

MTA Doktori Értekezés Tézisei

**A humán fetuin-A vizsgálatának hasznosíthatósága a
klinikai gyakorlatban**



dr. Kalabay László

Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék

III. Sz. Belgyógyászati Klinika

Budapest

2020

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	3
BEVEZETÉS	4
CÉLKITŰZÉSEK.....	4
BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	6
Betegek.....	6
Módszerek	8
EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS.....	10
AZ ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	23
SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	25
TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK.....	31
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	33

Rövidítések jegyzéke

Ala	alanin
BMI	testtömeg (body mass) index
C.I.	konfidencia intervallum
CP	Child-Pugh score
CRP	C-reaktív protein
EBV	Epstein-Barr vírus
ELISA	enzyme-linked immunoassay
GDM	gesztációs diabétesz
H. pylori	Helicobacter pylori
HANO	herediter angioneurotikus ödéma
HCC	primer hepatocelluláris karcinóma
HCV	hepatitis C vírus
HELLP	haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count syndrome
HIV	humán immundeficiencia vírus
HOMA-B	Homeostasis Model Assessment - béta sejt funkció
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance
HPLC	magas nyomású folyadék kromatográfia
IFN	interferon
IL	interleukin
INR	International Normalisation Rate
IRTK	inzulin receptor tirozin kináz
LDH	laktát dehidrogenáz
LDL	alacsony denzitású koleszterin, low density cholesterolin
MELD	Model for End-Stage Liver Disease score
MELDNa	Model for End-Stage Liver Disease Natrium score
NDC	nem differenciált kötőszöveti betegség
ORM	α 1-acid glikoprotein, orozomukoid
PBC	primer biliaris cholangitis
PCR	polimeráz láncreakció
PM/DM	polymyositis/dermatomyositis
PPAR	peroxiszóma proliferátor aktivált receptor
Pro	prolin
RA	rheumatoid arthritis
RFLP	restrikciós fragment polimorfizmus
RID	radiális immundiffúzió
RNS	ribonukleinsav
ROC	Receiver-Operator Curve
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SNP	single nucleotide polymorphism, egyes nukleotid polimorfizmus
SSc	szisztémás sclerososis
T2DM	2-es típusú diabétesz
TNFα	tumor nekrozis faktor- α (TNFSF2)
sTNFR-1, -2	szolubilis tumor nekrozis faktor- α receptor-1, -2, (sTNFRSF1A, sTNFRSF1B)

BEVEZETÉS

A fetuin molekulát először szarvasmarhában Pedersen írta le 1944-ben. Humán analógja, a fetuin-A (régábbi nevén α 2HS-glikoprotein) 1960 óta ismert, 65 kD molekulatömegű fehérje. Embrióális korban, a 6-33. gesztációs hét között a fetuin-A számos szövetben, így a csontszövetben, a vesében, a gonádokban, a gyomor-béltraktusban, a tüdőben, a szívben, az agyszövetben, a liquorban és a thymusban is kimutatható, de legfőképpen (életkortól függetlenül) a májban. A keringő fetuin-A-t felnőttkorban döntően a máj, kisebb mennyiségben a zsírszövet, a nyelv és a placenta is termeli.

Bár a fehérje majdnem 60 éve ismert, biológiai funkciója máig sem tisztázódott teljesen. A törzsfejlődés során a fetuin-A cisztatin doménjei nagyfokban konzerváltak. Ez és a magas szérumszint (450-600 mg/l) alapvető biológiai funkciót sejtetett.

Korábban ismert volt, hogy a fetuin-A gátolja az extraosseális kalcifikációt és negatív akut fázis fehérjeként viselkedik. Vizsgálataim kezdetén vált ismertté, hogy a patkány pp63 fehérje, mely a humán fetuin-A analógja, gátolja az IRTK-t. A fetuin-A génre kiűtött patkányokban extraosseális kalcifikáció mellett az inzulinérzékenység fokozódása volt észlelhető, valamint ezek az állatok védettek voltak az öregedéssel járó inzulinrezisztencia-fokozódással és elhízással szemben. Bár a fetuin-A multifunkcionális fehérje szerepe körvonalazódni látszik, szérumszintjének meghatározása, klinikai jelentősége nem volt ismert. Vizsgálataimat megelőzően sem a májbetegségekben, sem egészséges és kóros terhességben nem vizsgálták érdemben a molekula szérumszintjét.

