

A szérum fetuin-A szerepének vizsgálata anyagcsere és immunmediált betegségekben

Doktori tézisek

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

1. Bevezetés

A fetuin-A molekula

A fetuin-A (régábbi nevén α 2HS-glikoprotein) 1960 óta ismert, 65 kD molekulatömegű fehérje. A cisztatin szupercsalád tagja. Az embrionális fejlődés során a legtöbb szövetben kimutatható, felnőttkorban elsősorban a májparenchyma, kisebb mennyiségben a zsírszövet és a placenta termeli.

Az evolúció során nagyfokban konzervált multifunkcionális molekula biológiai szerepe lassan körvonalazódik: mineral chaperonként elősegíti a kalcium és a foszfor beépülését a csontosodás helyére, meggátolva az extraoszeális meszesedést. Az alacsony szérumban fetuin-A szint magasabb kardiovaszkuláris kockázattal, illetve ST elevációval járó miokardiális infarktus (STEMI) után rosszabb prognózissal társul. Elsődleges biológiai szerepe a szövetek épségének megőrzése, a hypoxia elleni védelem, a sebgyógyulás szabályozása. Számos ponton csökkenti a gyulladást: gátolja a makrofágok aktivációját, a lymphocita blasztos transzformációt és a késői proinflammatorikus citokinek (High Mobility Group Box-1 fehérje, HMGBP-1) felszabadulását. Az inzulin receptor gátlásával hozzájárul az inzulinrezisztencia kialakulásához. A szabad zsírsavakhoz és a Toll-like receptor 4 (TLR4) receptorokhoz egyaránt kötődik, ezáltal összekötő kapcsolatot képez az elhízás és hozzá társuló gyulladással. Az elhízott egyénekben mérhető emelkedett szérumban fetuin-A-szint 2-es típusú cukorbetegséggel társul.

Peroxiszóma proliferátor aktivált receptorok

A peroxiszóma proliferátor aktivált receptorok (PPAR-ok) a ligand-aktivált nukleáris hormonreceptorok szupercsaládjába tartozó transzkripciós faktorok. Izoformáik (PPAR α , PPAR β / δ és PPAR γ) eltérnek egymástól szöveti elhelyezkedésükben,

ligandjaikban és élettani szerepükben. A PPAR α jellemzően a metabolikusan aktív szövetekben expresszálódik (máj, vázizomzat, szív, vese, bélrendszer, zsírszövet). Fő funkciói az energiaháztartás, a glükoneogenezis, egyes gyulladásos folyamatok szabályozása. A PPAR γ izoforma fő szöveti lokalizációja a fehér és a barna zsírszövet, a vastagbél és a lép, illetve macrophagok, a pancreas szigetsejtjei. Szerepe van az immunfolyamatok szabályozásában. Antiinflammatorikus hatását gyulladást keltő citokinek expressziójának gátlásával fejt ki, az immunsejtek differenciálódását gyulladásgátló fenotípusok irányába mozdítja el. Korábbi vizsgálatok leírták a fetuin-A szerepét mind az anyagcsere, mind az immunológiai folyamatokban, így feltételezhető kapcsolata a PPAR-ral is.

C1-INH hiányos hereditár angioödéma (C1-INH-HAE)

A C1-INH hiányhoz társuló hereditár angioödéma (C1-INH-HAE) autoszomális domináns öröklődésű, ritka kórkép. Prevalenciája: 1/10.000-1/50.000. Aszimmetrikus eloszlású, lokalizált subcutan vagy submucosus duzzanat jellemzi. A légutakban és a belekben kialakuló ödéma életveszélyes állapot. A C1-INH a komplement, koagulációs, fibrinolitikus és kinin-kallikrein rendszerek fő szabályója. Hiánya ezen enzimrendszerek kontrollálatlan, spontán aktiválódásával jár. Korábbi vizsgálatok a fetuin-A immunmoduláns szerepét mutatták ki.

