

Kockázati és aktivitási tényezők diabétesz mellituszban és proteinuriában

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Mohás Márton

Témavezetők:

Prof. Dr. Wittmann István

Prof. Dr. Melegh Béla

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. számú Belgyógyászati Klinika
és Nephrológiai Centrum

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetika Intézet



Pécs, 2011

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AGE	advanced glycation endproduct - előrehaladott glikációs végtermék
BMI	body mass index - testtömeg index
CIMT	carotis intima media thickness - artéria karotisz intima-média vastagság
FN3K	fruktózamin-3-kináz
GCK	glükokináz
GCKR	glucokinase regulatory protein - glukokináz enzimet szabályozó fehérje
GFR	glomeruláris filtrációs ráta
HDL	high density lipoprotein - magas sűrűségű lipoprotein
LDH	laktát-dehidrogenáz
LDL	low density lipoprotein - alacsony sűrűségű lipoprotein
MDRD	Modification Diet in Renal Deseases
NEG	nem-enzimatis glikáció
PCR	polimeráz láncreakció
RFLP	restrikciós fragmenthossz polimorfizmus
SNP	single nucleotide polymorphism - egyszerű nukleotid polimorfizmus
T2DM	2-es típusú diabétesz mellitusz

1. BEVEZETÉS

A Föld lakossága fokozatosan előregedik, az urbanizáció nagyütemben felgyorsult, a lakosság körében az elhízás egyre nagyobb méreteket öltött. A legfrissebb felmérések szerint 2000-ben a világon több mint 170 millióan szenvedtek 2-es típusú diabétesz mellitusban (T2DM) és a betegek száma a becslések szerint 2030-ra megduplázódhat, és elérheti az ijesztő 360 milliós számot. A diabéteszes mikro- és makrovaszkuláris szövődményei jelentős terhet jelentenek mind a betegek, mind az egészségügy számára, ezért a cukorbetegség gondozása során a szövődmények megelőzése és kezelése a fő cél.

A diabéteszes nefropátiát a T2DM mikrovaszkuláris szövődményei közé soroljuk, komoly egészségügyi jelentősége abban áll, hogy a cukorbetegségben szenvedők 3-6-szoros kardiovaszkuláris rizikóját 15-20-szorosára fokozza.

A patogenezisben kulcsfontosságú szerepe van a rossz szénhidrátanyagcsere kontrollnak, az oxidatív stressznek és az előrehaladott glikációs végtermékeknek (AGE). Kialakulásában szerepet játszó környezeti és egyéb faktorokon túl a genetikai hajlam elhanyagolhatatlan. A T2DM genetikai háttere komplex és kevésbé tisztázott. A betegség kialakulásához vezető folyamatokban számos gén és géntermék vesz részt, kölcsönhatásuként, az egyes diabetogén gének eltérő fenotípusa eredőjeként határozható meg a genetikai hajlam, amelyet nagymértékben befolyásol az etnikai hovatartozás és az egyéb környezeti faktorok.

A nem-enzimatis glikáció (NEG) során cukrok spontán módon (enzim által nem katalizált módon) képesek intra- és extracelluláris fehérjék oldalláncjaihoz kötődni. Az így képződött korai glikációs termékek (Schiff-bázis) instabil vegyületek, melyek hosszabb idő elteltével, további kémiai átrendeződéssel, sokkal stabilabb szerkezetű Amadori-termékké alakulnak. Ezt követően az Amadori-termékből több irreverzibilis reakció eredményeképpen AGE-k keletkeznek. Az AGE-knek bizonyítottan fontos patogenetikai szerepük van a diabéteszes mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásában.

Az AGE-k a szöveteinkben 'in situ' képződve felhalmozódhatnak, illetve a keringés útján különböző szövetekben lerakódnak. A monocita-makrofág rendszer általi elimináció nehéz és további veszélyeket rejt magában. A makrofágok a végtermékeket bekebelezik és degradálják, azonban ez a folyamat korántsem detoxifikálja az AGE-kat, hiszen változatlanul toxikus, kisebb molekulású, ezáltal még mobilisabb köztes termékek jönnek létre, fokozva a szöveti károsító hatás mértékét. Az AGE-k és fragmentumaik kizárólag a vesén keresztül tudnak eliminálódni, ez azt is jelenti, hogy károsító hatásuknak fő célszerve maga a vese. A

glomerulusokban szabadon filtrálódva a proximális tubuláris sejtekhez jutnak, ahol receptoraikhoz kötődve gyulladási választ váltanak ki, ami végeredményben a vese károsodásához és albuminuria megjelenéséhez vezet (diabéteszes nefropátia), súlyosabb esetben a proteinuria akár a nefrotikus mértékig is fokozódhat. A fokozódó proteinuria miatt a vese funkcionálisan károsodik és csökken a glomeruláris filtrációs ráta (GFR), így elkezdődik egy „circulus vitiosus”, hiszen az AGE-k szérumszintje tartósan növekedni kezd.

A proteinuria és a vesepusztulás, valamint a proteinuria és az ateroszklerózis között szoros kapcsolatot mutattak ki. A patogenetikai összefüggést sokféleképpen képzelik el: egyesek szerint a proteinuria, különösen T2DM-ben, az endotél és a vese károsodásának markere. Mások szerint a proteinuria nem csupán marker, hanem „marker”, vagyis a nefronpusztulásban oki szerepet játszik. A vizeletben megjelenő protein a proximális tubuláris sejtek által aktív módon reabszorbeálódik. Tartós és nagymértékű proteinuria esetében ezek a sejtek kimerülnek és károsodnak, gyulladási mediátorok szabadulnak fel és a tubulointersticiális fibrózis végeredményeként a nefronok pusztulásával kialakul a veseelégtelenség. Sajnos ma még nem létezik olyan klinikai „rutin” laboratóriumi vizsgálat, amely lehetővé tenné a nefrózis szindróma pontos etiológiai tisztázását és felvilágosítást adna a betegség várható lefolyásáról. A laktát dehidrogenáz (LDH) enzim különböző mennyiségben szervezetünk minden sejtjében megtalálható, aktivitásának mérése, továbbá az LDH izoenzim meghatározása, jól használható számos sejtsejtéssel járó kórképben.

