel.

Legjobb tudomásunk és a fellelhető irodalmi adatok szerint a szérumbetuin-A szintet és változását hereditár C1-INH hiányos angioödémában szenvedő betegekben korábban még nem vizsgálták. Az egészséges kontrollokhoz képest megfigyelt csökkenés a tünetmentes időszakban nem magyarázható a molekula akutfázis-fehérje tulajdonságával (44, 45), mivel nem járt együtt a CRP és a TNF α emelkedésével. A vizsgált betegeknek nem volt dokumentált fertőzésük a rohamok idején. A fetuin-A koncentráció egy vizsgált csoportban sem korrelált sem a CRP, sem a TNF α szinttel, ami arra enged következtetni, hogy a fetuin-A szint változása ebben a betegségben független az akutfázis-reakciótól.

Ezen túlmenően, a tünetmentes C1-INH-HAE betegek TNF α szintje az egészséges kontrollokéhoz képest is alacsonyabb volt. Ez az eltérés megegyezik külföldi és hazai (Veszeli, Farkas és mtsai) vizsgálatok eredményeivel (188, 189). Demirtürk és mtsai ezt csak az I. típusú C1-INH-HAE-ban figyelték meg (188).

Elméletben a danazol kezelés is okozhat TNF α csökkenést, ahogy ezt endometriózisban mind *in vitro*, mind *in vivo* körülmények között megfigyelték (190, 191). A C1-INH-HAE-ás betegek danazol kezelése kapcsán ezt még nem írták le.

A fetuin-A gátolja a neutrofil granulocytákból történő szuperoxid felszabadulást (192) és nélkülözhetetlen a sperminnek a makrofágokból történő TNF α kiáramlást gátló hatásához is (78). A fetuin-A specifikusan és hathatósan gátolja a karragén (tengeri hínárfajta) kiváltotta ödéma képződését (50). Ezzel egybehangzóan a fetuin-A-nak védő szerepe van a kísérletes agyi ischaemia káros hatásaival szemben (49). Ez részben a helyi TNF α

termelés csökkentésével, a penumbra és az agyi infarktus területének megkisebbitésével (az agyödémával összefüggésben) jön létre. Emellett, ahogy már korábban említettük, a késői fázisú proinflammatorikus citokin HMGB1 fehérje, mely az ischaemiás szövetekből szabadul fel, 2-3-szorosára emeli a fetuin-A szintet (49). A TNF α -val és az IL-1 β -val együtt a HMGB1 is fokozza a vaszkuláris permeabilitást (193, 194). A fetuin-A ugyanezzel a mechanizmussal fejt ki védő hatását kísérletes endotoxin sokkban is (48).

A C1-INH-HAE-ás rohamok legfőbb jellemzője a kontakt-kinin rendszer aktiválódása. A szérumban a fetuin-A szint rohamok alatti emelkedésének másik magyarázatát adhatják a kontakt-kinin rendszer elemei és a fetuin-A között tett megfigyelések. A BR1 bradikinin receptorra géntünetes egerek fetuin-A szintje kisebb, mint a vad típusúaké (195). Sőt, ezeknek az egereknek csökkent az inzulinrezisztenciájuk, védettek a magas zsírtartalmú étrenddel indukált nem-alkoholos zsírmáj (NAFLD) kialakulásával szemben. A fetuin-A hozzájárul mind az inzulinrezisztencia, mind a NAFLD kialakulásához (166). Ezek alapján nem kizárható, hogy a kontakt-kinin rendszer aktiválódása a fetuin-A termelés fokozását, felregulálódását eredményezi.

Ezek a megfigyelések azt sejtetik, hogy a fetuin-A-nak védő, az ödémaképződést gátló szerepe lehet C1-INH-HAE-ban. A fetuin-A szint emelkedésének a károsodott endothel általi fokozott szintézis is oka lehet. Ennek az ellenregulációs mechanizmusnak a biológiai szerepe az endotheliális barrier védelme, ahogy azt állatkísérletekben bizonyították (49, 50).

A szakirodalomból ismert vizsgálatokkal egybehangzóan a rohamok alatt mi is emelkedett D-dimer szintet mértünk. A koagulációs és fibrinolitikus rendszer aktiválódik a C1-INH-HAE rohamok során, illetve tünetmentes állapotban is magasabb mértékű a prokoaguláns és fibrinolitikus aktivitás az egészséges kontroll egyénekhez képest. A D-dimer kinetikája nagyon jól korrelált az ödémás tünetekkel. Mindezek ellenére a C1-INH-HAE-ban szenvedő betegek esetében nem írtak le fokozott trombózisra való hajlamot (196-198).

A CRP nem változott jelentősen a vizsgált betegekben. Ez a megfigyelés egybevág Oshawa és mtsai. észlelésével, akik fehérvérsejtszám emelkedéssel járó hasi roham esetén is normális CRP-t találtak (199). Mások még rohammentes állapotban is emelkedett CRP-

t mérték, mely hasi roham esetén tovább emelkedett (200). Feltételezték, hogy ez a bakteriális LPS transzlokációjával van összefüggésben, de nem tartották kizártnak az ödémaképződés CRP-t emelő hatását sem. A C1-INH-HAE-ban szenvedő betegek egy másik csoportját (n = 26) vizsgálva Veszei és mtsai szintén emelkedett CRP-t találtak a tünetmentes időszakban, amely a rohamok alatt a neutrofil aktivációval párhuzamosan tovább emelkedett (189).

A vérvétel idejének különbözősége szintén befolyásolhatja a CRP szinttel kapcsolatos eltérő eredményeket. Hofman és munkatársai azt találták, hogy a CRP emelkedés a roham kezdeti (kevesebb, mint 5 órától 1 napig tartó) szakaszára jellemző, a későbbi (7-22 napos) periódussal összehasonlítva (200). Ezek ellentmondanak a mi eredményeinknek, ugyanis mi az ödéma megjelenését követő 6 órán belül vettük le a vért. Az ellentmondás magyarázatául szolgálhat, hogy mivel az angioödémás rohamokat számos tényező provokálhatja, melyek közül egyesekhez társulhat az akutfázis-reakció, másokhoz nem; a kis számú betegeink esetében nem vizsgáltuk egyenként a rohamot kiváltó tényezőket.

Az esetkontrollos tervezés és a kis elemszám vizsgálataink korlátját jelenti.

5.3. A szérum fetuin-A szint és a *Helicobacter pylori* fertőzés utáni állapot kapcsolatának vizsgálata SLE-ben szenvedő betegekben (3. vizsgálat)

Az irodalomban viszonylag kevés adat áll rendelkezésre az SLE-ben szenvedő betegek fetuin-A szintjére vonatkozóan. Munkacsoportunk 1990-ben felvetette a fetuin-A szint meghatározásának klinikai jelentőségét SLE-s betegek esetében (110).

Abdel-Wahab és munkatársai összehasonlították a szérum kreatinin, a lipid profil, a nagy érzékenységgű CRP, kalcium, foszfát, a kalcifikáció kockázati index és az SLEDAI értékeket az SLE-s, a lupus nephritises SLE-s és az egészséges kontrollok között (201). Az SLE-ben szenvedő betegek mindkét csoportjában szignifikánsan alacsonyabb fetuin-A szintet találtak. Atta és munkatársai ugyancsak alacsonyabb fetuin-A szintet mértek SLE-s betegekben, a fetuin-A szint inverz módon korrelált a carotis media intima vastagsággal (51).

Az SLE és a *H. pylori* fertőzés kapcsolatát már többen vizsgálták korábban. A *H. pylori* más fertőzésekhez hasonlóan trigger szerepet tölthet be az SLE-ben (136, 202). Wu és mtsai szerint a *H. pylori* fertőzés jelentősen megnöveli az SLE kialakulásának kockázatát (illesztett kockázati ráta: 1,58; 95% CI: 1,08–2,30) (203). Zádori és munkatársainak közelmúltban megjelent közleménye szintén felveti a krónikus gasztritisz és a poliszisztémás autoimmun betegségekhez köthető autoimmun antitestek (ASCA, ANCA) kapcsolatát (204). Ezen túlmenően arra vonatkozóan is történtek vizsgálatok, hogy a *H. pylori* korai eradikációjával csökkenthető-e az SLE kialakulásának kockázata (205).

Legjobb tudomásunk szerint vizsgálatunk azonban egyedülálló abban a tekintetben, hogy még nem vizsgálták korábban az SLE-ben szenvedő betegek körében a szérum fetuin-A szintet a *H. pylori* fertőzöttség vonatkozásában.

A szérum fetuin-A koncentráció szignifikánsan különbözött a múltban *H. pylori* fertőzésben szenvedő és a *H. pylori* negatív betegek között, azonban a fetuin-A és a *H. pylori* ellenes IgG-szint között nem lehetett szignifikáns korrelációt kimutatni az SLE-ben szenvedő betegek körében. Két korábbi keresztmetszeti vizsgálatban ellentmondó eredményekről számoltak be a fetuin-A szint és az aktív *H. pylori* fertőzés vonatkozásában (137, 138). A csökkenés a fehérje negatív akutfázis jellegének

tulajdonítható. A szérumban a fetuin-A szintjének emelkedését nem molekuláris mechanizmusokkal magyarázták, hanem a molekula metabolikus hatásaival kapcsolatos klinikai megfigyelésekre (fokozott inzulinrezisztencia és NAFLD előfordulása) utaltak (131, 206, 207). Emellett, ahogy korábban részleteztük, a fetuin-A akut gyulladáscsökkentő hatása is jól ismert (208). Polyzos et al. szerint ezek a fent említett, a fetuin-A csökkenéséről és emelkedéséről beszámoló tanulmányok azonban jelentősen eltértek egymástól a betegek toborzása (életkor, BMI) és a *H. pylori* diagnosztizálására használt módszerek tekintetében (209). Ezen túlmenően, a fetuin-A szint négy nagyságrenddel különbözött egymástól a két (Manolakis, Kebapcilar) vizsgálatban.