A fetuin-A szintjének változása szisztémás lupus erythematosusban. A Helicobacter pylori fertőzés lehetséges hatásai

A *H. pylori* a gyomor savtermelő részét kolonizáló, obligát gyulladáskeltő Gram-negatív baktérium. A *H. pylori* fertőzés és a krónikus gastritis, a peptikus fekély, a MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma és a gyomorrák közötti kapcsolat régóta ismert. Felmerül továbbá szerepe az

inzulinrezisztencia és a metabolikus szindróma létrejöttében is. Feltételezték, hogy a *H. pylori* fokozza a nem alkoholos zsírmáj kialakulásának kockázatát. A fetuin-A hasonló tulajdonságai miatt már vizsgálták a molekula szerepét ezen extraintesztinális eltérések kialakulásában. A *H. pylori* fertőzésben a szérumban a fetuin-A koncentráció változásáról ellentmondásos eredmények születtek.

A fetuin-A szint és a *H. pylori* fertőzés közötti kapcsolatot a statisztikai analízishez megfelelő elemszámú, jól karakterizált szisztémás lupus erythematosus (SLE) betegcsoportban vizsgáltuk. Az SLE ezerarcú betegség. A bőr, ízületi, savóshártya, szív, vérképzőszervi, vese és központi idegrendszeri érintettség fordul elő a leggyakrabban, de gyakorlatilag minden szerv érintett lehet. Kialakulásában a genetikai hajlamosító tényezők mellett epigenetikai faktorok, környezeti hatások is szerepet játszanak. SLE-t provokáló, aktiváló gyakori tényezők a fertőzések.

2. Célkitűzések

Gyakorló háziorként a fetuin-A élettani-kórélettani szerepe 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 fetuin-A szint és a *Helicobacter pylori* fertőzés utáni állapot kapcsolatának vizsgálata SLE-ben szenvedő betegekben (3. vizsgálat).

3. Betegek és módszerek

Betegek

1. vizsgálat. A PPAR α intron 7 G/C polimorfizmust 244 személyben vizsgáltuk (1. csoport). Az 1. csoport 79 referencia személyből (15 férfi, 64 nő, életkor: $61,0 \pm 9,4$ év) és 165, szívinfarktust túlélte betegből (105 férfi, 60 nő, életkor: $59,6 \pm 12,2$ év) állt. A posztinfarktusos betegek anamnézisében STEMI szerepelt (6-24 hónappal a vizsgálat megkezdése előtt).

A két PPAR γ (Pro12Ala és C161T) polimorfizmust 327 egyénen vizsgáltunk (2. csoport). A 2. csoportba 162 referencia személy (61 férfi, 101 nő, életkor: $56,1 \pm 13,8$ év), valamint az 1. csoportban leírt 165 posztinfarktusos beteg tartozott.

2. vizsgálat. A C1-inhibitor hiánnyal járó hereditár angioödéma vizsgálatunkba 25, 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 a II-es típusú C1-INH-HAE csoportba tartozott. A betegség diagnózisát a családfa-analízis, a klinikai manifesztációk és a komplement szintek változása alapján állítottuk fel. Tartós profilaktikus kezelésben 10 beteg részesült, közülük 9 danazol, egy pedig tranexámsavat kapott. A többi 15 beteg nem kapott megelőző kezelést. A betegek a Semmelweis Egyetem Országos Angiooedema Központjában álltak gondozás alatt. A vérmintákat a tünetmentes időszakban (az éves kontroll vizsgálat során), valamint rohamok esetén a kezelés megkezdése előtt, de az ödémák megjelenését követő 6 órán belül vettük le. Az eredményeket szintén 25 fő egészséges véradó értékeihez hasonlítottuk.

3. vizsgálat. A szérumbéta-in-A szint és a *H. pylori* fertőzés utáni állapot kapcsolatát 117 SLE-ben szenvedő betegen vizsgáltuk (14 férfi, 103 nő, életkor medián: 43 év (Q1-Q3: 31–55), akik a Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Ambulanciáján álltak gondozás alatt. Az SLE diagnózisát az Amerikai Rheumatológiai Társaság (ARA) kritériumrendszere alapján állítottuk fel. A betegség szervi megnyilvánulásaitól és súlyosságától függően kortikoszteroid, azatioprin, klorokin vagy ciklofoszfamid kezelésben részesültek. Egyik beteg sem kapott *H. pylori* eradikációs terápiát a megelőző 6 hónapban.

A vizsgálatokban résztvevő valamennyi személy tájékoztatáson alapuló beleegyezését adta a vizsgálatba való bevonása előtt.

Laboratóriumi módszerek

A szérumbéta-in-A koncentrációt radiális immundiffúzióval (RID) határoztuk meg.