CÉLKITŰZÉSEK

A fetuin-A molekula feljebb leírt tulajdonságai kézenfekvőnek látszott az inzulin rezisztenciára gyakorolt hatás vizsgálata. A molekula IRTK-gátló tulajdonsága mellett klinikusként elsősorban a fetuin-A szérumszint

jelentősége, annak betegség melletti hasznosíthatósága érdekelt. A molekula addig megismert tulajdonságai alapján elsősorban a májbetegségek, az egészséges és kóros terhesség, az érlemeszesedés, az immunfolyamatokban betöltött lehetséges szerepe miatt az autoimmun betegségek, a *H. pylori* fertőzés, a kininogénnel való szerkezeti kapcsolat alapján a HANO látszott elsősorban érdekesnek.

Célkitűzéseim az alábbiak voltak:

1. Rekombináns humán fetuin-A előállítása és az IRKT aktivitásra gyakorolt hatásának vizsgálata.
2. A szérum fetuin-A koncentráció meghatározása különböző krónikus májbetegségekben, a fetuin-A szint diagnosztikus értékének vizsgálata.
3. A fetuin-A koncentráció meghatározása egészséges és patológiás terhességben, összefüggés feltárása az anyai inzulinrezisztencia és az újszülött anthropológiai paraméterei között.
4. A fetuin-A szint mérése az érlemeszesedés különböző formáiban (szívinfarktus utáni állapot, aorta aneurysma, perifériás érbetegség), egyes gyulladásos citokinekkal és adipokinekkal való kapcsolatának meghatározása.
5. A fetuin-A rs4917 és rs4918 polimorfizmus magyarországi frekvenciájának meghatározása és egyes gyulladásos citokinekkal és adipokinekkal való kapcsolatának vizsgálata egészséges egyéneken és szívinfarktust túlélte betegekben.
6. A szérum fetuin-A koncentráció és egyes PPAR polimorfizmusok közötti kapcsolat vizsgálata.
7. Az autoimmun betegségek, a *H. pylori* fertőzés és a fetuin-A koncentráció kapcsolatának vizsgálata.
8. A fetuin-A koncentráció meghatározása eddig erre nem vizsgált olyan betegségekben, amelyekben várható szintjének változása, mint amilyen a HIV fertőzés és a hereditár angioneurotikus ödéma.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegek

Akut és krónikus májbetegek

Keresztmetszeti vizsgálatainkban 52 PBC-s és 50 Wilson-kóros beteg fetuin-A értékét hasonlítottuk egészséges kontroll személyéhez.

Követéses vizsgálatainkban 92 alkoholos májcirrhotikus és 7 HCC-s betegek 1 hónapon át követtük, majd vizsgálatunkat 1 éves követésre terjesztettük ki. Az egy éves követési vizsgálatba 93 alkoholos májsugoros beteget vontunk be. A vérmintákat a beválogatáskor, majd 1, 3, 6 és 12 hónap múlva vettük le.

A krónikus HCV hepatitiszes betegek ($n = 40$) fetuin-A értékeit 52 egészséges személyéhez viszonyítottuk. A betegek nagy dózisú rekombináns IFN α -2b-t kaptak naponta 5 MIU adagban szubkután, 6 héten keresztül, majd hetente 3-szor 5 MIU-t, további 6 hétig. A vérmintákat a kezelés kezdetén és a 3 hónapos terápia végén vettük le. A betegeket akkor nyilvánítottuk reszpondernek ($n = 18$), ha a HCV RNS legalább 90%-kal csökkent a 3 hónapos kezelést követően.

Egészséges és gesztációs diabéteszes várandósok

Száznégy egészséges várandós (közülük 35 az első, 31 a második és 38 a harmadik trimeszterben), valamint 30 gesztációs diabéteszes beteg, valamint 30 egészséges, korban illesztett, nem várandós nő adatait hasonlítottuk össze. A GDM-es anyák 30 és az egészséges anyák 23 újszülöttjének antropológiai paramétereit (születési súly, testhossz, fejkörfogat) vetettük össze az anyai klinikai és laboratóriumi paraméterekkel. Mindegyik gyermek a 38-40. gesztációs héten született.

Preeclampsia, súlyos preeclampsia, HELLP szindrómás betegek és egészséges várandósok

A preeclampsia betegek (n = 93) értékeit 127 normotenzív egészséges várandós nő értékeihez hasonlítottuk. A HELLP szindrómás vizsgálatban 10 HELLP szindrómás, 20 súlyos preeclampsia, de nem HELLP szindrómás és 20 normotenzív, egészséges várandós nőt vizsgáltunk.