Tanulmányunkban nem az akut *H. pylori* fertőzést, hanem a *H. pylori* fertőzés utáni állapotnak a fetuin-A szérumszintjére gyakorolt lehetséges hosszú távú hatását vizsgáltuk. A szerológiai vizsgálat (IgG-szint) diagnosztikus értéke a beteg posztinfekciós állapotának kimutatása, nem alkalmas az aktív fertőzés kimutatására. Bár az egyváltozós regressziós analízis során a fetuin-A szint számos paraméterrel korrelált, a többváltozós modellben csak az albuminnal való összefüggést találtuk szignifikánsnak, hasonlóan a májcirrhotikus betegekben (75). Bár – az alkoholos májcirrhotissal ellentétben – egyik SLE-ben szenvedő betegünknek sem volt májelégtelensége, feltételezzük, hogy mindkét paraméter a máj fehérjeszintetizáló képességének indikátora. A pozitív akutfázisú CRP fehérje szignifikáns regressziójának hiánya is ezt az elképzelést támasztja alá.

Vizsgálatunkban különös figyelmet fordítottunk az SLE-nek a fetuin-A szintre gyakorolt hatásának elemzésére. Úgy tűnik, hogy az általunk vizsgált betegekben az SLE aktivitási paraméterei nem befolyásolták lényegesen a fetuin-A szintet. Az SLE aktivitási paraméterek közül csak a diagnózis idején meghatározott SLEDAI (de nem az anti-DNS, C3, anti-C1q) gyengén jelezte előre a fetuin-A szintet a regressziós analízis alapján, míg a SLEDAI nem különbözött a *H. pylori* pozitív és negatív betegek között. A kortikoszteroid kezelésnek sem volt hatása a fetuin-A szintjére, bár megfigyelték, hogy a dexametazon növeli a fetuin-A expresszióját patkányokban (210).

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1. A szérum fetuin-A koncentráció és a PPAR polimorfizmusok (PPAR α intron 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12Ala, PPAR γ C161T) közötti összefüggés vizsgálata (1. vizsgálat)

Megállapítottuk, hogy a PPAR α intron 7 G2467C polimorfizmus esetében a C allél magasabb fetuin-A szinttel jár együtt, mint a non-C allél. A fetuin-A szintet erősen meghatározza a posztinfarktus állapot, és kifejezett mértékben a PPAR α intron 7 G/C polimorfizmusa is. Bár a C allél nem volt gyakoribb posztinfarktusos betegeink körében, a magasabb fetuin-A koncentráció náluk is káros hatással lehet az anyagcsereállapotra.

A PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizmus Pro allélja szintén magasabb fetuin-A szinttel társul, de ez a kapcsolat nem független a BMI-től és az infarktus utáni állapotól.

Nem találtunk markáns összefüggést a PPAR γ C161T genotípusok és allélok között sem a posztinfarktusos betegeknél, sem a referenciacsoportban, és nem elhízott, nem cukorbeteg egyének elemzése során sem. Ez arra utal, hogy az általunk vizsgált három PPAR polimorfizmus közül a C161T-nek van a leggyengébb kapcsolata a fetuin-A szinttel. Mivel a PPAR γ főként a zsírszövetben expresszálódik, kapcsolata a májban szekretálódó fetuin-A szintjével várhatóan kevésbé szoros, mint a PPAR α tekintetében.

Eredményeink viszonylag szoros összefüggést mutatnak a PPAR α intron 7 G/C és PPAR γ 2 Pro12Ala variánsai és a szérum fetuin-A koncentrációja között, ami magasabb szintet tükröz az előbbi C allélja és az utóbbi Pro allélje jelenlétében. Ezeket az összefüggéseket elfedi az elhízás és/vagy a cukorbetegség.

Nagyobb léptékű vizsgálatokra van szükség a PPAR polimorfizmusok biológiai és klinikai jelentőségének további meghatározásához a fetuin-A szint vonatkozásában.

6.2. A szérum fetuin-A koncentráció vizsgálata C1-inhibitor (C1-INH) hiánnyal járó hereditár angioödémában (2. vizsgálat)

C1-INH-HAE-ban szenvedő betegeknél alacsonyabb plazma fetuin-A koncentrációt találtunk, mint az egészségesekben, ugyanakkor roham alatt a fetuin-A szint emelkedése

új megfigyelés volt. A jelenség magyarázata a molekula gyulladásgátló hatása lehet, melyet számos megfigyelés bizonyít.

6.3. A szérumbetuin-A szint és a *Helicobacter pylori* fertőzés utáni állapot kapcsolatának vizsgálata SLE-ben szenvedő betegekben (3. vizsgálat)

A szérumbetuin-A koncentráció szignifikánsan különbözött a múltban *H. pylori* fertőzésen átesett és a *H. pylori* negatív betegek között.

Keresztmetszeti vizsgálatunkban azonban nem tudtuk megerősíteni, hogy a *H. pylori* posztinfekciós állapot önmagában meghatározná a szérumbetuin-A koncentrációját SLE-ben szenvedő betegek körében. Az SLE aktivitási paraméterei nem befolyásolták jelentősen a szérumbetuin-A szintet.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az 1944-ben felfedezett fetuin-A szerepét és jelentőségét még ma sem ismerjük teljeskörűen. Számos ponton csökkenti a gyulladást: gátolja a makrofágok aktivációját, a limfocita blasztos transzformációt és a késői proinflammatorikus citokinek felszabadulását. Az inzulinreceptor gátlásával hozzájárul az inzulinrezisztencia kialakulásához. A szabad zsírsavakhoz és a Toll-like receptor 4 (TLR4) receptorokhoz egyaránt kötődik, ezáltal összekötő kapcsot képez az elhízás és hozzá társuló gyulladásos folyamatok között. Az elhízott egyéneknél mérhető emelkedett szérumban fetuin-A-szint 2-es típusú cukorbetegséggel társul. Az alacsony szérumban fetuin-A szint magasabb kardiovaszkuláris kockázattal, illetve ST elevációval járó miokardiális infarktus után rosszabb prognózissal társul.

Saját vizsgálatainkban elemeztük a szérumban fetuin-A koncentrációját az infarktust túlélő betegek körében a peroxisóma proliferátor aktivált receptorok három polimorfizmusának vonatkozásában (PPAR α intron 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12Ala, PPAR γ C161T) (1. vizsgálat). Lehetséges immunmoduláns szerepére tekintettel meghatároztuk szintjét a C1-inhibitor (C1-INH) hiánnyal járó hereditár angioödémában rohammentes időszakban és roham alatt (2. vizsgálat), illetve SLE-ben szenvedő betegek körében a H. pylori fertőzés utáni állapottal összefüggésben (3. vizsgálat).

Eredményeink szerint a PPAR α intron 7 G2467C polimorfizmus C allélja szignifikánsan magasabb szérumban fetuin-A szinttel jár együtt, mint a non-C allél. A fetuin-A szintet erősen meghatározza a posztinfarktus állapot, és kifejezett mértékben a PPAR α intron 7 G/C polimorfizmusa is. A PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizmus Pro allélja szintén magasabb fetuin-A szinttel társul, de ez a kapcsolat nem független a BMI-től és a posztinfarktus státuszától. A PPAR γ C161T polimorfizmus és a fetuin-A koncentráció között nincs lényeges kapcsolat. A C1-INH-HAE-ban a plazma fetuin-A szint az angioödémás rohamok alatt megemelkedik. SLE-ben szenvedő betegekben a szérumban fetuin-A koncentráció szignifikánsan különbözött a H. pylori fertőzésen átesett és a H. pylori negatív betegek között, de ez a különbség nem a posztinfekciós státuszából adódik. Betegeink esetében az SLE aktivitási paraméterei nem befolyásolták jelentősen a fetuin-A szintet.

8. SUMMARY

The role and significance of fetuin-A, which was discovered in 1944, is still not fully understood. It reduces inflammation at several points: it inhibits macrophage activation and lymphocyte blast transformation and the release of late proinflammatory cytokines. By inhibiting the insulin receptor, it contributes to the development of insulin resistance. It binds to both free fatty acids and Toll-like receptor 4 (TLR4), thereby forming a link between obesity and the associated inflammatory processes. In obese individuals elevated serum fetuin-A levels are associated with type 2 diabetes. Low serum fetuin-A level is associated with higher cardiovascular risk and worse prognosis after ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

In our studies we analyzed the serum fetuin-A concentration among patients who survived a myocardial infarct in relation to three polymorphisms of the peroxisome proliferator activated receptors (PPAR α intron 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12Ala, PPAR γ C161T) (Study 1). In view of its possible immunomodulant role, we determined its level in hereditary angioedema with C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in the symptom-free period and during attacks (Study 2), and among SLE patients in connection with the *H. pylori* infection status (Study 3).

According to our results, the C allele of the PPAR α intron 7 G2467C polymorphism is associated with a significantly higher serum fetuin-A level than the non-C allele. The fetuin-A level is strongly determined by the post-infarction state and to a pronounced extent by the PPAR α intron 7 G/C polymorphism. The Pro allele of the PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism is also associated with higher fetuin-A levels but this relationship is not independent of BMI and post-infarction status. There is no significant relationship between the PPAR γ C161T polymorphism and fetuin-A concentration. In C1-INH-HAE, plasma fetuin-A levels were elevated during angioedema attacks. In case of SLE patients, *H. pylori* positive patients had higher serum fetuin-A concentration than negative ones but this difference was not due to post-infection status. In our patient cohort, the activity parameters of SLE did not significantly influence the fetuin-A level.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Pedersen KO. (1944) Fetuin, a New Globulin Isolated from Serum. *Nature*, 154: 575-575.
2. Heremans JF. In: *Les Globulines Sériques du Système Gamma*. Arscia, Bruxelles and Masson, Paris, 1960: 103-105.
3. Schmid K, Bürgi W. (1961) Preparation and properties of the human plasma Ba-alpha2-glycoproteins. *Biochim Biophys Acta*, 47: 440-453.
4. Schultze HE, Heide K, Haupt H. (1962) Charakterisierung eines niedermolekularen α 2-Mukoids aus Humanserum. *Naturwissenschaft*, 49: 15.
5. Schultze HE, Heremans JF. α 2HS-glycoprotein. In: *Molecular Biology of Human Proteins Vol. Vol. 1*. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1966: 237-317.
6. Olivier E, Soury E, Ruminy P, Husson A, Parmentier F, Daveau M, Salier JP. (2000) Fetuin-B, a second member of the fetuin family in mammals. *Biochem J*, 350: 589-597.
7. Rudloff S, Jahnen-Dechent W, Huynh-Do U. (2022) Tissue chaperoning-the expanded functions of fetuin-A beyond inhibition of systemic calcification. *Pflugers Arch*, 474: 949-962.
8. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schafer C, Ketteler M. (2011) Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res*, 108: 1494-1509.
9. Ochieng J, Chaudhuri G. (2010) Cystatin superfamily. *J Health Care Poor Underserved*, 21: 51-70.
10. Kordis D, Turk V. (2009) Phylogenomic analysis of the cystatin superfamily in eukaryotes and prokaryotes. *BMC Evol Biol*, 9: 266.