A PPAR α és PPAR γ variánsok meghatározását PCR-RFLP technikával végeztük. A PPAR α G2467C intron 7 polimorfizmusát (rs4253778), a PPAR γ Pro12Ala (rs1801282) polimorfizmusát, illetve a PPAR γ (rs 3856806) C161T exon 6-os polimorfizmusát vizsgáltuk a megfelelő előremenő és reverz primerek felhasználásával.

A plazma glükóz és inzulin meghatározása rutin HK-G6P-DH, illetve elektrokemilumineszcencia immunassay (ELCIA) módszerrel történt. A HOMA-IR modellt (inzulinrezisztenciát értékelő homeosztázis modell) a Matthews et al. által leírtak szerint alkalmaztuk.

Az anti-*Helicobacter* IgG-t enzimhez kötött immunassay-vel (ELISA) határoztuk meg (NovaLisa). Az 1-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.

Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzést az SPSS szoftverrel (v21 és v23) végeztük. Az elemzések során nem paraméteres módszereket alkalmaztunk. Minden vizsgálatunkban a $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

4. Eredmények

1. vizsgálat. 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.

A PPAR α intron 7 G/C és a PPAR γ Pro12Ala alléljai nem különböztek szignifikánsan a posztinfarktusos betegek és a referencia alanyok között. A posztinfarktusos betegek kohorszában azonban szignifikánsan magasabb volt a PPAR γ C161T allél gyakorisága a referencia alanyokhoz képest ($p = 0,001$).

A PPAR α intron7 G2467C polimorfizmus CC genotípusú egyéneinek szérum fetuin-A szintje magasabb volt, mint a GG genotípusú (662 ± 170 mg/l, $n = 6$ vs. 641 ± 150 mg/l, $n = 164$, $p = 0,040$, Mann-Whitney teszt). A domináns modellben (C vs. nem-C nukleotid) a minor variáns C allállal rendelkező egyének szignifikánsan magasabb szérum fetuin-A-koncentrációt mutattak, mint a nem-C nukleotid esetében (670 ± 114 mg/l, $n = 80$ vs. 641 ± 105 mg/l, $n = 164$, $p = 0,018$). A recesszív modellben (G vs. nem-G nukleotid) nem volt különbség a két változat között.

A fetuin-A koncentráció szignifikánsan korrelált a testtömeg indexszel (BMI), a diabétesz fennállásával, a HOMA-IR-rel, a nemmel, a posztinfarktus státusszal, a GG/GC/CC genotípussal, valamint a C alléll. A parciális korrelációs elemzés során azonban a fetuin-A koncentráció és a PPAR α intron 7 GG/GC/CC genotípus közötti kapcsolat szignifikanciáját veszítette a fenti paraméterekre korrigálva. A fetuin-A szint és a PPAR α intron 7 C allél közötti kapcsolat is ugyanígy viselkedett a parciális korrelációs elemzés során, de szignifikáns maradt az infarktus utáni állapotra történő illesztés után ($r = 0,131$, $p = 0,041$).

Az egyváltozós lineáris regressziós analízis során a szérum fetuin-A szint gyenge, de statisztikailag szignifikáns kapcsolatot mutatott az összes vizsgált potenciális prediktorral, beleértve a PPAR α intron 7 G/C genotípust és a C allélt, de az életkorról nem. Így az életkort kizártuk a további elemzésből.

Ezt követően többszörös regressziós modellben megvizsgáltuk, hogy a PPAR α intron 7 G/C genotípusa és a C allél meghatározhatja-e a szérum fetuin-A koncentrációját. Az életkor kivételével az összes független változót szerepeltetve a modellben, a PPAR α intron 7 GG/GC/CC genotípus (standardizált $\beta = 0,134$, $p = 0,036$) és a C allél (standardizált $\beta = 0,144$, $p = 0,024$) volt a fetuin-A szint egyetlen statisztikailag szignifikáns meghatározója. A visszafelé lépéses regressziós (backward stepwise regression) modellben a posztinfarktus státusz, a PPAR α intron 7 GG/GC/CC, valamint C allél bizonyult a fetuin-A koncentráció legerősebb determinánsának (1. táblázat).