Szívinfarktust túlélte betegek

Egészséges személyekhez (1. kohorsz, n = 81) szívinfarktust túlélte betegeket (2. kohorsz, n = 171) vizsgáltunk. A 2. kohorsz betegeinek a vizsgálatot 6-24 hónappal megelőzően volt szívinfarktusa. Csak ST elevációval járó eseteket vizsgáltunk.

Aorta aneurysm és perifériás érszűkületes betegek

Harminc atheroscleroticus és 15 Marfan szindróma eredetű aneurysm beteget vizsgáltunk, akik értékeit 30 egészséges kontroll személyéhez hasonlítottuk. A krónikus alsó végtagi érszűkület vizsgálatba 93 beteg került beválasztásra.

Autoimmun és Helicobacter pylori fertőzött betegek

A Helicobacter pylori átvészelt és a fetuin-A kapcsolatát 117 betegen vizsgáltuk. A H. pylori fertőzés poliszisztémás autoimmun betegeken előforduló gyakoriságának történő vizsgálatához 49 SLE-s, 21 RA-s, 14 PM/DM-es, 55 sclerodermás, 33 NDC-s és 26 primer Raynaud szindrómás beteget vontunk be a tanulmányba. Kontrollként egészséges véradók csoportját használtuk (n = 349).

Humán immundeficiencia vírus negatív és pozitív betegek

A szérumban fetuin-A koncentrációt 56, anoním szűrésen HIV-pozitív és 10, HIV-negatív személyt vizsgáltunk. Az adatokat 85 egészséges kontroll személy értékeivel hasonlítottuk össze.

Hereditár angioneurotikus ödémás betegek

Huszonöt HANO-s beteg rohammentes és roham alatt levett vérmintáját hasonlítottuk össze 25 egészséges személyével.

A humán vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézeti Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottsága és a Budapesti Károlyi Sándor Kórház Etikai Tanácsa hagyta jóvá.

Módszerek

A rekombináns humán fetuin-A-val végzett vizsgálatok

Humán májszövetből λ11 fág segítségével konstruált cDNS könyvtárt átvizsgálva izoláltuk a teljes fetuin-A szekvenciát és a bevezető peptidet is tartalmazó cDNS-t. A fetuin-A cDNS-t a pVL1392 transzfer vektor segítségével a bakulovírus expressziós rendszerben, *Spodoptera frugiperda* rovarsejtvonalon fejeztük ki és termeltettük. A felülészóban lévő fetuin-A-t affinitás-kromatográfiával izoláltuk.

A rekombináns fehérje foszforiláltságát a sejtek foszformentes médiumban történő mosása után ³²P-ortofoszforsavas kezelést követően immunprecipitációval vizsgáltuk.

A fetuin-A-nak az IRTK aktivitásra gyakorolt hatását Rat-I sejtekből származó humán receptorokon és patkány izomsejtekből származó patkány inzulin receptorokon vizsgáltuk. Az IRTK aktivitását a polyGlu-Tyr (4:1) szintetikus szubsztrát esszével mértük.

A szérumban a fetuin-A koncentráció meghatározása

A humán meghatározásokhoz RID-et használtunk. A HANO-s betegek plazmában a fetuin-A koncentrációt ELISA-val mértük. Az IRTK vizsgálatok során a fetuin-A koncentrációt elektroimmundiffúzióval határoztuk meg.

Egyéb klinikai laboratóriumi meghatározások

A CRP koncentrációt immunturbidimetriával határoztuk meg. RID módszerrel történtek az alábbi meghatározások: α 2-makroglobulin, ORM és transferrin koncentráció. ELISA-val mértük a következőket: plazma inzulin, TNF α , TNFR-1, TNFR-2, rezisztin, leptin szint, H. pylori-ellenes antitestek. RIA-val határoztuk meg a szérumban C-peptid, adiponektin és a ghrelin szintet. A szérumban a HCV RNS koncentráció mérése a branched-chain DNA, a HbA1c HPLC módszerrel, fruktózáminé Boehringer automata analízátor kittel, a D-dimer koncentráció mérése latex agglutinációs immunturbidimetriával, a H. pylori-ellenes antitestek kimutatása ELISA-val történt. A többi laboratóriumi meghatározást konvencionális standardizált módszerekkel végeztük.