11. Kellermann J, Haupt H, Auerswald EA, Müller-Ester W. (1989) The arrangement of disulfide loops in human alpha 2-HS glycoprotein. Similarity to the disulfide bridge structures of cystatins and kininogens. *J Biol Chem*, 264: 14121-14128.
12. Häusler M, Schafer C, Osterwinter C, Jahnen-Dechent W. (2009) The physiologic development of fetuin-A serum concentrations in children. *Pediatr Res*, 66: 660-664.
13. Dziegielewska KM, Mollgard K, Reynolds ML, Saunders NR. (1987) A fetuin-related glycoprotein (alpha 2HS) in human embryonic and fetal development. *Cell Tissue Res*, 248: 33-41.
14. Dziegielewska KM, Matthews N, Saunders NR, Wilkinson G. (1993) Alpha 2HS-glycoprotein is expressed at high concentration in human fetal plasma and cerebrospinal fluid. *Fetal Diagn Ther*, 8: 22-27.
15. Chatterjee P, Seal S, Mukherjee S, Kundu R, Mukherjee S, Ray S, Mukhopadhyay S, Majumdar SS, Bhattacharya S. (2013) Adipocyte fetuin-A contributes to macrophage migration into adipose tissue and polarization of macrophages. *J Biol Chem*, 288: 28324-28330.
16. Putnam FW. *The Plasma Proteins : Structure, Function, and Genetic Control*. Elsevier Science, Burlington, 1975.
17. GeneCards. AHSB Gene - Alpha 2-HS Glycoprotein. GeneCards.
18. ProteomicsDB. Alpha-2-HS-glycoprotein (P02765). 2022.
19. Mori K, Emoto M, Inaba M. (2011) Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 5: 124-146.
20. Ohnishi T, Nakamura O, Arakaki N, Miyazaki H, Daikuhara Y. (1994) Effects of cytokines and growth factors on phosphorylated fetuin biosynthesis by adult rat hepatocytes in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun*, 200: 598-605.

21. Bourebaba L, Marycz K. (2019) Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *J Clin Med*, 8.
22. Ohnishi T, Nakamura O, Arakaki N, Daikuhara Y. (1997) Effect of phosphorylated rat fetuin on the growth of hepatocytes in primary culture in the presence of human hepatocyte-growth factor. Evidence that phosphorylated fetuin is a natural modulator of hepatocyte-growth factor. *Eur J Biochem*, 243: 753-761.
23. Voros K, Graf L, Jr., Prohaszka Z, Graf L, Szenthe P, Kaszas E, Borocz Z, Cseh K, Kalabay L. (2011) Serum fetuin-A in metabolic and inflammatory pathways in patients with myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*, 41: 703-709.
24. Sindhu S, Akhter N, Shenouda S, Wilson A, Ahmad R. (2016) Plasma fetuin-A/alpha2-HS-glycoprotein correlates negatively with inflammatory cytokines, chemokines and activation biomarkers in individuals with type-2 diabetes. *BMC Immunol*, 17: 33.
25. Chekol Abebe E, Tilahun Muche Z, Behaile TMA, Mengie Ayele T, Mekonnen Agidew M, Teshome Azezew M, Abebe Zewde E, Asmamaw Dejenie T, Asmamaw Mengstie M. (2022) The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: A review. *Front Cell Dev Biol*, 10: 945287.
26. Medicine NLo. AHSG alpha 2-HS glycoprotein [Homo sapiens (human)]. Vol. 2022.
27. Goustin AS, Abou-Samra AB. (2011) The "thrifty" gene encoding Ahsg/Fetuin-A meets the insulin receptor: Insights into the mechanism of insulin resistance. *Cell Signal*, 23: 980-990.
28. Gejyo F, Chang JL, Burgi W, Schmid K, Offner GD, Troxler RF, Van Halbeek H, Dorland L, Gerwig GJ, Vliegenthart JF. (1983) Characterization of the B-chain of human plasma alpha 2HS-glycoprotein. The complete amino acid sequence and primary structure of its heteroglycan. *J Biol Chem*, 258: 4966-4971.

29. Elzanowski A, Barker WC, Hunt LT, Seibel-Ross E. (1988) Cystatin domains in alpha-2-HS-glycoprotein and fetuin. *FEBS Letters*, 227: 167-170.
30. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum HC, Dennis JW. (1996) Fetuin/alpha 2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J Biol Chem*, 271: 12755-12761.
31. Lee CC, Bowman BH, Yang FM. (1987) Human alpha 2-HS-glycoprotein: the A and B chains with a connecting sequence are encoded by a single mRNA transcript. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84: 4403-4407.
32. Haglund AC, Ek B, Ek P. (2001) Phosphorylation of human plasma alpha(2)-Heremans-Schmid glycoprotein (human fetuin) in vivo. *Biochem J*, 357: 437-445.
33. Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, Pages G, Le Cam G, Rossi B, Le Cam A. (1989) Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell*, 58: 631-640.
34. Rudloff S, Janot M, Rodriguez S, Dessalle K, Jahnen-Dechent W, Huynh-Do U. (2021) Fetuin-A is a HIF target that safeguards tissue integrity during hypoxic stress. *Nat Commun*, 12: 549.
35. Ricken F, Can AD, Graber S, Hausler M, Jahnen-Dechent W. (2022) Post-translational modifications glycosylation and phosphorylation of the major hepatic plasma protein fetuin-A are associated with CNS inflammation in children. *PLoS One*, 17: e0268592.
36. Srinivas PR, Wagner AS, Reddy LV, Deutsch DD, Leon MA, Goustin AS, Grunberger G. (1993) Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol*, 7: 1445-1455.
37. Malin SK, Mulya A, Fealy CE, Haus JM, Pagadala MR, Scelsi AR, Huang H, Flask CA, McCullough AJ, Kirwan JP. (2013) Fetuin-A is linked to improved glucose tolerance after short-term exercise training in nonalcoholic fatty liver disease. *J Appl Physiol* (1985), 115: 988-994.

38. Das S, Chattopadhyay D, Chatterjee SK, Mondal SA, Majumdar SS, Mukhopadhyay S, Saha N, Velayutham R, Bhattacharya S, Mukherjee S. (2021) Increase in PPAR γ inhibitory phosphorylation by Fetuin-A through the activation of Ras-MEK-ERK pathway causes insulin resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1867: 166050.
39. Chattopadhyay M, Mukherjee S, Chatterjee SK, Chattopadhyay D, Das S, Majumdar SS, Mukhopadhyay S, Mukherjee S, Bhattacharya S. (2018) Impairment of energy sensors, SIRT1 and AMPK, in lipid induced inflamed adipocyte is regulated by Fetuin A. *Cell Signal*, 42: 67-76.
40. Shen X, Yang L, Yan S, Zheng H, Liang L, Cai X, Liao M. (2015) Fetuin A promotes lipotoxicity in beta cells through the TLR4 signaling pathway and the role of pioglitazone in anti-lipotoxicity. *Mol Cell Endocrinol*, 412: 1-11.
41. Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, Haring HU, Stefan N. (2008) Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One*, 3: e1765.
42. Pasch A, Farese S, Graber S, Wald J, Richter W, Floege J, Jahnke-Dechent W. (2012) Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*, 23: 1744-1752.
43. de Haan A, Ahmadizar F, van der Most PJ, Thio CHL, Kamali Z, Ani A, Ghanbari M, Chaker L, van Meurs J, Ikram MK, van Goor H, Bakker SJL, van der Harst P, Snieder H, Kavousi M, Pasch A, Eijgelsheim M, de Borst MH. (2021) Genetic Determinants of Serum Calcification Propensity and Cardiovascular Outcomes in the General Population. *Front Cardiovasc Med*, 8: 809717.
44. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. (1979) Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest*, 64: 1118-1129.