1. táblázat. A PPAR α intron 7 G/C genotípusok, a C allél és a szérum fetuin-A koncentráció közötti kapcsolat többszörös regressziós vizsgálata backward stepwise regressziós modellben (n = 244)

Prediktor	PPAR α intron 7 GG/GC/CC		PPAR α intron 7 C allél	
	Standardizált β	p	Standardizált β	p
Posztinfarktus státusz (nem / igen)	0,214	0,001	0,215	0,001
PPAR α intron 7 genetika	0,135	0,032	0,144	0,021
	Modell illeszkedése: p < 0,001		Modell illeszkedése: p < 0,001	

A PPAR γ 2 Pro12Ala változatok és a szérum fetuin-A koncentráció közötti kapcsolat elemzése során a Pro/Pro és Pro/Ala genotípusú betegek szérum fetuin-A koncentrációja szignifikánsan magasabb volt, mint az Ala/Ala genotípusú betegeké (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 vs. non-Pro) a Pro allél mellett a fetuin-A szint meghaladta a nem-Pro változatét (687 \pm 131 mg/l, n = 322 vs. 565 \pm 116 mg/l, n = 5, p = 0,047, Mann–Whitney teszt). A recesszív modellben (Ala vs. nem-Ala) a fetuin-A koncentrációk nem különböztek egymástól.

A szérum fetuin-A koncentrációja szignifikáns összefüggést mutatott a BMI-vel, a HOMA-IR-rel, 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. Így ez a két utóbbi paraméter kimaradt a további elemzésből. A parciális korreláció során a fetuin-A koncentráció és a Pro allél közötti kapcsolat szignifikanciája elveszett a BMI-

re és a nemre történt korrekció után, de a HOMA-IR-re történt igazítás után nem ($r = 0,129$, $p = 0,027$, Spearman-korreláció).

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

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

A PPAR γ exon 6 C161T változatai és a szérumban lévő fetuin-A koncentrációi közötti kapcsolat elemzése alapján nem találtunk szignifikáns különbséget a szérumban lévő fetuin-A koncentrációban a különböző PPAR γ exon 6 C161T genotípusú egyedek között, sem a C és nem C, vagy T és nem T allélok között. A fetuin-A szint nem korrelált a PPAR γ C161T genotípusokkal, valamint a C és T allélokkal sem. A posztinfarktusos csoportban 3 minor variáns homozigóta (TT) volt, de a referenciacsoportban egy sem. Így a posztinfarktusos betegek genotípus-eloszlása jelentősen eltért a referencia egyénekétől (CC/CT/TT: 130/37/3 vs. 140/17/0, $p = 0,006$). A T allél szignifikánsan gyakoribb volt a posztinfarktusos betegek között a referenciacsoportéhoz képest ($40/170 = 23,5\%$ vs. $17/157 = 10,8\%$, $p = 0,002$). Ennek megfelelően az infarktus utáni, CC genotípusú betegek fetuin-A szintje alacsonyabb volt, mint a referencia alanyoké (668 ± 113 mg/l, $n = 130$ vs. 710 ± 146 mg/l, $n = 140$, $p = 0,037$).

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

A C1-INH-HAE-ban szenvedő betegekben tünetmentes időszakban szignifikánsan alacsonyabb szérumbetuin-A és tumor nekrozis faktor- α (TNF α) szintet mértünk az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva. E két csoport között a CRP és a D-dimer koncentrációja nem mutatott jelentős eltérést (2. táblázat).

Angioödémás roham alatt a C1-INH-HAE-ban szenvedő betegek betuin-A szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a tünetmentes időszakban. A CRP és a TNF α ugyanakkor nem különbözött jelentősen a rohammentes periódus és a rohamok alatt.

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. Betegeinket az ödémás elváltozások elhelyezkedése szerint két csoportra osztottuk: subcutan (n = 12) és submucosus (n = 12) tünetek (1 betegnek kevert tünetei voltak). Emelkedett szérumbetuin-A szintet csak a subcutan rohamok esetén mértünk: 295 mg/l (260-325) vs. 254 mg/l (200-273) (medián, Q1-Q3, p = 0,033, Wilcoxon teszt).