Genetikai vizsgálatok

A Wilson kóros betegekben a ATP7B gén H1069Q mutációnak vizsgálata „semi-nested” PCR-en alapuló RFLP módszerrel történt az I. Sz. Belgyógyászati Klinikán. Az rs4917 és az rs4918 SNP-k genotipizálását kompetitív allélspecifikus PCR (KASP) módszerrel végeztük. A PPAR α G2467C intron7 (rs4253778), a PPAR γ 2 Pro12Ala (rs1801282) és a PPAR γ exon 6 C161T (rs3856806) polimorfizmus variánsokat PCR-RFLP módszerrel határoztuk meg.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A rekombináns humán fetuin-A foszforilált és tartalmazza az összekötő peptidet

A Hep3B és a rekombináns bakulovírus-sal transzfektált sejtek által termelt fetuin-A tartalmazta az összekötő szakaszt, a normál humán szérumból származó fetuin-A nem. Mindkét májsejtvonal (HepG2 és Hep3B) és a rovarsejtvonal is metabolikusan jelződött, mutatva, hogy a fetuin-A foszforilálódott ezekben a sejtekben. Az immunprecipitátumokat foszfoszerin-ellenes monoklonális antitesttel vizsgálva is csak a sejtkultúrákból származó precipitátumokkal kaptunk pozitívítást, a normál humán szérumból származó fetuin-A-val nem.

A teljes hosszúságú humán rekombináns fetuin-A gátolja az IRTK-t

Alacsony koncentrációban a rekombináns fetuin-A-nak alig volt gátló hatása. Magasabb, 83 mg/l koncentrációban a gátló hatás már 69% és 166 mg/l esetében 87% volt. A fetuin-A a bazális IRTK aktivitást alig gátolta. Két hónapos tárolás után a gátló hatás jelentősen csökkent: a legnagyobb (166 mg/l) koncentráció is csak 50%-os gátlást eredményezett. A patkányból származó és a humán receptorok gátlása hasonló volt. A 7 hónapos tárolás után újra tesztelve a gátló aktivitás még tovább csökkent: 166 mg/l-nél 22% és 332 mg/l-nél 34% volt.

A humán szérumból izolálható molekulával szemben a rovarsejtekben termelt rekombináns fetuin-A teljes molekula, mely az összekötő peptidet is tartalmazta. A rekombináns fetuin-A-val végzett vizsgálatainkkal rámutattunk a humán fetuin-A foszforiláltságának jelentőségére. Az elsők között írtuk le, hogy a rekombináns fetuin-A is gátolja az IRTK-t, ezzel hozzájárulva az inzulinrezisztencia kialakulásához.

A szérumban a fetuin-A koncentráció májbetegségekben

Alkoholos májzsugoros és HCC-s betegek

Az alkoholos májzsugoros és HCC-s betegek szérumban a fetuin-A koncentrációja már kiinduláskor jelentősen csökkent az egészséges kontrollcsoportéhoz képest.

Az egy hónapos követési idő alatt a 99-ből 23 beteg halt meg, közülük 20 májelégtelenségben. A meghalt és túlélő betegek paraméterei között messze a fetuin-A mutatta a legmarkánsabb különbséget (298 ± 132 vs. 459 ± 141 mg/l, $p < 0,0001$). A 300 mg/l alatti fetuin-A szint 52,0%-os halálozással társult, szemben az ennél magasabb értéknél találttal (9,5%) (RR: 5,497, 95% C.I.: 2,472-12,23, $p < 0,0001$).

Az életkorra, nemre, a hematokritra és a transzferrinre történő igazítás után is a 300 mg/l és ez alatti fetuin-A szint esetén a betegeknek 88,7 (95% C.I.: 3,4-2310, $p = 0,007$) esélyhányadosuk volt a vérvételt követő 3 hónapon belül bekövetkező halálra.

A fetuin-A koncentrációnak az alkoholos májcirrhosisos és HCC-s betegek rövid távú halálának jó prediktív értéke alapján folytattuk a betegek hosszabb távú, egy éves követését. Emellett összehasonlítottuk a fetuin-A koncentráció prediktív értékét a CP és a MELD score-okkal. A 93 beteg közül 41 halt meg az 1 éves követés során. A májelégtelenségben meghalt ($n = 32$) és a túlélő betegek között az egyik legnagyobb különbség a fetuin-A esetében volt megfigyelhető (293 ± 77 vs. 490 ± 106 mg/l, $p < 0,001$). Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a hematokrit, az albumin, a transzferrin és negatív korrelációt a szérumban a kreatinin, az INR, a CRP, a MELD és a CP score értékével.