A NEG-et sokáig irreverzibilis folyamatnak tekintették, azonban néhány évvel ezelőtt a fruktózamin-3-kináz enzim (FN3K) felfedezésével egy új, intracelluláris enzimátikus deglikációs folyamat került felismerésre. A deglikációért felelős enzim alacsony molekulásúlyú fruktózaminokat (pl. fruktózlizin) és egyéb fehérjékhez kötött fruktózaminokat foszforilál a harmadik szénatomon, aminek következtében egy instabil vegyület keletkezik, ami spontán módon bomlik szervesetlen foszfátra, 3-dezoxiglukozonra és a „deglikált” aminocsoportra. A FN3K-gén a 17q25 lókuszonban található, 6 exonja egy 309 aminosavból álló, 35 kDa molekulásúlyú enzimet kódol, ami ubikviter módon fejeződik ki szöveteinkben, cukor általi károsító hatásnak nagymértékben kitett szövetekben (pl.: idegszövet, vese, szív, vörösvértestek), expressziója fokozottabb. Az FN3K deglikációban betöltött szerepét állatkísérletes modellben is igazolták. FN3K $-/-$ egerekben az intracelluláris glikált fehérjék szintje két és félszer magasabb volt a kontroll egerekhez képest.

A glukokináz (GCK) a glikolízis folyamatának egyik fontos enzime, úgynevezett „glukóz-szenzorként” jelentős szerepet játszik a szénhidrát anyagcserében. A glikolízis első lépésében a glukóz glukóz-6-foszfáttá foszforilálódik, ezt a reakciót a hexokináz és a GCK

katalizálja. A hexokináz minden sejtben megtalálható, a GCK azonban csak a máj parenchymasejtjeiben, illetve a Langerhans-szigetek béta-sejtjeiben termelődik. Alacsony glukóz-koncentrációk esetén a GCK a májsejtek sejtmagjában található. Metabolikus változások következtében (magasabb glukóz és fruktóz koncentrációk) azonban transzlokálódik a citoplazmába. A májban és a pankreász béta-sejtjeiben kifejeződik egy, a GCK enzimet szabályozó fehérje (glucokinase regulatory protein, GCKR), amely vércukorszinttől függően, kompetitív módon a GCK enzimhez kötődve egy inaktív heterodimert képezve fejt ki gátló hatását. A 27 kb hosszúságú GCKR-gén a 2p23 kromoszómán található és egy 19 exonból álló 68 kDa nagyságú fehérjét kódol.

A genom-méretű asszociációs vizsgálatok kimutatták, hogy a GCKR-génben azonosított két SNP (rs780094 és rs1260326) összefüggésben áll az éhgyomri vércukorszinttel és a szérumszinttel. Számos tanulmányban vizsgálták szerepüket, mint T2DM kandidáns, illetve a hipertrigliceridémiára hajlamosító génvariánsokat. Ismert, hogy a magas szérumszint triglicerid szint a kardiovaszkuláris megbetegedések rizikófaktora, ennek megfelelően a GCKR-génvariánsok metabolikus hatásainak tanulmányozása fontos lehet a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának megértésében is.

Mindezek alapján elmondható, hogy az AGE-k szérumszintjét befolyásoló, a plazma glukóz szinttel és a hipertrigliceridémiával összefüggést mutató génpolimorfizmusok vizsgálata a diabéteszes- (diabéteszes nefropátia) és nem diabéteszes vesebetegségek kockázatának megítélésében kiemelkedő fontosságú szerepet tölt be.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Három célt tűztünk ki magunk elé:

1. Megvizsgáltuk, hogy az FN3K enzim gén G900C polimorfizmus (rs1056534) összefüggését a T2DM-mel, az allélfrekvenciák eloszlását T2DM-ben szenvedő betegekben és egészséges kontrollokban. Tanulmányoztuk továbbá a diabéteszes mikrovaszkuláris szövődményekre, különös tekintettel a diabéteszes nefropátiára való esetleges hajlamosító/védő hatását.
2. Megvizsgáltuk a GCKR gén rs 780094 és rs 1260326 funkcionális variánsok és a szénhidrát- és lipid-metabolizmus közötti összefüggést, az allélfrekvenciák megoszlását, továbbá az artéria karotisz intima-média vastagsággal (CIMT) és a diabéteszes nefropátiával való összefüggést T2DM-ben, metabolikus szindrómában szenvedő betegekben és egészséges kontroll személyekben.
3. Célul tűztük ki az LDH és izoenzimeinek vizsgálatát nefrózis szindrómás, nem-nefrózis szindrómás vesebetegekben és kontroll populációban. Tanulmányoztuk az LDH nefrózis szindrómában betöltött prognosztikai szerepét.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3. 1. Betegek és kontroll személyek

A tanulmányunkba bevont betegek a Pécsi Tudományegyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológia Centrum gondozásában állnak. A T2DM-et a WHO kritériumai alapján diagnosztizáltuk. A metabolikus szindróma diagnózisának felállításához a National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III módosított kritériumrendszerét alkalmaztuk.

A kontroll csoportot traumatológiai osztályok betegei, véradó donorok és egyetemi dolgozók szolgáltatták, esetükben klinikai anamnéziséjük, fizikális vizsgálatuk, illetve labor paramétereik alapján cukorbetegség, metabolikus szindróma, illetve egyéb krónikus belgyógyászati betegség nem igazolódott.

A kutatásban résztvevők írásos beleegyező nyilatkozatot tettek és munkánkat a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta.

3. 2. Klinikai adatok

A tanulmányban résztvevők részletes orvosi kivizsgáláson estek át. Klinikai paramétereiket rutin laboratóriumi módszerek segítségével 12 órás éhezést követően nyert vérmintákból végeztük. A testtömeg indexet (body mass index, BMI) a testsúly (kg) osztva a testmagasság négyzetével (m^2) képlet használatával számoltuk. A GFR-t a Modification Diet in Renal Diseases (MDRD) képlet segítségével becsültük. A CIMT-t B-módú ultrahang készülékkel, nagyfelbontású 10 MHz lineáris transzducser felhasználásával mértük. Az LDH izoenzimek arányait, elektroforetikus elválasztást követően, aktivitásuk alapján denzitometriásan határoztuk meg.

3. 3. Genotipizálás

A DNS mintákat és a klinikai adatokat a Pécsi Tudományegyetem által működtetett, nemzetközileg koordinált, az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága által jóváhagyott Központi Biobankban helyeztük el.

A genetikai vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Genetika Intézetben végeztük. A vizsgálandó DNS mintákat rutin kisózásos módszerrel perifériás vér leukocitáiból nyertük. A

genotipizálást polimeráz láncreakció/restrikciós fragmentumhossz polimorfizmus (PCR/RFLP) módszer segítségével végeztük.