2. táblázat. A betuin-A, CRP, TNF α , D-dimer szint C1-INH-HAE-s betegek (n = 25) és kontrollok (n = 25) szérumban

	C1-INH-HAE-s betegek		Egészséges kontroll	p1	p2	p3
	Tünetmentes	Roham alatt				
Fetuin-A (µg/ml)	258 (224–285)	287 (261–317)	293 (263–329)	0,035	0,021	0,945
CRP (mg/l)	1,25	3,57	1,95	0,303	0,247	0,528

	(0,77– 4,75)	(0,93– 4,73)	(1,16– 3,91)			
TNFα (ng/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 (μg/ml)	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 Q1-Q3 értékek. p1: C1-INH-HAE tünetmentes vs. egészséges kontroll, Mann-Whitney teszt; p2: rohammentes vs. roham alatt C1-INH-HAE-s betegek, Wilcoxon teszt; p3: roham alatti H C1-INH-HAE-s betegek vs. egészséges kontroll, Mann-Whitney 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 (beteg tünetmentes, beteg roham alatt és egészséges kontroll) egyikében sem. A fetuin-A, CRP és TNF α szint nem különbözött lényegesen a profilaxist kapó és abban és nem részesülő betegek között sem.

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

A H. pylori pozitív és negatív SLE-ben szenvedő betegek aktuális, anti-dsDNS-sel, C3-val, anti-C1q-val, és a diagnózis idején felállított SLE betegségaktivitási indexszel (SLEDAI) jellemzett betegségaktivitása nem különbözött egymástól.

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 (lineáris asszociációs együttható = 4,867, Spearman $r = 0,205$, $p = 0,027$). A szérum fetuin-A szint és a H. pylori IgG szint azonban már nem korrelált szignifikánsan sem az összes betegben ($r = 0,141$, $p = 0,154$,

n = 117), sem a *H. pylori* pozitív páciensekben ($r = 0,104$, $p = 0,448$, $n = 62$).

Szignifikáns összefüggést figyeltünk meg a szérum fetuin-A szint és Westergren-érték (We) ($\beta = -0,364$, $p < 0,001$), a fehérvérsejtszám ($\beta = -0,347$, $p = 0,001$), a CRP ($\beta = -0,300$, $p = 0,002$), az összfehérje ($\beta = 0,349$, $p = 0,001$), az albuminszint ($\beta = 0,409$, $p < 0,001$) és a diagnózis idején megállapított SLEDAI index-szel ($\beta = -0,278$, $p < 0,010$).

Ezt követően egy többszörös regressziós modellben elemeztük a fetuin-A szint és az egyváltozós regressziós elemzésben szignifikáns öt paraméter összefüggését (az összfehérje és az albumin közötti erős kolinearitás miatt csak az utóbbival számoltunk). Csak az albumin mutatott szignifikáns összefüggést a fetuin-A-val (standardizált $\beta = 0,293$, $p = 0,029$), de a *H. pylori* státusszal vagy a SLEDAI-val nem volt statisztikailag szignifikáns kapcsolat.

5. Következtetések

1. vizsgálat

A PPAR α intron 7 G2467C polimorfizmus C allélja szignifikánsan magasabb szérum 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 a posztinfarktusos betegek körében, a magasabb fetuin-A koncentráció náluk is káros hatással lehet az anyagcsere-állapotra.

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 státusztól.

A PPAR γ C161T polimorfizmus és a fetuin-A koncentráció között nincs lényeges kapcsolat.

2. vizsgálat

A C1-INH-HAE-ban a plazma fetuin-A szint angioödémás rohamok alatt emelkedik. A jelenség valószínű magyarázata a molekula – irodalmi adatok alapján ismert - gyulladásgátló, az endothelt védő, az érpermeabilitást csökkentő hatása.

3. vizsgálat

A szérum fetuin-A koncentráció szignifikánsan különbözött a H. pylori fertőzéssel átesett és a H. pylori negatív betegek között, de ez a különbség nem a posztinfekciós státusból adódik. Keresztmetszeti vizsgálatunkban nem tudtuk megerősíteni, hogy a H. pylori posztinfekciós állapot önmagában meghatározná a szérum fetuin-A koncentrációját az általunk vizsgált SLE-ben szenvedő betegek körében. Az SLE aktivitási paraméterei nem befolyásolták jelentősen a fetuin-A szintet.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezéshez kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

1. **Márkus B**, Vörös K, Supák 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 Paper: 7636019. (2017) IF: 3,386
2. **Márkus B**, Veszeli N, Temesszentandrás Gy, 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 Paper: 67. (2019) IF: 3,523
3. **Márkus B**, Temesszentandrás Gy, 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) IF-2021: 2,298

A disszertációhoz kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impaktfaktor: 9,207