45. Daveau M, Christian D, Julien N, Hiron M, Arnaud P, Lebreton JP. (1988) The synthesis of human alpha-2-HS glycoprotein is down-regulated by cytokines in hepatoma HepG2 cells. *FEBS Letters*, 241: 191-194.
46. Nair S, Nisha KJ. (2022) Evaluation of the effect of scaling and root planing on salivary and serum fetuin-A levels in patients with Stages II and III periodontitis. *J Periodontol*, 93: 177-186.
47. Karadeniz H, Guler AA, Koca G, Salman RB, Satis H, Atas N, Babaoglu H, Pasaoglu H, Kucuk H, Tufan A, Ozturk MA, Goker B, Haznedaroglu S. (2022) Serum levels of fetuin-A as a novel biomarker for disease activity in patients with Takayasu arteritis and granulomatous polyangiitis. *Clin Rheumatol*, 41: 1169-1176.
48. Li W, Zhu S, Li J, Huang Y, Zhou R, Fan X, Yang H, Gong X, Eissa NT, Jahnen-Dechent W, Wang P, Tracey KJ, Sama AE, Wang H. (2011) A hepatic protein, fetuin-A, occupies a protective role in lethal systemic inflammation. *PLoS One*, 6: e16945.
49. Wang H, Li W, Zhu S, Li J, D'Amore J, Ward MF, Yang H, Wu R, Jahnen-Dechent W, Tracey KJ, Wang P, Sama AE. (2010) Peripheral administration of fetuin-A attenuates early cerebral ischemic injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 30: 493-504.
50. Ombrellino M, Wang HC, Yang H, Zhang MH, Vishnubhakat J, Frazier A, Scher LA, Friedman SG, Tracey KJ. (2001) Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan. *Shock*, 15: 181-185.
51. Atta DS, Emera A, Ghoneim RS, Elnaggar AM. (2022) Serum level of fetuin-A in systemic lupus erythematosus patients: association with atherosclerosis and disease activity. *Clin Rheumatol*, 41: 453-461.
52. Birukov A, Polemiti E, Jager S, Stefan N, Schulze MB. (2022) Fetuin-A and risk of diabetes-related vascular complications: a prospective study. *Cardiovasc Diabetol*, 21: 6.
53. Mukhuty A, Fouzder C, Kundu R. (2022) Fetuin-A excess expression amplifies lipid induced apoptosis and beta-cell damage. *J Cell Physiol*, 237: 532-550.

54. Gerst F, Kemter E, Lorza-Gil E, Kaiser G, Fritz AK, Nano R, Piemonti L, Gauder M, Dahl A, Nadalin S, Konigsrainer A, Fend F, Birkenfeld AL, Wagner R, Heni M, Stefan N, Wolf E, Haring HU, Ullrich S. (2021) The hepatokine fetuin-A disrupts functional maturation of pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 64: 1358-1374.
55. Selvaraju V, Babu JR, Geetha T. (2022) Multiplexed measurements of salivary fetuin-A, insulin, and adiponectin as potential non-invasive biomarkers in childhood obesity. *Cytokine*, 153: 155843.
56. Zhou Z, Chen H, Sun M, Jin H, Ju H. (2022) Fetuin-A to adiponectin ratio is an independent indicator of subclinical atherosclerosis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 36: 108102.
57. Liu C, Liu H, Xie T. (2022) Impact of Fetuin-A, Lp(a), matrix gla protein and macrophage density on calcific aortic valve disease: a clinical study. *Lipids Health Dis*, 21: 14.
58. Cakir H, Kanat S, Cakir H, Tenekecioglu E. (2022) Lower Serum Fetuin-A Levels are Associated with a Higher Ten-Year Mortality Risk in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*, 118: 14-21.
59. Jung CH, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Jung SH, Mok JO. (2013) Associations of serum fetuin-A levels with insulin resistance and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, 10: 459-467.
60. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. (2013) Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS One*, 8: e60904.
61. Pateinakis P, Papagianni A, Douma S, Efstratiadis G, Memmos D. (2013) Associations of fetuin-A and osteoprotegerin with arterial stiffness and early atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrol*, 14: 122.
62. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Casuccio A, Bivona G, Bellia C, Barreca L, Serio A, D'Aguzzo G, Ciaccio M, Licata G, Pinto A. (2010) Fetuin-A and CD40 L plasma levels in acute ischemic stroke: differences in relation to TOAST subtype and correlation with clinical and laboratory variables. *Atherosclerosis*, 208: 290-296.

63. Dervisoglu E, Kir HM, Kalender B, Caglayan C, Eraldemir C. (2008) Serum fetuin--a concentrations are inversely related to cytokine concentrations in patients with chronic renal failure. *Cytokine*, 44: 323-327.
64. Kalabay L, Nemesanszky E, Csepregi A, Pusztay M, David K, Horvath G, Ibranyi E, Telegdy L, Par A, Biro A, Fekete B, Gervain J, Horanyi M, Ribiczey P, Csondes M, Kleiber M, Walentin S, Prohaszka Z, Fust G. (2004) Paradoxical alteration of acute-phase protein levels in patients with chronic hepatitis C treated with IFN-alpha2b. *Int Immunol*, 16: 51-54.
65. Goustin AS, Derar N, Abou-Samra AB. (2013) Ahsg-fetuin blocks the metabolic arm of insulin action through its interaction with the 95-kD beta-subunit of the insulin receptor. *Cell Signal*, 25: 981-988.
66. Sun Q, Cornelis MC, Manson JE, Hu FB. (2013) Plasma levels of fetuin-A and hepatic enzymes and risk of type 2 diabetes in women in the U.S. *Diabetes*, 62: 49-55.
67. Ix JH, Wassel CL, Chertow GM, Koster A, Johnson KC, Tylavsky FA, Cauley JA, Cummings SR, Harris TB, Shlipak MG. (2009) Fetuin-A and change in body composition in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 4492-4498.
68. Ix JH, Wassel CL, Chertow GM, Koster A, Johnson KC, Tylavsky FA, Cauley JA, Cummings SR, Harris TB, Shlipak MG, Health A, Body Composition S. (2009) Fetuin-A and change in body composition in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 4492-4498.
69. Ou HY, Wu HT, Hung HC, Yang YC, Wu JS, Chang CJ. (2012) Endoplasmic reticulum stress induces the expression of fetuin-A to develop insulin resistance. *Endocrinology*, 153: 2974-2984.
70. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Berger K, Joost HG, Haring HU, Boeing H, Fritsche A. (2008) Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation*, 118: 2555-2562.

71. Lim P, Collet JP, Moutereau S, Guigui N, Mitchell-Heggs L, Loric S, Bernard M, Benhamed S, Montalescot G, Rande JL, Gueret P. (2007) Fetuin-A is an independent predictor of death after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem*, 53: 1835-1840.
72. Nangami GN, Watson K, Parker-Johnson K, Okereke KO, Sakwe A, Thompson P, Frimpong N, Ochieng J. (2013) Fetuin-A (alpha2HS-glycoprotein) is a serum chemo-attractant that also promotes invasion of tumor cells through Matrigel. *Biochem Biophys Res Commun*, 438: 660-665.
73. Nangami G, Koumangoye R, Shawn Goodwin J, Sakwe AM, Marshall D, Higginbotham J, Ochieng J. (2014) Fetuin-A associates with histones intracellularly and shuttles them to exosomes to promote focal adhesion assembly resulting in rapid adhesion and spreading in breast carcinoma cells. *Exp Cell Res*, 328: 388-400.
74. Abali R, Celik C, Tasdemir N, Guzel S, Alpsoy S, Yuksel A, Celik E. (2013) The serum protein alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-a concentration and carotid intima-media thickness in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 169: 45-49.
75. Kalabay L, Graf L, Voros K, Jakab L, Benko Z, Telegdy L, Fekete B, Prohaszka Z, Fust G. (2007) Human serum fetuin A/alpha2HS-glycoprotein level is associated with long-term survival in patients with alcoholic liver cirrhosis, comparison with the Child-Pugh and MELD scores. *BMC Gastroenterol*, 7: 15.
76. Laughlin GA, McEvoy LK, Barrett-Connor E, Daniels LB, Ix JH. (2014) Fetuin-A, a new vascular biomarker of cognitive decline in older adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 81: 134-140.
77. Harris VK, Donelan N, Yan QJ, Clark K, Touray A, Rammal M, Sadiq SA. (2013) Cerebrospinal fluid fetuin-A is a biomarker of active multiple sclerosis. *Mult Scler*, 19: 1462-1472.
78. Wang H, Zhang M, Soda K, Sama A, Tracey KJ. (1997) Fetuin protects the fetus from TNF. *Lancet*, 350: 861-862.

79. Kalabay L, Cseh K, Pajor A, Baranyi E, Csakany GM, Melczer Z, Speer G, Kovacs M, Siller G, Karadi I, Winkler G. (2002) Correlation of maternal serum fetuin/alpha2-HS-glycoprotein concentration with maternal insulin resistance and anthropometric parameters of neonates in normal pregnancy and gestational diabetes. *Eur J Endocrinol*, 147: 243-248.
80. Issemann I, Green S. (1990) Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*, 347: 645-650.
81. Grygiel-Gorniak B. (2014) Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications--a review. *Nutr J*, 13: 17.
82. Berger J, Moller DE. (2002) The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med*, 53: 409-435.
83. Inada AC, Silva GT, Silva L, Alves FM, Filiu WFO, Asato MA, Junior WHK, Corsino J, Figueiredo PO, Garcez FR, Garcez WS, Silva R, Santos-Eichler RAD, Guimaraes RCA, Freitas KC, Hiane PA. (2020) Therapeutic Effects of *Morinda citrifolia* Linn. (Noni) Aqueous Fruit Extract on the Glucose and Lipid Metabolism in High-Fat/High-Fructose-Fed Swiss Mice. *Nutrients*, 12.
84. Markus B, Voros K, Supak D, Melczer Z, Cseh K, Kalabay L. (2017) Association of PPAR Alpha Intron 7 G/C, PPAR Gamma 2 Pro12Ala, and C161T Polymorphisms with Serum Fetuin-A Concentrations. *PPAR Res*, 2017: 7636019.
85. Agarwal S, Chattopadhyay M, Mukherjee S, Dasgupta S, Mukhopadhyay S, Bhattacharya S. (2017) Fetuin-A downregulates adiponectin through Wnt-PPARgamma pathway in lipid induced inflamed adipocyte. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1863: 174-181.
86. Ismail TA, Soliman MM, Nassan MA. (2015) Molecular and immunohistochemical effects of metformin in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*, 9: 1921-1930.