Az FN3K G900C SNP analízise során a vizsgálandó szakaszt PCR-rel történő felsokszorozásához a következő specifikus oligonukleotid primerpárokat alkalmaztuk: forward 5'-GGT TTC CCC AGA TCC TTC TTC; reverse 5'-GAC AGG GGG ATT GGT ATG TG. A keletkezett 400 bp hosszúságú PCR terméket agaróz gélelektroforézissel 1,5 %-os gélben vizsgáltuk. A PCR termékből 15 µl-t 1U Eco130I (StyI) restrikciós endonukleázzal hasítottuk, és a keletkezett fragmentumokat 3 %-os etídium-bromidos agaróz gélben analizáltuk. Az amplifikáció során az alábbi hőprogramot alkalmaztuk: 1. lépés 96°C 2 perc; 2. lépés 96°C 0,5 perc; 3. lépés 60°C 0,5 perc, 4. lépés 72°C 0,5 perc 30 ciklusban ismételve, majd ezt követően 72 °C 5 perc végső extenzió. Az amplifikáció 50 µl végtérfogatban zajlott, mely 30 µl vizet, 10 µl Betaine-t, 5 µl reakciópuffert (500 mM KCl, 14 mM MgCl₂, 10 mM Tris-HCl, pH 9,0), 1 – 1 µl specifikus primer párt, 1 µl dNTP-t, illetve 1 µl Taq polimerázt tartalmazott. A mixbe 1 µg DNS-t tettünk.

A GCKR génpolimorfizmusainak vizsgálata során a PCR-al történő felsokszorozáshoz a következő specifikus oligonukleotid primerpárokat alkalmaztuk; GCKR rs1260326: forward 5'-TGC AGA CTA TAG TGG AGC CG-3' and reverse 5'-CAT CAC ATG GCC ACT GCT TT-3'; GCKR rs780094: forward 5'-GAT TGT CTC AGG CAA ACC TGG TAG-3' and reverse 5'-CTA GGA GTG GTG GCA TAC ACC TG-3'. Az amplifikáció során az alábbi hőprogramot alkalmaztuk: predenaturáció 96°C, 2 perc; 35 ciklusban denaturáció 96°C, 20 perc (rs1260326 esetében), 30 ciklusban 96°C, 20 perc (rs780094 esetében); primer hibridizáció 60°C 20 perc (rs1260326 esetében) és 62°C 30 perc (rs780094 esetében); primer extenzió 30 perc 72°C; végső extenzió 72°C 5 perc. Az ampliconok emésztését az rs1260326 esetében a HpaII, az rs780094 esetében pedig a PscI restrikciós endonukleázzal végeztük. A folyamat az rs1260326-nél a 231 bp nagyságú amplicon emésztése a CC genotípus esetében 18, 63, 150 bp hosszúságú fragmentumokat, a TT genotípus esetében 18 és 213 bp hosszúságú fragmentumokat, míg a heterozigótáknál 18, 63, 150, 213 bp hosszúságú fragmentumokat eredményezett. Az rs780094 esetében a 427 bp hosszúságú amplicon emésztése során a következő fragmentumokat detektáltuk, GG: 62, 177, 188 bp; AA: 62, 365 bp; GA: 62, 177, 188, 365 bp.

3. 4. Statisztikai elemzés

Statisztikai elemzéshez az SPSS program 15.0 verzióját használtuk. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. A minták eloszlásának meghatározásához a Kolmogorov-Smirnov-tesztet alkalmaztuk. A folytonos adatok összehasonlításához a varianciaanalízist (ANOVA), a kovariancia-elemzést (ANCOVA), a Kruskal-Wallis tesztet követő Mann-Whitney U-próbát használtuk. Korrelációs vizsgálataink során a Pearson és Spearman's rho teszteket alkalmaztuk eloszlásától függően. Túlélési analízis során a Kaplan-Meier tesztet, a kvalitatív adatok esetében a chi-négyzet próbát, a rizikóbecsléséhez a többváltozós logisztikus regressziós analízist alkalmaztuk.

4. EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉSÜK

4. 1. A fruktózamin-3-kináz enzim G900C génpolimorfizmusának vizsgálata

Az elmúlt évek kutatásainak eredményeképpen igazolódott, hogy létezik egy FN3K nevű enzim, ami működése során képes a NEG során glikált fehérjéket „megjavítani”. Az enzim génjében több génpolimorfizmust azonosítottak, ezek közül több, például a G900C polimorfizmus, összefüggést mutatott az enzim aktivitásával. Tanulmányunkban az FN3K G900C polimorfizmusnak a T2DM-mel és a diabéteszes mikrovaszkuláris szövődeményekkel való kapcsolatát kutattuk.

A betegek és az egészséges kontroll személyek között a genotípusok tekintetében nem volt szignifikáns különbség, a genotípus eloszlás követte a Hardy-Weinberg egyensúlyt (T2DM, GG: 41% GC: 54% CC: 5%; kontrollok, GG: 43 %, GC: 51%, CC: 6%, $p>0,05$).

Az irodalomban számos közleményben felvetették annak lehetőségét, hogy az FN3K aktivitása összefüggésben áll az össz-glikált hemoglobin mennyiségével, és a HbA_{1c}-vel. Delpierre és mtsai. korrelációt az enzimaktivitás és az össz-glikált hemoglobin mennyiség között nem találtak. Ezzel szemben tanulmányunkban a HbA_{1c} értéke a CC genotípusú egyéneknél szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkozott a többi genotípushoz képest (CC:6.48%; GC:7.66%; GG:7.68%; $p<0.001$). A HbA_{1c}-tercilisek alapján létrehozott csoportokban a harmadik tercilisben a C allél gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt az első tercilishoz képest (1. tercilis: 34,3% vs. 3. tercilis: 29,0%, $p<0,05$). Továbbá azt találtuk, hogy homozigóta minor allél esetében a diabétesz szignifikánsan idősebb életkorban került diagnózisra és a diabétesz időtartam is rövidebb a homozigóta GG genotípussal szemben ($p<0,05$). Több tanulmány felvetette az összefüggést az FN3K enzim génpolimorfizmusai és a diabéteszes mikrovaszkuláris szövődemények között. Újabb megfigyelések szerint diabéteszes nefropátiában, a progresszorokban az FN3K mRNS szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a nem-progresszorok és a kontrollokhoz képest, ami felveti annak lehetőségét, hogy az enzimnek esetleg szerepe lehet a diabéteszes nefropátia progressziójában. Tanulmányunkban a G900C polimorfizmus és a diabéteszes mikrovaszkuláris szövődemények megjelenése között logisztikus regresszióval szignifikáns összefüggést nem tudtunk kimutatni (diabéteszes nefropátia, OR (CI 95%): 0,796 (0,364-1,744), $p=0,569$; diabéteszes neuropátia, OR (CI 95%): 1,754 (0,806-3,393), $p=0,170$; diabéteszes retinopátia, OR (CI 95%): 1,213 (0,470-3,132), $p=0,690$).