Az értekezéstől független saját publikációk jegyzéke

Idegen nyelvű közlemények:

1. Temesszentandrás Gy, Vörös K, **Márkus B**, Böröcz Z, Kaszás E, Prohászka 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: 2742-2750. (2016) IF: 1,585

2. Vörös K, **Márkus B**, Hargittay Cs, Sisak O, Kalabay L. Perceived cardiovascular risk and attitude towards lifestyle change. *Family Practice* 35(6): 712-717. (2018) IF: 1,986
3. **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. (2019) IF: 2,493
4. **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* 23:2 (2022) <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01615-5> (2022-ig BMC Family Practice) IF-2021: 2,634
5. Hargittay Cs, Eőry 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* 9:944047. (2022) IF-2021: 5,508
6. 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-Too, 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) IF-2021: 1,792

Magyar nyelvű közlemények:

1. Kalabay L, **Márkus B**, Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z. A GERD kezelése a napi gyakorlatban Magyar Belorvosi Archivum 67(1): 15-18. (2014)
2. **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)
3. 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): 486-495. (2016)
4. Torzsa P, Csatlós D, Eőry A, Hargittay Cs, Horváth F, László A, **Márkus B**, Mohos A, Kalabay L, Győrffy Zs. Hivatással és hálapénzzel kapcsolatos vélekedések a magyarországi családorvosok és családorvos rezidensek körében. Orvosi Hetilap 157(36): 1438-1444. (2016) IF: 0,349
5. Vandrus B, Kalabay L, Hargittay Cs, **Márkus B**, Tamás F, Torzsa P. Lila vizeletgyűjtő zsák szindróma. Lege Artis Medicinae 27(3): 127-129. (2017)
6. 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
7. **Márkus B**, Matyasovszky M, Vörös K, Torzsa P, Rurik I, Herszényi L, Tulassay Z, Kalabay L. A Helicobacter pylori

- fertőzés diagnosztikájának és kezelésének mai hazai gyakorlata. Magyar Belorvosi Archivum 71(4): 201-207. (2018)
8. Torzsa P, Csatlós D, Eőry A, Hargittay Cs, **Márkus B**, Mohos A, Kalabay L, Rihmer Z. A szorongásos zavarok és a depresszió felismerése, kezelése az alapellátásban. Magyar Családorvosok Lapja 6, 25-28. (2019)
 9. 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) IF: 0,497
 10. 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)
 11. 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)
 12. **Márkus B**, Ujhelyi E, Vörös K, Kalabay L. A szérum fetuin-A-koncentrációja HIV-negatív és HIV-pozitív betegekben. Magyar Belorvosi Archivum 73(5): 255-257. (2020)
 13. 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) IF: 0,707

Könyvrészek:

1. Kalabay L, **Márkus B.** Autoimmun betegségek. In: Kalabay L, Gálffy G, Ilyés I, Rurik I, Torzsa P, Vajer P. (szerk.) A családorvostan elmélete és gyakorlata. Semmelweis Egyetem, Budapest pp. 91-149. (2018)
2. Kalabay L, **Márkus B.** A tartós kortikoszteroid kezelés mellékhatásai. In: Kalabay L, Gálffy G, Ilyés I, Rurik, I, Torzsa P, Vajer P. (szerk.) A családorvostan elmélete és gyakorlata. Semmelweis Egyetem, Budapest pp. 192-206. (2018)
3. Heim Sz, Kolozsvári LR, **Márkus B,** Mester L, Mészáros M, Nánási A, Pipicz M, Rinfel J, Kalmár Zné. Oktatástechnikai kézikönyv családorvosok részére. Akadémiai Kiadó, Budapest (2020) ISBN: 978 963 454 608 5.

Jegyzetfejezetek:

1. **Márkus B.** Krízishelyzetek a családorvosi gyakorlatban In: Kalabay L, Torzsa P, Vörös K. (szerk.) Családorvosi ismeretek. Előadás- és fakultációs jegyzet. Semmelweis Kiadó, Budapest pp. 55-72. (2017)
2. **Márkus B.** Familienmedizin. In: Kalabay L. Gálffy G, Ilyés I, Rurik I, Torzsa P, Vajer P. (szerk.) A családorvostan elmélete és gyakorlata. Semmelweis Egyetem, Budapest pp. 2-11. (2018)

A disszertációhoz nem kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impaktfaktor: 17,675

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