87. Ochi A, Mori K, Emoto M, Nakatani S, Morioka T, Motoyama K, Fukumoto S, Imanishi Y, Koyama H, Ishimura E, Inaba M. (2014) Direct inhibitory effects of pioglitazone on hepatic fetuin-A expression. *PLoS One*, 9: e88704.
88. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. (2011) The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res*, 2: 236-240.
89. Osler W. (2010) Landmark publication from *The American Journal of the Medical Sciences*: Hereditary angio-neurotic oedema. 1888. *Am J Med Sci*, 339: 175-178.
90. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. (2007) Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*, 62: 842-856.
91. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. (1998) ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf*, 18: 171-188.
92. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA, Jr. (2008) Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100: 327-332.
93. Bouillet-Claveyrolas L, Ponard D, Drouet C, Massot C. (2003) Clinical and biological distinctions between type I and type II acquired angioedema. *American Journal of Medicine*, 115: 420-421.
94. Farkas H, Veszeli N, Kajdacs E, Cervenak L, Varga L. (2016) "Nuts and Bolts" of Laboratory Evaluation of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*, 51: 140-151.
95. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B, EAACI Huto. (2014) Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, 69: 602-616.

96. Longhurst HJ, Bork K. (2019) Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)*, 80: 391-398.
97. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. (1999) Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 104: 1321-1322.
98. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. (2003) Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol*, 3: 311-317.
99. Kaplan AP, Joseph K. (2010) The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 104: 193-204.
100. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. (2006) Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*, 101: 619-627.
101. Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Czaller I, Nebenfuhrer Z, Temesszentandrasei G, Fust G, Varga L, Farkas H. (2014) The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 9: 44.
102. Savarese L, Bova M, De Falco R, Guarino MD, De Luca Picione R, Petraroli A, Senter R, Traverso C, Zabotto M, Zanichelli A, Zito E, Alessio M, Cancian M, Cicardi M, Franzese A, Perricone R, Marone G, Valerio P, Freda MF. (2018) Emotional processes and stress in children affected by hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a multicenter, prospective study. *Orphanet J Rare Dis*, 13: 115.
103. Yamaguchi K, Iwakiri R, Hara M, Kikkawa A, Fujise T, Ootani H, Shimoda R, Tsunada S, Sakata H, Ushiyama O, Koarada S, Tada Y, Nagasawa K, Fujimoto K. (2008) Reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection in patients with scleroderma. *Intern Med*, 47: 1555-1559.
104. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, Terris B, Abitbol V, Raymond J, Chaussade S, Kahan A. (2005) Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 52: 2882-2888.

105. Baskies AM, Chretien PB, Weiss JF, Beveridge RA, Makuch R, Trahan EE, Catalona WJ. (1978) Serum levels of alpha-2-HS-glycoprotein and acute-phase proteins correlate with cellular immunity in cancer-patients. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 19: 221-221.
106. Lewis JG, Andre CM. (1981) Enhancement of human monocyte phagocytic function by alpha 2HS glycoprotein. *Immunology*, 42: 481-487.
107. Danese S, Zoli A, Cremonini F, Gasbarrini A. (2000) High prevalence of *Helicobacter pylori* type I virulent strains in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 27: 1568-1569.
108. Yoshioka Y, Gejyo F, Marti T, Rickli EE, Burgi W, Offner GD, Troxler RF, Schmid K. (1986) The complete amino acid sequence of the A-chain of human plasma alpha 2HS-glycoprotein. *J Biol Chem*, 261: 1665-1676.
109. Chander S, Gordon P. (2012) Soft tissue and subcutaneous calcification in connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol*, 24: 158-164.
110. Kalabay L, Jakab L, Cseh K, Pozsonyi T, Jakab L, Kocsis G. (1990) Alfa2HS-glycoprotein izolálása és szérum koncentrációjának vizsgálata systemas lupus erythematosusban. *Kísérletes Orvostudomány*, 42: 38-41.
111. Mezmale L, Coelho LG, Bordin D, Leja M. (2020) Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 25 Suppl 1: e12734.
112. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, Svenungsson E, Peterson J, Clarke AE, Ramsey-Goldman R. (2021) Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*, 17: 515-532.
113. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, Helmick CG, Wang L, Wing JJ, Dhar JP, Leisen J, Shaltis D, McCune WJ. (2014) Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol*, 66: 369-378.

114. Dall'Era M, Cisternas MG, Snipes K, Herrinton LJ, Gordon C, Helmick CG. (2017) The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in San Francisco County, California: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Rheumatol*, 69: 1996-2005.
115. Schwarting A, Friedel H, Garal-Pantaler E, Pignot M, Wang X, Nab H, Desta B, Hammond ER. (2021) The Burden of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Incidence, Prevalence, and Healthcare Resource Utilization. *Rheumatol Ther*, 8: 375-393.
116. Kedves M, Kosa F, Kunovszki P, Takacs P, Szabo MZ, Karyekar C, Lofland JH, Nagy G. (2020) Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. *Rheumatology (Oxford)*, 59: 3443-3451.
117. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. (2007) Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, 369: 587-596.
118. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrom K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, Czirjak L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumanovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Diaz J, Rua-Figueroa Fernandez I, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dorner T, Johnson SR. (2019) 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 78: 1151-1159.
119. K TK, Nagy G, Halda-Kiss B, Kumanovics G. (2022) Az autoantitest-vizsgálatok jelentősege szisztémás lupus erythematosusban. *Orv Hetil*, 163: 1695-1703.

120. Emmi. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a szisztémás lupus erythematosus diagnosztikájáról, kezeléséről és gondozásáról. In: 002164 (Minisztériuma EE szerk.), Egészségügyi Közlöny, 2022.
121. Ghazali WSW, Daud SMM, Mohammad N, Wong KK. (2018) Slicc damage index score in systemic lupus erythematosus patients and its associated factors. *Medicine (Baltimore)*, 97: e12787.
122. Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M, Olesinska M, Pokorny G, Rozman B, Schneider M, Vlachoyiannopoulos PG, Swaak A. (2007) Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*, 16: 309-317.
123. Czirjak L. *Klinikai immunológia*. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest 2006: 139-155.
124. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. (2018) Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 47: 868-876.
125. Borka Balas R, Melit LE, Marginean CO. (2022) Worldwide Prevalence and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Children (Basel)*, 9.
126. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. (2017) Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153: 420-429.
127. Buzas GM. (2021) [*Helicobacter pylori* - 2021]. *Orv Hetil*, 162: 1275-1282.
128. Balint L, Tiszai A, Kozak G, Doczi I, Szekeres V, Inczei O, Olle G, Helle K, Roka R, Rosztoczy A. (2019) Epidemiologic characteristics of *Helicobacter pylori* infection in southeast Hungary. *World J Gastroenterol*, 25: 6365-6372.

129. Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Ingravallo G, Dammacco F. (2013) H. pylori infection and gastric cancer: state of the art (review). *Int J Oncol*, 42: 5-18.
130. Haruma K, Okamoto S, Sumii K, Yoshihara M, Tari A, Teshima H, Shimamoto T, Takehara Y, Tanaka S, Yamamoto G, et al. (1992) Helicobacter pylori infection and gastroduodenal disease: a comparison of endoscopic findings, histology, and urease test data. *Hiroshima J Med Sci*, 41: 65-70.
131. Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian Jahromi A, Eshraghian H, Masoompour SM, Davarpanah MA, Eshraghian K, Taghavi SA. (2009) Helicobacter pylori infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci*, 54: 1966-1970.
132. Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. (1996) Helicobacter pylori infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol*, 91: 959-962.
133. Blaser MJ. (1990) Epidemiology and pathophysiology of Campylobacter pylori infections. *Rev Infect Dis*, 12 Suppl 1: S99-106.
134. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. (1994) Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*, 330: 1267-1271.
135. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM, European H, Microbiota Study g. (2022) Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*, doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.
136. Etchegaray-Morales I, Jimenez-Herrera EA, Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Macias-Diaz S, Osorio-Pena AD, Munguia-Realpozo P, Garcia-Carrasco M. (2021) Helicobacter pylori and its association with autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjogren syndrome. *J Transl Autoimmun*, 4: 100135.

137. Kebapcilar L, Bilgir O, Cetinkaya E, Akyol M, Bilgir F, Bozkaya G. (2010) The effect of *Helicobacter pylori* eradication on macrophage migration inhibitory factor, C-reactive protein and fetuin-A levels. *Clinics (Sao Paulo)*, 65: 799-802.
138. Manolakis AC, Tiaka EK, Kapsoritakis AN, Georgoulas P, Tsiopoulos F, Valotassiou V, Potamianos SP. (2011) Increased fetuin A levels in *Helicobacter pylori* infection: a missing link between *H. pylori* and insulin resistance? *Diabetologia*, 54: 472-474.
139. Kalabay L. Az alpha-2-HS glycoprotein és a fibronectin élettani és klinikai jelentősége. Kandidátusi értekezés. In: Semmelweis Egyetem Vol. kandidátusi értekezés, Budapest 1992.
140. Kalabay L, Chavin K, Lebreton JP, Robinson KA, Buse MG, Arnaud P. (1998) Human recombinant alpha 2-HS glycoprotein is produced in insect cells as a full length inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase. *Horm Metab Res*, 30: 1-6.
141. Kalabay L, Cseh K, Benedek S, Fekete S, Masszi T, Herjeczki K, Pozsonyi T, Jakab L, Jakab L. (1991) Serum alpha 2-HS glycoprotein concentration in patients with hematological malignancies. A follow-up study. *Ann Hematol*, 63: 264-269.
142. Kalabay L, Cseh K, Jakab L, Pozsonyi T, Jakab L, Benedek S, Fekete S, Telegdy L. (1992) A szérum alpha2-HS-glycoprotein meghatározások diagnosztikus értékéről. *Orv Hetil*, 133: 1553-1554; 1559-1560.
143. Kalabay L, Jakab L, Cseh K, Pozsonyi T, Jakab LA. (1990) Correlations between serum alpha 2-HS-glycoprotein concentration and conventional laboratory parameters in systemic lupus erythematosus. *Acta Medica Hungarica*, 47: 53-64.
144. Kalabay L, Jakab L, Prohaszka Z, Fust G, Benko Z, Telegdy L, Lorincz Z, Zavodszky P, Arnaud P, Fekete B. (2002) Human fetuin/alpha2HS-glycoprotein level as a novel indicator of liver cell function and short-term mortality in patients with liver cirrhosis and liver cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 14: 389-394.
145. Voros K, Cseh K, Kalabay L. (2014) [The role of fetuin-A in cardiovascular diseases]. *Orv Hetil*, 155: 16-23.