A C900G variáns esetében a báziscsere nem okoz a kódolt fehérje aminosav szekvenciájában változást, továbbá a „splicing”-ot sem befolyásolja, így valószínű, hogy az enzimaktivitás változásáért nem a SNP önmagában, hanem feltételezhetően más polimorfizmusokkal való „linkage” a felelős. Ezeket az összefüggéseket jelen tanulmányunkban nem vizsgáltuk.

4. 2. A glukokináz-regulátor-fehérje génvariánsainak vizsgálata

Az elmúlt évek kutatási eredményeinek hatására a GCKR gént, mint kandidáns diabétesz gént kiterjedten vizsgálták. Az egész genomra kiterjedő asszociációs vizsgálatok felhívták a figyelmet GCKR-gén funkcionális variánsai (rs1260326, rs780094) és a hipertrigliceridémia közötti összefüggésre. Más tanulmányok az inzulin szekrécióval, az éhgyomri vércukor szintekkel írtak le összefüggést. A trigliceridszintet emelő és ugyanakkor vércukorszintet csökkentő inverz hatást európai és amerikai fehérekben, feketebőrű amerikaiakban és egyéb populációkban is tanulmányozták és megerősítették.

Az rs1260326 variáns esetében egy citozin/timin nukleotid csere jön létre, aminek következtében a kódolt aminosavak szekvenciájában prolin helyett leucin épül be. Ez a változás nagy valószínűséggel a kódolt fehérje strukturális változását hozza magával és abban az esetben, ha a szerkezetváltozás a fruktóz-6-foszfát, illetve a fruktóz-1-foszfát kötőhelyét érinti, úgy a fehérje funkcionális változását okozza. Az rs780094 és rs1260326 variánsok egymással nagyon szoros „linkage disequilibrium-ban” állnak ($r^2=0.96$).

Tanulmányunkban a GCKR gén funkcionális variánsait (rs1260326, rs780094) vizsgáltuk T2DM-ben, metabolikus szindrómában és egészséges kontroll személyekben. A legújabb vizsgálatokkal egybehangzóan, a mi eredményeink is megerősítik azt a megfigyelést, hogy a génvariánsok fordított kapcsolatban állnak a szérumtriglicerid és plazmaglukóz szintekkel T2DM-ben szenvedő és metabolikus szindrómás egyéneknél. A minor allél frekvencia esetében, hasonlóan az irodalomban közölt eredményekhez, nem volt szignifikáns különbség. Az rs780094 variáns esetében: a minor A allél frekvenciája a következő volt: kontrollcsoport, 47,4%, T2DM: 46,9%, metabolikus szindróma, 47,6%, $p>0,05$. Az rs1260326 variáns esetében a minor T allélnél a következő eredményeket kaptuk: kontrollcsoport, 48,8%, T2DM, 47,1%, metabolikus szindróma, 46,8%, $p>0,05$). A genotípus eloszlás minden csoportban követte a Hardy-Weinberg-egyensúlyt.

Az A és B táblázat a GCKR-gén két funkcionális variánsának esetében a genotípusok szerint mutatja be a lipid értékeket, a plazmaglukóz-koncentrációt, a BMI-t és a CIMT-t. A BMI esetében nem találtunk összefüggést sem az rs780094, sem az rs1260326 variánsokkal.

Összefüggést találtunk azonban az rs780094 és az rs1260326 minor allél és az emelkedett szérumtrigliceridek között valamennyi vizsgált csoportban. A GCKR génvariánsai és a szérumösszkoleszterin-szint között nem igazolódott összefüggés. A T2DM csoportban a HDL-koleszterinszint szignifikánsan alacsonyabb volt mindkét variáns esetében, továbbá a metabolikus szindrómás csoportban az LDL-koleszterin szintje szignifikánsan magasabb volt a minor allélre nézve homozigóta egyéneknél. Az irodalomban korábban közlésre került T2DM-mel szembeni protektív hatást nem sikerült igazolni, bár alacsonyabb plazma glukóz szinteket észleltünk a minor allélre nézve a homozigótákban.

A korábbi irodalmi adatok tükrében, tanulmányunkban nem csak a szénhidrát- és lipidprofil vizsgáltuk, hanem meghatároztuk a CIMT-et is, ami az ateroszklerózist és a kardiovaszkuláris megbetegedést előrejelző szubklinikus marker. Mindkét vizsgált variáns (rs780094, rs1260326) összefüggést mutatott a CIMT-tel.

A triglicerid és éhgyomri vércukor tercilisek alapján létrehozott csoportokban, az 1. tercilis és a 3. tercilis között, mindkét vizsgált génvariáns esetében a minor allél frekvenciájában szignifikáns különbség mutatkozott ($p < 0,05$).

Összefüggést találtunk a vizsgált GCKR génvariánsok és a hipertrigliceridémia kialakulása között (rs780094, OR (CI 95%): 1,748 (1,256-2,435), $p=0,001$; rs1260326, OR (CI 95%): 1,311 (1,078-1,596), $p=0,007$). Nemre, életkorra, szérum összkoleszterinre, koszorúsérbetegség jelenlétére és statin-terápiára történő korrigálást követően az összefüggés sokkal kifejezettebbé vált.

Egyik általunk vizsgált GCKR génvariáns esetén sem sikerült kimutatni a T2DM-re, vagy a metabolikus szindrómára gyakorolt hajlamosító/védő hatást. A GCKR egyik génvariánsa sem mutatott szignifikáns összefüggést a T2DM mikrovaszkuláris szövődményeivel.

A GCKR, mint regulátor fehérje fontos szerepet tölt be a szénhidrát és lipid metabolizmusban, hatásmechanizmusát tekintve több elmélet látott napvilágot, azonban pontos kóreltani szerepe jelenleg még nem tisztázott.

4. 3. Az LDH vizsgálata nefrózis szindrómás, nem-nefrózis szindrómás vesebetegekben és a kontrollokban

A szérum LDH-aktivitás mérése fontos laboratóriumi diagnosztikai eszköz a szövetkárosodással járó kórfolyamatokban, mivel a szövetszétesés során az enzim a sejtekből a keringésbe kerül. Az LDH eredetének tisztázásában nyújt segítséget az LDH izoenzim

meghatározás. A szérumban LDH-aktivitás vesebetegségekben betöltött diagnosztikus szerepét napjainkig kevés tanulmányban vizsgálták.