A fetuin-A koncentráció prediktív pontosságát vizsgáló ROC görbe alapján a 365 mg/l-es érték bizonyult optimálisnak a betegek stratifikációjához. A 365 mg/l alatti fetuin-A szint esetén a halálozás 94,9%, az e feletti érték esetén 9,3% volt. A halálozás relatív kockázata: 9,874 volt (95% C.I.: 4,258-22,898, $p < 0,001$). A 365 mg/l alatti fetuin-A szint 3 $\pm$ 1 hónapos (átlag $\pm$ S.E., 95%

C.I.: 2-4), az ennél magasabb 11 ± 1 hónapos (95% C.I.: 11-12) túléléssel társult ($p < 0,0001$). Élettábla analízissel a medián túlélés 3,27 hónap volt az előző, és 12 hónagnál is hosszabb az utóbbi csoportban ($p < 0,0001$).

Alkoholos májcirrhosisban a szérumban a fetuin-A koncentráció csökkenése a halálozási kockázat megbízható prediktorának bizonyult. A pozitív akut fázis fehérjékkel (az 1 hónapos követés során), valamint a gyulladásos paraméterekkel való korreláció hiánya, a lázas állapot vagy interkurrens fertőzés fellépésekor észlelt további csökkenés nem szignifikáns volta, valamint a fetuin-A koncentráció szoros korrelációja a prothrombin aktivitással és az albumin szinttel arra utal, hogy a csökkent fetuin-A koncentráció inkább a hepatocita diszfunkció, semmint az akut fázis reakció következménye alkoholos májzsugorban.

A 365 mg/l szérumban a fetuin-A koncentráció szenzitivitása, specificitása és prediktív értéke jobbnak bizonyult, mint a CP és a MELD, valamint nem volt rosszabb, mint a MELDNa score esetében. A fetuin-A meghatározás fokozta a MELD prediktív erejét.

Krónikus C-vírus hepatitiszes betegek

Krónikus C hepatitisben az akut fázis fehérjék koncentrációjának paradox irányú változását észleltük. A kezeletlen betegekben pozitív akut fázis fehérjék közül az ORM és a CRP szignifikánsan csökkent, a negatív akut fázis fehérje fetuin-A pedig jelentősen emelkedett az egészséges kontrollokhoz képest. A transferrin szintje nem különbözött jelentősen. A 3 hónapos IFN α kezelés végére a 18 reszponder betegben a trend megfordult: az ORM szintje visszaemelkedett, az amúgy is normál tartományban lévő CRP nem változott szignifikánsan. A negatív akut fázis fehérje transferrin koncentrációja visszacsökkent, a fetuin-A esetében ez nem volt szignifikáns. A non-reszponderekben ($n = 22$) ilyen irányú változás nem volt megfigyelhető.

Primer biliaris cholangitises betegek

Az egészséges kontrollokhoz képest PBC-ben szignifikánsan csökkent fetuin-A értéket találtunk, mely fordított arányosságot mutatott a betegség súlyossági stádiumaival. Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a szérumbilirubin, alkalikus foszfatáz, az IgM és pozitív korrelációt a szérumbilirubin, alkalikus foszfatáz, az IgM és pozitív korrelációt a szérumbilirubin értékével.

Wilson-kóros betegek

Az egészséges kontrollokhoz képest a Wilson-kóros betegcsoport fetuin-A szintje nem különbözött egymástól. A májérintettséggel nem járó és a nem cirrhotikus májérintettségű Wilson kóros betegek fetuin-A szintje sem tért el jelentősen egymástól. A májcirrhotikus 10 Wilson-kóros betegnek jelentősen alacsonyabb fetuin-A koncentrációja volt, mint májcirrhosis nélkül.

A májérintettséget mutató betegek szérumbilirubinában az ROC görbe alapján meghatározott 510 mg/l szinthez tartozó vágóérték 70,0%-os szenzitivitással és 83,3%-os specificitással jelezte a májcirrhosis fennállását. A ≤ 510 mg/l koncentráció nagyobb cirrhosis-kockázattal társult (RR: 3,807, 95% C.I.: 1,117-12,98, $p = 0,030$).