146. Flavell DM, Ireland H, Stephens JW, Hawe E, Acharya J, Mather H, Hurel SJ, Humphries SE. (2005) Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes*, 54: 582-586.
147. Márkus B, Vörös K, Supák D, Melczer Z, Cseh K, Kalabay L. (2017) Association of PPAR Alpha Intron 7 G/C, PPAR Gamma 2 Pro12Ala, and C161T Polymorphisms with Serum Fetuin-A Concentrations. *PPAR Research*, 2017: 7636019.
148. Chuang LM, Hsiung CA, Chen YD, Ho LT, Sheu WH, Pei D, Nakatsuka CH, Cox D, Pratt RE, Lei HH, Tai TY. (2001) Sibling-based association study of the PPARgamma2 Pro12Ala polymorphism and metabolic variables in Chinese and Japanese hypertension families: a SAPPHIRe study. *Stanford Asian-Pacific Program in Hypertension and Insulin Resistance. J Mol Med (Berl)*, 79: 656-664.
149. Wang XL, Oosterhof J, Duarte N. (1999) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161-->T polymorphism and coronary artery disease. *Cardiovasc Res*, 44: 588-594.
150. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28: 412-419.
151. Markus B, Veszeli N, Temesszentandrási G, Farkas H, Kalabay L. (2019) Serum fetuin-A, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein concentrations in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 14: 67.
152. Török-Nagy B, Vajda Z, Vásárhelyi B. (2019) Kereskedelmi forgalomban használt D-dimer-tesztek vágóértékének harmonizálása. *Orv Hetil*, 160: 585-592.
153. Markus B, Temesszentandrási G, Voros K, Jakab L, Fekete B, Farkas H, Prohaszka Z, Masszi T, Kalabay L. (2022) Serum fetuin-A level is independent of *Helicobacter pylori* postinfection status in systemic lupus erythematosus. *Acta Microbiol Immunol Hung*, doi:10.1556/030.2022.01744.

154. Noureldein MH, Abd El-Razek RS, El-Hefnawy MH, El-Mesallamy HO. (2015) Fenofibrate reduces inflammation in obese patients with or without type 2 diabetes mellitus via sirtuin 1/fetuin A axis. *Diabetes Res Clin Pract*, 109: 513-520.
155. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Lee E, Teramura M, Koyama H, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. (2008) Effects of pioglitazone on serum fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 57: 1248-1252.
156. Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, Majumdar SS, Mukhopadhyay S, Ray S, Bhattacharya S. (2010) NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J*, 429: 451-462.
157. Triffitt JT, Gebauer U, Ashton BA, Owen ME, Reynolds JJ. (1976) Origin of plasma alpha-2 HS-glycoprotein and its accumulation in bone. *Nature*, 262: 226-227.
158. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Das G, Mukhopadhyay S, Ray S, Majumdar SS, Bhattacharya S. (2012) Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nature Medicine*, 18: 1279-1285.
159. Stefan N, Haring HU. (2013) Circulating fetuin-A and free fatty acids interact to predict insulin resistance in humans. *Nat Med*, 19: 394-395.
160. Andrulionyte L, Kuulasmaa T, Chiasson JL, Laakso M, Group S-NS. (2007) Single nucleotide polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha gene (PPARA) influence the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. *Diabetes*, 56: 1181-1186.
161. Foucher C, Rattier S, Flavell DM, Talmud PJ, Humphries SE, Kastelein JJ, Ayyobi A, Pimstone S, Frohlich J, Ansquer JC, Steiner G, investigators D. (2004) Response to micronized fenofibrate treatment is associated with the peroxisome-proliferator-activated receptors alpha G/C intron7 polymorphism in subjects with type 2 diabetes. *Pharmacogenetics*, 14: 823-829.
162. Qian Y, Li P, Zhang J, Shi Y, Chen K, Yang J, Wu Y, Ye X. (2016) Association between peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, delta, and gamma

polymorphisms and risk of coronary heart disease: A case-control study and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95: e4299.

163. Purushothaman S, Ajitkumar VK, Renuka Nair R. (2011) Association of PPARalpha Intron 7 Polymorphism with Coronary Artery Disease: A Cross-Sectional Study. *ISRN Cardiol*, 2011: 816025.

164. Doney AS, Fischer B, Lee SP, Morris AD, Leese G, Palmer CN. (2005) Association of common variation in the PPARA gene with incident myocardial infarction in individuals with type 2 diabetes: a Go-DARTS study. *Nucl Recept*, 3: 4.

165. Cresci S, Jones PG, Sucharov CC, Marsh S, Lanfear DE, Garsa A, Courtois M, Weinheimer CJ, Wu J, Province MA, Kelly DP, McLeod HL, Spertus JA. (2008) Interaction between PPARA genotype and beta-blocker treatment influences clinical outcomes following acute coronary syndromes. *Pharmacogenomics*, 9: 1403-1417.

166. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Krober SM, Machicao F, Fritsche A, Haring HU. (2006) Alpha(2)-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care*, 29: 853-857.

167. Jamshidi Y, Montgomery HE, Hense HW, Myerson SG, Torra IP, Staels B, World MJ, Doering A, Erdmann J, Hengstenberg C, Humphries SE, Schunkert H, Flavell DM. (2002) Peroxisome proliferator--activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation*, 105: 950-955.

168. Eynon N, Meckel Y, Sagiv M, Yamin C, Amir R, Sagiv M, Goldhammer E, Duarte JA, Oliveira J. (2010) Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? *Scand J Med Sci Sports*, 20: e145-150.

169. Maciejewska A, Sawczuk M, Cieszczyk P. (2011) Variation in the PPARalpha gene in Polish rowers. *J Sci Med Sport*, 14: 58-64.

170. Petr M, Stastny P, Pecha O, Steffl M, Seda O, Kohlikova E. (2014) PPARA intron polymorphism associated with power performance in 30-s anaerobic Wingate Test. *PLoS One*, 9: e107171.

171. Petr M, Maciejewska-Skrendo A, Zajac A, Chycki J, Stastny P. (2019) Association of Elite Sports Status with Gene Variants of Peroxisome Proliferator Activated Receptors and Their Transcriptional Coactivator. *Int J Mol Sci*, 21.
172. Doney ASF, Fischer B, Cecil JE, Boylan K, McGuigan FE, Ralston SH, Morris AD, Palmer CNA. (2004) Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPAR γ and their haplotypes with susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 47: 555-558.
173. Vergotine Z, Yako YY, Kengne AP, Erasmus RT, Matsha TE. (2014) Proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala interacts with the insulin receptor substrate 1 Gly972Arg and increase the risk of insulin resistance and diabetes in the mixed ancestry population from South Africa. *BMC Genet*, 15: 10.
174. Motavallian A, Andalib S, Vaseghi G, Mirmohammad-Sadeghi H, Amini M. (2013) Association between PRO12ALA polymorphism of the PPAR-gamma2 gene and type 2 diabetes mellitus in Iranian patients. *Indian J Hum Genet*, 19: 239-244.
175. Wang X, Liu J, Ouyang Y, Fang M, Gao H, Liu L. (2013) The association between the Pro12Ala variant in the PPAR γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. *PLoS One*, 8: e71985.
176. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J. (1998) A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*, 20: 284-287.
177. Tonjes A, Scholz M, Loeffler M, Stumvoll M. (2006) Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with Pre-diabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. *Diabetes Care*, 29: 2489-2497.
178. Jaziri R, Lobbens S, Aubert R, Pean F, Lahmidi S, Vaxillaire M, Porchay I, Bellili N, Tichet J, Balkau B, Froguel P, Marre M, Fumeron F, Group DS. (2006) The PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with a decreased risk of developing hyperglycemia over 6 years and combines with the effect of the APM1 G-11391A single nucleotide

polymorphism: the Data From an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes*, 55: 1157-1162.

179. Maciejewska-Skrendo A, Pawlik A, Sawczuk M, Rac M, Kusak A, Safranow K, Dziedziejko V. (2019) PPARA, PPARD and PPARG gene polymorphisms in patients with unstable angina. *Gene*, 711: 143947.

180. Jiao X, Yang S, Yang Y, Li J, Sun H, Zhang M, Yang Y, Qin Y. (2020) Targeted sequencing analysis of PPARG identifies a risk variant associated with obstructive sleep apnea in Chinese Han subjects. *Sleep Breath*, 24: 167-174.

181. Wu Z, Lou Y, Jin W, Liu Y, Lu L, Lu G. (2013) The C161T polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene (PPARgamma) is associated with risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*, 40: 3101-3112.

182. Gu SJ, Chen DH, Guo ZR, Zhou ZY, Hu XS, Wu M. (2015) Effect of obesity on the association between common variations in the PPAR gene and C-reactive protein level in Chinese Han population. *Endocrine*, 48: 195-202.

183. Lund EK, Belshaw NJ, Elliott GO, Johnson IT. (2011) Recent advances in understanding the role of diet and obesity in the development of colorectal cancer. *Proc Nutr Soc*, 70: 194-204.

184. Lin J, Chen Y, Tang WF, Liu C, Zhang S, Guo ZQ, Chen G, Zheng XW. (2019) PPARG rs3856806 C>T Polymorphism Increased the Risk of Colorectal Cancer: A Case-Control Study in Eastern Chinese Han Population. *Front Oncol*, 9: 63.

185. Wang YZ, Zhang HY, Liu F, Li L, Deng SM, He ZY. (2019) Association between PPARG genetic polymorphisms and ischemic stroke risk in a northern Chinese Han population: a case-control study. *Neural Regen Res*, 14: 1986-1993.

186. Li T, Xu X, Xu Y, Jin P, Chen J, Shi Y, Zou H. (2019) PPARG Polymorphisms Are Associated with Unexplained Mild Vision Loss in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Ophthalmol*, 2019: 5284867.