Nefrózis szindrómában a filtrált fehérje az elsődleges szűrlettel a proximális tubulusokba kerül, ahol a tubulussejtek endocitózissal a filtrált fehérjemennyiséget aktívan visszajuttatják a keringésbe. Mivel ez a folyamat rendkívül energiaigényes, a tubulussejtek energetikailag hamar „kimerülhetnek” és károsodnak. A nagy mennyiségű fehérje a tubulussejtekre toxikus hatással van: fokozza a sejtek apoptózisát és proliferációját, így a proximális tubulussejtek a „turnover” felgyorsul. A folyamat hátterében azt feltételezik, hogy bizonyos szérumban fehérjék a proximális tubulusba jutva gyulladást okoznak. A folyamat végeredményeképp a tubulussejtek apikális és bazolaterális membránja is sérül, ezáltal az LDH mind a szérumba, mind a vizeletbe szabadon kiáramolhat a citoplazmából.

Nefrózis szindrómás (NEPHR) és nem-nefrózis szindrómás (NON-NEPHR) betegekben, továbbá pozitív kontrollként hipoalbuminémiás, különböző gasztrointesztinális betegségben szenvedő egyéneknél (KONTR) vizsgáltuk a szérumban LDH-aktivitását illetve az izoenzim arányát.

A NEPHR csoportban a szérumban LDH-aktivitás szignifikánsan magasabb volt a NON-NEPHR és a KONTR csoportokhoz képest ($p < 0,001$), a NON-NEPHR csoportban a szérumban LDH-aktivitás nem különbözött a KONTR csoportokhoz képest. Az LDH izoenzimeket a három betegcsoportból random módon kiválasztott alcsoportokban határoztuk meg. A vesespecifikus LDH-2 aktivitása és százalékos aránya szignifikánsan magasabb volt a NEPHR csoportban a NON-NEPHR és a KONTR csoportokhoz képest ($p < 0,001$). A szérumban LDH-aktivitás nem tekinthető retenció markerként, mivel urémiás betegekben a dialízis megelőzően a szérumban LDH-aktivitás (308 ± 7 U/l) nem különbözött szignifikánsan ($p = 0,703$) a KONTR csoportokhoz képest.

Korrelációs vizsgálataink során a szérumban LDH-aktivitás a szérumban összfehérjeszinttel és a szérumban albuminszinttel negatívan ($r = -0,549$ $p < 0,001$; $r = -0,596$ $p < 0,001$), míg a proteinuriával és a szérumban összkoleszterinnel pozitívan ($r = 0,456$ $p = 0,01$; $r = 0,523$, $p < 0,001$) korrelált. A szérumban összfehérjeszint és a szérumban albuminszint negatívan ($r = -0,656$, $p < 0,001$; $r = -0,587$, $p < 0,001$), míg a proteinuria és a szérumban összkoleszterinszint pozitívan korrelált a szérumban LDH-2-aktivitással ($r = 0,658$, $p < 0,001$; $r = 0,648$, $p < 0,001$). Lineáris regressziós vizsgálatunk eredménye alapján a szérumban összfehérjeszint a szérumban LDH-nak ($B = -5,831$ $\beta = -0,648$ $p < 0,001$), míg a szérumban összfehérjeszint és a proteinuria az LDH-2-nek (szérumban összfehérje szint esetén: $B = -0,273$ $\beta = -0,428$ $p = 0,007$; proteinuria esetén: $B = 1,121$, $\beta = 0,428$, $p = 0,011$) független prediktorai, azaz a szérumban albuminszint csökkenése és a proteinuria mértéke

egymástól függetlenül is meghatározzák a szérumban lévő LDH-2 szintjét, vagyis a vese károsodásának mértékét.

Az átlagosan 300 hetes követési periódus alatt az LDH median alatti és feletti szinttel rendelkező betegek vese túlélési görbéi elváltak egymástól, azonban a közöttük lévő különbség nem volt szignifikáns ($p = 0,196$).

Ezek alapján úgy gondoljuk, hogy nefrózis szindrómában az emelkedett szérumban lévő LDH-aktivitás a betegség markere, az LDH izoenzim meghatározása a betegség súlyosságáról és aktivitásáról fontos információval szolgálhat.

A. táblázat: A GCKR rs780094 génvariáns esetében kapott BMI, éhomi plazma glükóz, lipid profil és CIMT metabolikus szindrómás egyénekben, 2-es típusú cukorbetegekben és kontrollokban.

	Kontroll			T2DM			MS		
	GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA
	n=44	n=93	n=35	n=77	n=151	N=78	n=121	n=217	n=100
BMI (kg/m ²)	23,6 (21,2-28,6)	23,9 (15,8-32,8)	23,8 (13,7-26,8)	29,2 (17,0-48,6)	29,0 (18,3-45,9)	27,3 (18,3-43,4)	32,5 (22,5-52,5)	32,7 (20,4-48,1)	32,9 (19,4-60,5)
Éhomi plazma glükóz (mmol/l)	N/A	N/A	N/A	9,50 (3,00-17,0)	9,20 (3,80-22,8)	8,90 (2,30-17,1)*	9,60 (3,80-19,1)	8,80 (3,00-30,8)	8,50 (4,51-16,6)*
Szérum triglicerid (mmol/l)	1,35 (0,50-2,90)	1,50 (0,80-3,60)	1,70 (0,70-3,20)*	1,77 (0,38-8,23)	1,81 (0,35-6,22)	2,24 (0,66-14,8)*	2,07 (0,49-7,76)	2,68 (0,35-14,2)*	3,07 (0,78-12,3)#
Összkoleszterin (mmol/l)	5,48±0,80	5,44±0,94	5,04±1,04	5,01±1,02	4,60±1,12	4,75±1,10	5,03±1,05	5,15±1,36	5,35±1,26
HDL-koleszterin (mmol/l)	N/A	N/A	N/A	1,39 (0,76-2,48)	1,25 (0,68-2,37)	1,19 (0,62-2,49)*	1,21 (0,77-1,99)	1,22 (0,55-2,12)	1,17 (0,79-1,88)
LDL-koleszterin (mmol/l)	N/A	N/A	N/A	2,84±0,90	2,64±0,83	2,75±0,89	2,08±0,81	2,70±0,83	3,06±0,92*
CIMT (mm)	N/A	N/A	N/A	0,81±0,42	0,86±0,38	0,95±0,44	0,79±0,28	0,87±0,32	1,06±0,26*

* $p < 0,05$ vs. GG; # $p < 0,001$ vs. GG; BMI: testtömeg index; CIMT: karotisz intima-média vastagság; HDL: magas denzitású lipoprotein; LDL: alacsony denzitású lipoprotein; MS: metabolikus szindróma; T2DM: 2-es típusú diabétesz mellitusz; Az adatok átlagokban (\pm szórás) és mediánokban (minimum-maximum) vannak megadva.