187. Contreras AV, Torres N, Tovar AR. (2013) PPAR-alpha as a key nutritional and environmental sensor for metabolic adaptation. *Adv Nutr*, 4: 439-452.
188. Demirturk M, Gelincik A, Cinar S, Kilercik M, Onay-Ucar E, Colakoglu B, Arda N, Buyukozturk S, Deniz G. (2014) Increased eNOS levels in hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol*, 20: 264-268.
189. Veszeli N, Csuka D, Zotter Z, Imreh E, Jozsi M, Benedek S, Varga L, Farkas H. (2015) Neutrophil activation during attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 10: 156.
190. Jahnen-Dechent W, Schafer C, Ketteler M, McKee MD. (2008) Mineral chaperones: a role for fetuin-A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification. *J Mol Med (Berl)*, 86: 379-389.
191. Liu Y, Luo L, Zhao H. (2000) [In vitro effect of danazol on cytokine production of macrophages in peritoneal fluid of infertile patients with endometriosis and its relationship with cytosolic free calcium concentration]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 35: 479-481.
192. Terkeltaub RA, Santoro DA, Mandel G, Mandel N. (1988) Serum and plasma inhibit neutrophil stimulation by hydroxyapatite crystals. Evidence that serum alpha 2-HS glycoprotein is a potent and specific crystal-bound inhibitor. *Arthritis Rheum*, 31: 1081-1089.
193. Ong SP, Lee LM, Leong YF, Ng ML, Chu JJ. (2012) Dengue virus infection mediates HMGB1 release from monocytes involving PCAF acetylase complex and induces vascular leakage in endothelial cells. *PLoS One*, 7: e41932.
194. Wakamoto S, Fujihara M, Sakagawa H, Takahashi D, Niwa K, Morioka M, Sato S, Kato T, Azuma H, Ikeda H. (2008) Endothelial permeability is increased by the supernatant of peripheral blood mononuclear cells stimulated with HLA Class II antibody. *Transfusion*, 48: 2060-2068.

195. Fonseca RG, Sales VM, Ropelle E, Barros CC, Oyama L, Ihara SS, Saad MJ, Araujo RC, Pesquero JB. (2013) Lack of kinin B(1) receptor potentiates leptin action in the liver. *J Mol Med (Berl)*, 91: 851-860.
196. van Geffen M, Cugno M, Lap P, Loof A, Cicardi M, van Heerde W. (2012) Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Exp Immunol*, 167: 472-478.
197. Csuka D, Veszeli N, Imreh E, Zotter Z, Skopal J, Prohaszka Z, Varga L, Farkas H. (2015) Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 10: 132.
198. Reshef A, Zanichelli A, Longhurst H, Relan A, Hack CE. (2015) Elevated D-dimers in attacks of hereditary angioedema are not associated with increased thrombotic risk. *Allergy*, 70: 506-513.
199. Ohsawa I, Nagamachi S, Suzuki H, Honda D, Sato N, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y. (2013) Leukocytosis and high hematocrit levels during abdominal attacks of hereditary angioedema. *BMC Gastroenterol*, 13: 123.
200. Hofman ZL, Relan A, Hack CE. (2014) C-reactive protein levels in hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol*, 177: 280-286.
201. Abdel-Wahab AF, Fathy O, Al-Harizy R. (2013) Negative correlation between fetuin-A and indices of vascular disease in systemic lupus erythematosus patients with and without lupus nephritis. *Arab J Nephrol Transplant*, 6: 11-20.
202. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Mendez-Martinez S, Mogollan-Delfin T, Munguia-Realpozo P, Herrera-Robles E, Etchegaray-Morales I, Galvez-Romero JL, Montiel-Jarquín A, Lopez-Colombo A. (2020) *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal lesions in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 39: 463-469.

203. Wu MC, Leong PY, Chiou JY, Chen HH, Huang JY, Wei JC. (2019) Increased Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Patients With *Helicobacter pylori* Infection: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*, 6: 330.
204. Zadori N, Nemeth D, Szako L, Vancsa S, Vorhendi N, Szakacs Z, Frim L, Hegyi P, Czimmer J. (2022) Prevalence of Autoimmune-phenomena behind Chronic Gastritis of Unknown Origin, and their Role in the Poor Histological Outcome of the Stomach: A Single-centre, Retrospective Cross-sectional Study. *J Gastrointestin Liver Dis*, 31: 168-175.
205. Wu MC, Huang JY, Chen HH, Wei JC. (2020) Effect of early eradication therapy on systemic lupus erythematosus risk in patients with *Helicobacter pylori* infection: a nationwide population-based cohort study. *Lupus*, 29: 751-760.
206. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, Haring HU, Schulze MB. (2008) Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*, 57: 2762-2767.
207. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Fritsche A, Haring HU, Stefan N. (2010) The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia*, 53: 882-889.
208. Wang H, Sama AE. (2012) Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med*, 12: 625-633.
209. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. (2011) The potentially dual-faceted nature of fetuin-A in *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance. *Clinics (Sao Paulo)*, 66: 911-912.
210. Wöltje M, Tschöke B, von Bülow V, Westenfeld R, Denecke B, Graber S, Jahn-Dechent W. (2006) CCAAT enhancer binding protein beta and hepatocyte nuclear factor 3 beta are necessary and sufficient to mediate dexamethasone-induced up-regulation of alpha(2)HS-glycoprotein/fetuin-A gene expression. *J Mol Endocrinol*, 36: 261-277.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

10.1. Az értekezéshez kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

Markus, B ; Voros, K ; Supak, D ; Melczer, Z ; Cseh, K ; Kalabay, L Association of PPAR Alpha Intron 7 G/C, PPAR Gamma 2 Pro12Ala, and C161T Polymorphisms with Serum Fetuin-A Concentrations, PPAR Research, vol. 2017, Article ID 7636019, 8 p. (2017) <https://doi.org/10.1155/2017/7636019>

IF: 3,386

Márkus, B, Veszeli, N., Temesszentandrás, G, Farkas H*, Kalabay L* Serum fetuin-A, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein concentrations in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. Orphanet Journal of Rare Diseases 14, 67 (2019). *Megosztott utolsó szerzők <https://doi.org/10.1186/s13023-019-0995-7>
IF: 3,523

Márkus, B., Temesszentandrás, G., Vörös, K., Jakab, L., Fekete, B., Farkas, H., Prohászka, Z., Masszi, T., Kalabay, L. Serum fetuin-A level is independent of Helicobacter pylori postinfection status in systemic lupus erythematosus, Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica, 69(2), 171-175. (2022) <https://doi.org/10.1556/030.2022.01744>

IF 2021: 2,298

A disszertációhoz kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: 9,207

10.2. Az értekezéstől független saját publikációk jegyzéke

Tzanis, G.; Harris, M.; Brekke, M.; Marzo-Castillejo, M.; Cifcili, S. S.; Wawrzynek, W.; Flamm, M.; Buono, N.; **Márkus, B.**; Zacay, G.; Skuja, I.; Adzic, Z. O.; Iacob, M.; Asenova, R.; Petek, D.; Buczkowski, K.; Curtis, P.; Pilv-Toom, L.; Hoffman, R.; Smyrnakis, E. What Factors Empower General Practitioners for Early Cancer Diagnosis? A 20-Country European Delphi Study. *Primary Health Care Research & Development* 23, e76. (2022) doi:10.1017/S1463423622000652

IF: 2021-ben 1,792

Hargittay, Cs., Eöry, A., **Márkus, B.**, Mohos, A., Ferenci, T., Vörös, K., Rihmer, Z., Gonda, X., Torzsa, P. Severity of depressive but not anxiety symptoms impacts glucose metabolism among patients with type 2 diabetes in primary care. *Frontiers in Medicine*, 9, Paper: 944047, 10 p. (2022) <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.944047>

IF: 2021-ben 5,058

Márkus, B., Hargittay, Cs., Iller, B., Rinfel, J., Bencsik, P., Oláh, I., Kalabay, L., Vörös, K. Validation of the revised Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ-R) in the primary care setting. *BMC Primary Care*, 23(1), Paper: 2, 9 p. (2022) <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01615-5>

IF: BMC Primary Care, previously known as BMC Family Practice IF 2021-ben: 2,634

Hargittay, Cs., Gonda, X., **Márkus, B.**, Sipkovits, Zs., Vörös, K., Kalabay, L., Rihmer, Z., Torzsa, P. A szorongás és a diabetes közti kapcsolat. *Orvosi Hetilap*, 162(31), 1226-1232. (2021) <https://doi.org/10.1556/650.2021.32169>

IF: 0,707

Hargittay, Cs., Gonda, X., **Márkus, B.**, Vörös, K., Tabák, GyÁ., Kalabay, L., Rihmer, Z., Torzsa, P. Az antidepresszívumok és a cukorbetegség közti kapcsolat. *Lege Artis Medicinae*, 30(4-5), 181-189. (2020). <https://doi.org/10.33616/LAM.30.016>

Torzsa, P., Kalabay, L., Csatlós, D., Hargittay, Cs., **Márkus, B.**, Mohos, A., Szigeti, M., Ferenci, T., Verschoor, M., Rozsnyai, Zs., Gussekloo, J., Poortvliet, RKE., Streit, S. A nagyon idős és esendő állapotú betegek antihipertenzív kezelési gyakorlata az alapellátásban. *Lege Artis Medicinae*, 30(3), 111-121. (2020) <https://doi.org/10.33616/lam.30.011>

Márkus, B. ; Ujhelyi, E. ; Vörös, K. ; Kalabay, L. A szérumban fetuin-A-koncentrációja HIV-negatív és HIV-pozitív betegekben. *Magyar Belorvosi Archivum* 73 : 5 pp. 255-257., 3 p. (2020)

Hargittay, Cs., Gonda, X., **Márkus, B.**, Vörös, K., Tabák, GyÁ., Kalabay, L., Rihmer, Z., Torzsa, P. Az antidepresszívumok és a cukorbetegség közti kapcsolat. *Lege Artis Medicinae*, 30(4-5), 181-189. (2020) <https://doi.org/10.33616/LAM.30.016>