B. táblázat: A GCKR rs1260326 génvariáns esetében kapott BMI, éhomi plazma glukóz, lipid profil és CIMT metabolikus szindrómás egyénekben, 2-es típusú cukorbetegekben és kontrollokban.

	Kontroll			T2DM			MS		
	CC	TC	TT	CC	TC	TT	CC	TC	TT
	n=48	n=80	n=44	n=80	n=155	n=63	n=118	n=219	n=91
BMI (kg/m ²)	23,7 (20,8-28,6)	23,8 (15,8-32,8)	23,8 (13,7-26,8)	29,2 (17,0-37,6)	29,3 (18,3-45,9)	28,9 (18,3-38,6)	31,8 (20,4-49,57)	32,8 (19,4-52,5)	33,4 (25,0-60,5)
Éhomi plazma glukóz (mmol/l)	N/A	N/A	N/A	9,05 (3,00-16,9)	8,90 (2,30-17,1)	8,70 (2,30-22,8)*	9,80 (3,20-20,0)	8,60 (3,90-30,8)	8,40 (3,00-16,6)*
Szérum triglicerid (mmol/l)	1,51 (0,50-2,90)	1,55 (0,70-2,90)	1,68 (0,80-3,60)*	1,45 (0,35-4,28)	1,87 (0,39-8,23)*	2,32 (0,59-14,9)*	2,19 (0,70-7,86)	2,72 (0,35-14,4)*	2,91 (0,78-11,5)*
Szérum össz-koleszterin (mmol/l)	5,44±0,87	5,41±0,96	5,20±0,99	5,03±1,11	4,64±0,97	4,72±1,32	5,10±1,02	5,21±1,38	5,20±1,27
Szérum HDL- koleszterin (mmol/l)	N/A	N/A	N/A	1,39 (0,76-2,48)	1,27 (0,68-2,47)	1,17 (0,62-2,49)*	1,23 (0,70-1,96)	1,16 (0,55-2,12)	1,23 (0,79-1,88)
Szérum LDL-koleszterin (mmol/l)	N/A	N/A	N/A	2,85±0,88	2,63±0,78	2,78±1,05	2,71±0,81	2,85±0,82	3,00±0,93*
CIMT (mm)	N/A	N/A	N/A	0,81±0,41	0,88±0,43	0,95±0,44	0,83±0,30	0,87±0,38	1,05±0,28*

* $p < 0,05$ vs. CC; BMI: testtömeg index; CIMT: karotisz intima-média vastagság; HDL: magas denzitású lipoprotein; LDL: alacsony denzitású lipoprotein; MS: metabolikus szindróma; T2DM: 2-es típusú diabétesz mellitusz; Az adatok átlagokban (\pm szórás) és mediánokban (minimum-maximum) vannak megadva.

5. TÉZISEK

1. Az FN3K-gén C900G polimorfizmusa (rs1056534) összefüggést mutat a HbA_{1c}-szinttel, a T2DM diagnózisakor megállapított életkorral és a diabétesz fennállásának időtartamával, azonban nem függ össze a diabéteszes mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásával.
2. T2DM-ben a GCKR-gén rs780094 és rs1260326 génpolimorfizmusa összefügg a szérum trigliceridszinttel, az éhomi vércukorszinttel és a HDL-koleszterin szinttel. Metabolikus szindrómás betegekben a két vizsgált polimorfizmus összefügg a szérum triglicerid-szinttel, az éhomi vércukorszinttel és az LDL-koleszterin szinttel. Metabolikus szindrómás egyénekben és T2DM-es betegekben a két polimorfizmus összefügg a CIMT-el, azonban nem találtunk összefüggést a diabéteszes mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásával.
3. Nefrózis szindrómában a szérum LDH szint korrelál a nefrózis szindrómát jellemző rutin laboratóriumi paraméterekkel. Az LDH szérum szintje és a vese-specifikus LDH-2 izoenzim szintje a nefrózis szindróma aktivitását jelzi, azonban a betegség progressiójában nincs prediktív szerepe.

6. KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

A dolgozat alapjául szolgáló eredeti közlemények

1. **Mohás M**, Markó L, Molnár GA, Cseh J, Laczy B, Tamaskó M, Balla J, Kappelmayer J, Wagner L, Wagner Z, Csiky B, Nagy J, Wittmann I: A szérum-LDH-aktivitás és a vese-LDH izoenzim jelentősége nephrosis szindrómában. *Magyar Belorv Arch* 2007;62:47-52.
2. **Mohás M**, Szigeti N, Markó L, Molnár GA, Cseh J, Laczy B, Tamaskó M, Balla J, Kappelmayer J, Wagner L, Wagner Z, Csiky B, Nagy J, Wittmann I: Serum total LDH activity and LDH-2 isozyme in nephrotic syndrome. *Kidney Blood Press Res* 2008;31(1):47-54.
3. **Mohás M**, Kisfali P, Baricza E, Mérei Á, Maász A, Cseh J, Mikolás E, Szijártó IA, Melegh B, Wittmann I: A polymorphism within the fructosamine-3-kinase gene is associated with HbA_{1c} levels and the onset of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118(3):209-212.
4. **Mohás M**, Kisfali P, Járomi L, Maász A, Fehér E, Csöngői V, Polgár N, Sáfrány E, Cseh J, Sümegi K, Hetyésy K, Wittmann I, Melegh B: GCKR gene functional variants in type 2 diabetes and metabolic syndrome: do the rare variants associate with increased carotid intima-media thickness? *Cardiovasc Diabetol* 2010;29(9):79.
5. **Mohás M**, Kisfali P, Baricza E, Mérei Á, Duga B, Maász A, Cseh J, Mikolás E, Szijártó I, Melegh B, Wittmann I: A fruktózamin-3-kináz enzim C900G gén polimorfizmusának vizsgálata 2-es típusú cukorbetegekben. *Diabetologica Hungarica* 2011;19(1):43-48.

Egyéb közlemények

1. Tamaskó M, Kalmár Nagy K, Degrell P, Molnár GA, Dérczy K, Schmidt E, Kalabay L, Wagner L, Wagner Z, Mazak I, Laczy B, Markó L, **Mohás M**, Nagy J, Wittmann I:

Végtagi gangraenát okozó calciphylaxis pancreas-vese transzplantáción átesett betegünkben. A fetuin lehetséges szerepe. *Magyar Belorv Arch* 2004;57:190-193.

2. Molnár GA, Wagner Z, Markó L, Kőszegi T, **Mohás M**, Kocsis B, Matus Z, Wagner L, Tamaskó M, Mazák I, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: Urinary ortho-tyrosine excretion in diabetes mellitus and renal failure: evidence for hydroxyl radical production. *Kidney Int* 2005;68(5):2281-2287.
3. Wittmann I, Markó L, Degrell P, Molnár GA, Tamaskó M, Laczy B, **Mohás M**, Wagner Z, Wagner L, Nagy J: A proteinuria nefronpusztuláshoz és ezáltal atherosclerosishoz vezet diabetes mellitusban. *Focus Medicinae* 2005;7(1):19-22.
4. Szelestei T, Wagner Z, Molnár GA, Tamaskó M, Wagner L, Kocsis B, Markó L, **Mohás M**, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: L-arginin szérumszintje, valamint a glutation-peroxidáz és kataláz gének variációi 2-es típusú cukorbetegekben. *Magyar Belorv Arch* 2005;58(1):7-10.
5. Tamaskó M, Molnár GA, Wagner Z, Mazák I, Vágási K, Wagner L, Laczy B, Markó L, **Mohás M**, Nagy J, Wittmann I: Folyamatos intersticiális cukormonitorozással (CGMS) javítható a glikémia diabeteszes betegekben. Előzetes eredmények. *Diabetologia Hungarica* 2005;13(4):229-235.
6. Wittmann I, Markó L, Wagner L, Wagner Z, Molnár GA, Tamaskó M, Laczy B, **Mohás M**, Boros AG, Nagy J: Proteinuria diabetes mellitusban. *Medicus Anonymus* 2005;13(12):13-15.
7. Wittmann I, Markó L, Degrell P, Molnár GA, Tamaskó M, Laczy B, **Mohás M**, Wagner Z, Wagner L, Nagy J: A proteinuria nephronpusztuláshoz és ezáltal atherosclerosishoz vezet diabetes mellitusban. *Nephrológiai Útmutató. A Magyar Nephrológiai Társaság szakmai irányelvei.* Szerk.: Túri S., Mátyus J., Kiss I., Kárpáti I. Medition Kiadó, Budapest, 2005. 147-152. old.
8. Wittmann I, Wagner L, Wagner Z, Molnár GA, Tamaskó M, Laczy B, Markó L, **Mohás M**, Nagy J: Cukorbeteg kóros albuminuriája mint cardiovascularis kockázati

tényező. *Lege Artis Med* 2005;15(12):891-894.

9. Wittmann I, Markó L, Molnár GA, Tamaskó M, Laczy B, **Mohás M**, Cseh J, Wagner Z, Wagner L: Az endotheldysfunctio gyógyszeres kezelése. *Granum* 2006;9(4):7-10.
10. Laczy B, Molnár GA, Kószegi T, Wagner L, Wagner Z, Tamaskó M, Markó L, **Mohás M**, Wittmann I: Az acetil-szalicilsav egyszeri, nagy dózisban javítja az anaemiát 2-es típusú diabetes mellitusban és krónikus veseelégtelenségben a neocytolysis gátlásán keresztül. *Magyar Belorv Arch* 2006;61(4):274-280.
11. Wittmann I, Molnár GA, Tamaskó M, Laczy B, Markó L, **Mohás M**, Cseh J, Wagner Z, Wagner L: A protein kináz C- β szelektív gátlásának jelentősége a diabeteszes microvascularis szövődmények kezelésében. *Diabetologia Hungarica* 2006;14(Suppl 4):13-18.
12. Wagner L, Laczy B, Tamaskó M, Mazák I, Markó L, Molnár GA, Wagner Z, **Mohás M**, Cseh J, Fekete A, Wittmann I: Cigarette smoke-induced alterations in endothelial nitric oxid synthase phosphorylation: role of protein kinase C. *Endothelium* 2007;14(4):245-255.
13. Maász A, Kisfali P, Horvatovich K, **Mohás M**, Markó L, Csöngői V, Faragó B, Járomi L, Magyar L, Sáfrány E, Sipeky Cs, Wittmann I, Melegh B: Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. *Pathol Oncol Res* 2007;13(3):243-247.
14. Wittmann I, Wagner L, Markó L, Tamaskó M, Laczy B, **Mohás M**, Cseh J, Melegh B: A hereditær haemochromatosis jelentősége a diabeteszes betegek gondozásában. *Orv Hetil* 2007;148(3):111-115.
15. Wagner Z, Wagner L, Tamaskó M, Markó L, **Mohás M**, Cseh J, Wittmann I: A renin-angiotenzin-rendszer patogenetikai szerepe az érkárosodás kialakulásában. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2007;12(1):47-51.

16. Laczy B, Markó L, Tamaskó M, Cseh J, Kőszegi T, Wagner L, Wagner Z, Molnár GA, **Mohás M**, Wittmann I: A pentoxifyllin és pentosan polysulphat kombinációs kezelés hatása a diabeteszes neuropathiára 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2007;15(1):21-29.
17. Wittmann I, Molnár GA, Wagner L, Kőszegi T, Wagner Z, Laczy B, Tamaskó M, Markó L, **Mohás M**, Nagy J: Single dose of acetylsalicylic acid in patients with Type 2 diabetes mellitus and/or chronic renal failure ameliorates anaemia by decreasing the rate of neocytolysis. *Acta Physiol Hung* 2007;94(1-2):159-166.
18. Wagner L, Bekő V, Wagner Z, Markó L, **Mohás M**, Nagy J, Wittmann I: Az anaemia korrekciójának jelentősége a diabeteszes nephropathia komplex kezelésében. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2007;12:73-78.
19. Wittmann I, Laczy B, Mikolás E, Markó L, **Mohás M**, Cseh J, Wagner L: A dohányzás inzulinrezisztenciát okoz és növeli a 2-es típusú diabetes mellitus, illetve a metabolikus szindróma kialakulásának kockázatát. *Diabetologia Hungarica* 2007;15(4):305-311.
20. Kisfali P, **Mohás M**, Maasz A, Hadarits F, Markó L, Horvatovich K, Oroszlán T, Bagosi Z, Bujtor Z, Gasztonyi B, Wittmann I, Melegh B: Apolipoprotein A5IVS3+476A allelic variant associates with increased triglyceride levels and confers risk for development of metabolic syndrome in Hungarians. *Circ J* 2008;72:40-43.
21. Degrell P, Wagner Z, Szijártó I, Wagner L, Markó L, **Mohás M**, Cseh J, Wittmann I: Morphology of glomerular hematuria is reproduced in vitro by carbonyl stress. *Nephron Exp Nephrol* 2008;110(1):25-30.
22. Markó L, Molnár GA, Wagner Z, Kőszegi T, Matus Z, **Mohás M**, Kuzma M., Szijártó IA, Wittmann I: Immunnephelometria és nagyteljesítményű folyadékromatográfia a microalbuminuria vizsgálatában. Újjonnan javasolt határértékek vizsgálata. *Orv Hetil* 2008;149(2):59-67.