Márkus B., Herszényi L, Matyasovszky M, Vörös K, Torzsa P, Rurik I, Tulassay Zs, Kalabay L. The diagnosis and therapy of *Helicobacter pylori* infection in Hungary: comparison of strategies applied by family physicians and internists. *Digestive Diseases* 37(6): 434-443. 10p. (2019) doi: 10.1159/000500243

IF: 2,493

Hargittay, Cs., **Márkus, B.**, Vörös, K., Tabák, GyÁ. A diabetes és a depresszió együttes előfordulása, lehetséges kétirányú kapcsolata és szűrésük jelentősége. *Orvosi Hetilap*, 160(21), 807-814. (2019) <https://doi.org/10.1556/650.2019.31400>

IF: 0,497

Márkus, B. ; Matyasovszky, M. ; Vörös, K. ; Herszényi, L.; Tulassay, Z. ; Kalabay, L. A *Helicobacter pylori* fertőzés diagnosztikája és kezelése a hazai gyakorlatban. *Magyar Belorvosi Archivum* 71 : 4 pp. 201-207. , 7 p. (2018)

Vörös, K., **Márkus, B.**, Hargittay, Cs., Sisak, O., Kalabay, L. (2018). Perceived cardiovascular risk and attitude towards lifestyle change. *Family Practice*, 35(6), 712-717. (2018)

IF: 1,986

Csatlós, D., Ferenci, T., Kalabay, L., László, A., Hargittay, Cs., **Márkus, B.**, Szakács, Z., Torzsa, P. A családorvosok alvási apnoéval kapcsolatos ismeretei és attitűdjei. Megvalósul-e az OSAS szűrése a járművezetők egészségi alkalmasságának vizsgálata során? Ideggyógyászati Szemle, 70(3-4), 105-113. (2017)

IF: 0,252

Gyórfy, Zs ; Kalabay, L ; Mohos, A ; **Márkus, B** ; Nánási, A ; Rinfel, J ; Girasek, E ; Torzsa, P Mit gondolnak a családorvos-rezidensek a hálapénzről?: [What do family medicine trainees think about gratitude payment?] Orvosi Hetilap 158 : 26 pp. 1028-1035. , 8 p. (2017)

IF: 0,322

Vandrus, B., Kalabay, L., Hargittay, Cs., **Márkus, B.**, Tamás, F., Torzsa, P. Lila vizeletgyűjtő zsák szindróma. Lege Artis Medicinae, 27(03), 127-129. (2017)

Torzsa, P., Csatlós, D., Eőry, A., Hargittay, Cs., Horváth, F., László, A., **Márkus, B.**, Mohos, A., Kalabay, L., Gyórfy, Zs. (2016). Hivatással és hálapénzzel kapcsolatos vélekedések a magyarországi családorvosok és családorvos rezidensek körében. Orvosi Hetilap, 157(36), 1438-1444.

IF: 0,349

Temesszentandrasi, G ; Voros, K ; **Markus, B** ; Borocz, Z ; Kaszas, E ; Prohaszka, Z ; Falus, A ; Cseh, K ; Kalabay, L Human Fetuin-A Rs4918 Polymorphism and its Association with Obesity in Healthy Persons and in Patients with Myocardial Infarction in Two Hungarian Cohorts. MEDICAL SCIENCE MONITOR 22 pp. 2742-2750. , 9 p. (2016)

IF: 1,585

Farkas, A. ; Kalabay, L. ; Máthé, Z. ; **Márkus, B.** ; Szalay, F. ; Vörös, K. ; Torzsa, P. A családorvos feladatai a Wilson-kór miatt szükséges májtranszplantáció kapcsán. Lege Artis Medicinae, 26 : 11-12 pp. 486-495. , 10 p. (2016)

Kalabay L, **Márkus B**, Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z. A GERD kezelése a napi gyakorlatban. Magyar Belorvosi Archivum 67 : 1 pp. 15-18. , 4 p. (2014)

Márkus, B ; Herszényi, L ; Rosztóczy, A ; Wittmann, T ; Tulassay, Z ; Kalabay, L Mennyire követjük a GERD kezelésére szóló irányelveket a hazai alapellátásban? Magyar Belorvosi Archivum 67 : 5 pp. 330-334. , 5 p. (2014)

Könyvrészlet, könyv:

Heim, Szilvia ; Kolozsvári, László Róbert ; **Márkus, Bernadett** ; Mester, Lajos ; Mészáros, Máté ; Nánási, Anna ; Pipicz, Márton ; Rinfel, József ; Kalmár, Zoltánné Oktatástechnikai kézikönyv családorvosok részére Budapest, Magyarország : Akadémiai Kiadó (2020) DOI ISBN: 9789634546085

Kalabay, László ; **Márkus, Bernadett** A tartós kortikoszteroid kezelés mellékhatásai In: Kalabay, L; Gálffy, G; Ilyés, I; Rurik, I; Torzsa, P; Vajer, P (szerk.) A családorvostan elmélete és gyakorlata Budapest, Magyarország : Semmelweis Egyetem (2018) pp. 192-206. , 15 p.

Kalabay, László ; **Márkus, Bernadett** Autoimmun betegségek In: Kalabay, L; Gálffy, G; Ilyés, I; Rurik, I; Torzsa, P; Vajer, P (szerk.) A családorvostan elmélete és gyakorlata Budapest, Magyarország : Semmelweis Egyetem (2018) pp. 91-149. , 59 p.

Márkus, Bernadett Familienmedizin In: Kalabay, L; Gálffy, G; Ilyés, I; Rurik, I; Torzsa, P; Vajer, P (szerk.) A családorvostan elmélete és gyakorlata Budapest, Magyarország : Semmelweis Egyetem (2018) pp. 2-11. , 10 p.

Márkus, Bernadett Krízishelyzetek a családorvosi gyakorlatban In: Kalabay, László; Torzsa, Péter; Vörös, Krisztián (szerk.) Családorvosi ismeretek : Előadás- és fakultációs jegyzet Budapest, Magyarország : Semmelweis Kiadó, (2017) pp. 55-72., 18 p.

A disszertációhoz nem kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: 17,675

$\Sigma IF: 9,207+17,675 = 26,882$

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Doktori értekezésem nem jöhetett volna létre sokak támogatása és segítsége nélkül.

Szeretném őszinte köszönetemet és hálámat kifejezni témavezetőmnek, dr. Kalabay László Professor Úrnak, amiért tanszékvezetőként az oktatói és családorvosi feladataim támogatása mellett felkeltette érdeklődésemet a kutatás iránt, és méltónak talált a közös tudományos munkára. Iránymutatásával egy rendkívül izgalmas és szerteágazó, összefüggésekben gazdag molekuláris világot ismerhettem meg, annak klinikai jelentőségével egyetemben. Az elmúlt pár évben tucatnyi szakmai publikáció részese lehettem, Kalabay Professor Úr inspiráló szakmai munkája révén.

Szeretnék köszönetet mondani dr. Torzsa Péter Professor Úrnak, akivel több, mint 10 éve dolgozunk együtt. Folyamatosan bátorított, motivált, és tanácsai, pozitív személyisége sokat segített a kutatással járó kihívások során. Hálás vagyok, hogy a Családorvosi Tanszék vezetőjeként igyekezett optimális munkahelyi háttérrel biztosítani a fokozatszerzéshez és töretlen bizalommal támogatott céljaim elérésében.

Köszönöm dr. Farkas Henriette Professor Asszonynak az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központ vezetőjének, hogy lehetőséget biztosított vizsgálatunkhoz, támogatta a közös munkát. Köszönöm Veszeli Nóra értékes magyarázatait és segítségét a laboratóriumi vizsgálatok során.

Köszönettel tartozom társszerzőimnek dr. Fekete Béla, dr. Masszi Tamás és dr. Prohászka Zoltán Professor Uraknak, dr. Jakab Lászlónak, dr. Temesszentandrás Györgynek, valamint dr. Supák Dorinának és dr. Melczer Zsoltnak az együttműködésért, hasznos tanácsokért. Külön köszönettel tartozom dr. Cseh Károly Professor Úrnak a PPAR polimorfizmusok vizsgálatában nyújtott számottevő segítségével. Köszönöm dr. Vörös Krisztiánnak a publikációk írása és minden közös munkánk során biztosított figyelmét, alaposságát, támogató kritikáit, ötleteit és sajátos humorát.

Szeretnék köszönetet mondani a kutatásokban résztvevő személyeknek, akik beleegyezésüket adták a vizsgálatok elvégzéséhez és megosztották velünk érzékeny egészségügyi adataikat.

Köszönöm tanszéki kollégáimnak, dr. Eőry Ajándéknak, dr. Hargittay Csengének, dr. Szélvári Ágnesnek a közös munkát sok érdekes és különleges témában. Hálás vagyok támogatásukért, türelmükért, a szakmai és baráti beszélgetésekért, a vidám és inspiráló hangulat megteremtéséért. Köszönöm a Családvoszi Tanszék oktatóinak, különösen dr. Krolopp Annának, dr. Zsuffa Jánosnak és munkatársainak, mindenekelőtt Fekete Ilona titkárnőnknek, Szamos Péterné ügyintézőnek a biztatást és a segítséget a munkaköri feladatok közötti, gyakran igen nagy kihívást jelentő prioritizálás megoldásában.

Köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem Doktori Iskola munkatársainak, különösen Kalmár Zsuzsának és a dr. Várbíró Szabolcs Professzor Úr vezette Kutatásmenedzsment Munkacsoportnak a szervezési és adminisztrációs feladatokban nyújtott segítségükért. Külön köszönöm dr. Török Marianna támogatását és javaslatait, amelyek nagyon hasznosak voltak az értekezés elkészítésekor.

Végezetül hálásan köszönöm férjem, dr. Bencsik Péter és gyermekeink, Boglárka és Gergely szerető, önzetlen támogatását, végtelen bizalmát, türelmét és szüntelen, lelkes biztatását.

Hálás vagyok, hogy együtt örülhetünk a közös munkának, sikereknek.