23. Kisfali P, **Mohás M**, Maász A, Hadarits F, Markó L, Oroszlán T, Bagosi Z, Lupkovic G, Gasztonyi B, Wittmann I, Melegh B: Az Apolipoprotein A5 gén IVS3+476A és 1259C allélvariánsok vizsgálata metabolikus szindrómában szenvedő betegekben. *Magyar Belorv Arch* 2008;61:123-127.
24. Csiky B, Markó L, **Mohás M**, Cseh J, Mikolás E, Szíjártó I, Wittmann I.: The pleiotropic effects of losartan--the importance of decreasing uric acid level. *Lege Artis Med* 2008;18(10):663-6.
25. Vas T, Markó L, **Mohás M**, Cseh J, Mikolás E, Szijártó I, Wittmann I: Cardiovascularis rizikócsökkenés vesebetegekben. *Gránium* 2008;11(4):17-22.
26. Laczy B, Cseh J, **Mohás M**, Markó L, Tamaskó M, Kőszegi T, Molnár GA, Wagner Z, Wagner L, Wittmann I: Effects of pentoxifylline and pentosan polysulphate combination therapy on diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2009;46(2):105-11.
27. Degrell P, Cseh J, **Mohás M**, Molnár GA, Pajor L, Chatham JC, Fülöp N, Wittmann I.: Evidence of O-linked N-acetylglucosamine in diabetic nephropathy. *Life Sci* 2009;84(13-14):389-93.
28. Markó L, Cseh J, Kőszegi T, Szabó Z, Molnár GA, **Mohás M**, Szigeti N, Wittmann I.: Storage at -80 degrees C decreases the concentration of HPLC-detected urinary albumin: possible mechanisms and implications. *J Nephrol* 2009;22(3):397-402.
29. Szigeti N, Markó L, Molnár GA, Fábíán G, Cseh J, **Mohás M**, Figler M, Király A, Kőszegi T, Wittmann I.: Microalbuminuria in inflammatory bowel diseases using immunoturbidimetry and high-performance liquid chromatography. *Acta Gastroenterol Belg* 2009;72(4):394-401.
30. Kisfali P, **Mohás M**, Maász A, Hadarits F, Markó L, Brasnyó P, Horvatovich K, Oroszlán T, Bagosi Z, Bujtor Z, Gasztonyi B, Rinfel J, Wittmann I, Melegh B: Haplotype analysis of the apolipoprotein A5 gene in patients with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(7):505-11.

31. Járomi L, Csöngéi V, Polgár N, Szolnoki Z, Maász A, Horvatovich K, Faragó B, Sipeky C, Sáfrány E, Magyar L, Kisfali P, **Mohás M**, Janicsek I, Lakner L, Melegh B: Functional variants of glucokinase regulatory protein and apolipoprotein A5 genes in ischemic stroke. *J Mol Neurosci* 2010;41(1):121-128.
32. Hadarits F, Kisfali P, **Mohás M**, Maász A, Sümegi K, Szabó M, Hetyésy K, Valasek A, Janicsek I, Wittmann I, Melegh B: Stepwise positive association between APOA5 minor allele frequencies and increasing plasma triglyceride quartiles in random patients with hypertriglyceridemia of unclarified origin. *Pathol Oncol Res* 2011; 17(1):39-44.
33. Brasnyó P, Molnár GA, **Mohás M**, Markó L, Laczy B, Cseh J, Mikolás E, Szijártó IA, Mérei A, Halmai R, Mészáros LG, Sümegi B, Wittmann I: Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr* 2011;106(3):383-389.
34. Hadarits F, Kisfali P, **Mohás M**, Maász A, Duga B, Janicsek I, Wittmann I, Melegh B: Common functional variants of APOA5 and GCKR accumulate gradually in association with triglyceride increase in metabolic syndrome patients. *Mol Biol Rep* 2011. Közlésre elfogadva.

Összesített impakt faktor (idézhető absztraktok nélkül): 37,350

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A Ph.D. disszertációm alapjául szolgáló kutatómunkát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán a II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrumban, továbbá a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán az Orvosi Genetika Intézetben végeztem.

Elsőként, szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, **Dr. Wittmann István** Professzor Úrnak és **Dr. Melegh Béla** Professzor Úrnak a támogatásért, bizalomért, tudományos munkámban nyújtott folyamatos, gondos irányításért és az építő kritikai bírálatokért.

Szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Nagy Juditnak, a számos értékes klinikai és tudományos észrevételért.

Köszönöm Dr. Brasnyó Pálnak, Dr. Csiky Botondnak, Dr. Degrell Péternek, Dr. Halmai Richárdnak, Dr. Kassai Gábornak, Dr. Laczy Boglárkának, Dr. Molnár Gergőnek, Dr. Pintér Istvánnak, Dr. Szigeti Nórának, Dr. Tamaskó Mónikának, Dr. Wagner Lászlónak, Dr. Wagner Zoltánnak a munkám alapját képző beteganyag összegyűjtésében nyújtott segítséget és a klinikai észrevételeket. Köszönöm Dr. Fehér Eszternek, Dr. Vas Tibornak a radiológiai és statisztikai kérdésekben nyújtott iránymutatást.

Külön köszönet illeti Prof. Dr. Figler Máriát, aki segített az Országos Véradó Szolgálattal való kollaboráció megszervezésében.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karáról Prof. Dr. Balla Józsefnek és Dr. Kappelmayer Jánosnak a laboratóriumi vizsgálatokért és hasznos tudományos észrevételeikért.

Köszönet illeti Ph.D. hallgató társaimat, Dr. Markó Lajost, Dr. Cseh Juditot, Dr. Szijártó Istvánt, Dr. Mikolás Esztellát hogy munkámat hasznos tanácsaikkal segítették.

Továbbá köszönettel tartozom a klinika összes szakdolgozójának, a laboratóriumban dolgozó valamennyi asszisztensnek, és TDK hallgatónak.

Hálás köszönettel tartozom az Orvosi Genetika Intézet összes szakdolgozójának, hogy munkámat segítették. Külön köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Maász Anitának és Kisfali Péternek, akik szakmai tudásukkal és hasznos tanácsaikkal rengeteget segítettek a genetikai vizsgálatok kivitelezésében.

Végül, de nem utolsósorban őszinte hálával tartozom Családomnak, Édesanyámnak, Feleségemnek és Barátaimnak, hogy végtelen türelemmel, szerető gondoskodással mindig mellettem álltak, erőt adva még a legnehezebb pillanatokban is.