A Wilson-kór súlyosságának mérésére használt Nazer score 0 feletti értékkel rendelkező betegeknek alacsonyabb fetuin-A értékük volt, mint a 0 érték esetén. A különbség még kifejezettebbé vált, amikor csak azokat a betegeket vettük figyelembe, akiknek májérintettségük volt. A szérumbilirubin fetuin-A szint nem különbözött a H1069Q mutációt és a vad típust hordozó betegek között. A pozitív akut fázis fehérje ORM-val való korreláció hiánya ebben a betegségben is amellettszól, hogy fetuin-A szint csökkenése inkább a májsejt diszfunkció és kevésbé az akut fázis reakció következménye.

A szérumban fetuin-A koncentráció egészséges és patológiás terhesekben

A nem várandós állapothoz képest a második és a harmadik trimeszterben a szérumban fetuin-A koncentráció emelkedését lehetett megfigyelni. A harmadik trimeszterben a GDM-es betegek fetuin-A szintje szignifikánsan magasabb volt az egészséges várandósokhoz és a nem várandósokhoz képest. Az ROC görbe alapján a 768 mg/l fetuin-A érték 94,7%-os szenzitivitással és 64,6%-os specificitással tudott differenciálni a GDM és az egészséges terhes csoport között. Az ennél magasabb koncentráció gyakrabban társult GDM-mel (OR: 1,99, 95% C.I.: 1,41-2,82, $p < 0,001$).

A GDM-es betegekben a nem várandós és az egészséges várandós nőkhez képest (bármely trimeszterben) szignifikánsan magasabb szérumban $\text{TNF}\alpha$, sTNFR-1 (sTNFRSF1A), sTNFR-2 (sTNFRSF1B), leptin és C-peptid szintet mértünk. A $\text{TNF}\alpha$ szignifikáns hatással volt a fetuin-A koncentrációra mind a GDM-es betegekben, mind az egészséges terhesekben. A fetuin-A önmagában nem gyakorolt szignifikáns hatást az inzulinrezisztencia indirekt paramétereire (C-peptid és C-peptid/vércukor arány), de a $\text{TNF}\alpha$ -val és a leptinnel együtt már igen, a GDM csoportban és az egészséges várandósok között egyaránt. Az újszülöttek testhossza és fejkörfogata szignifikáns negatív korrelációban volt az anyai szérumban fetuin-A szinttel a GDM csoportban, az egészséges terhesekben az újszülöttkori testsúllyal is.

Az anyai szérumban fetuin-A koncentráció önmagában nem befolyásolta az újszülöttek fejkörfogatát, sem a testhosszukat, azonban $\text{TNF}\alpha$ -val, leptinnel és C-peptiddel együtt szignifikáns hatással volt azokra GDM-ben, de az egészséges terhesekben nem.

A T2DM-hez hasonlóan a terhességet is inzulinrezisztencia jellemzi, mely GDM-ben még kifejezettebb. Eredményeink arra utalnak, hogy a GDM-ben emelkedett fetuin-A koncentráció az egészséges terhességhez képest is jobban hozzájárul az inzulinrezisztencia fokozódásához.

Preeclampsziában és HELLP szindrómában az egészséges terhesekhez képest csökkent fetuin-A koncentráció volt mérhető, mely negatívan korrelált a szisztolés vérnyomás értékével és a szérum CRP szinttel. A 720 mg/l vagy kisebb fetuin-A koncentráció szignifikánsan gyakrabban társult preeclampsziával, az anyai életkorra, a BMI-re és a vérévétel idején meghatározott gesztációs időre korrigálva is (OR: 3,69, 95% C.I.: 1,82-7,51, $p < 0,001$). Ez a vágóérték 68,1%-os szenzitivitással és 60,8%-os specificitással tudott differenciálni a két csoport között. A 720 mg/l alatti fetuin-A érték tovább fokozta az emelkedett (> 5 mg/l) CRP diagnosztikus erejét, mely az anyai életkorra, a BMI-re és a vérévétel idején meghatározott gesztációs időre korrigálva is szignifikáns maradt (OR: 2,11 (95% C.I.: 1,01-4,42, $p < 0,05$). Eredményeink arra utalnak, hogy a fetuin-A koncentráció csökkenést szisztémás gyulladás okozza ezekben a betegségekben.

A szérum fetuin-A koncentráció anyagcsere- és gyulladásos paraméterekkel való kapcsolatának vizsgálata szívinfarktust túlélő betegekben

A posztinfarktusos betegekben magasabb fetuin-A szintet mértünk. A nem elhízott ($BMI \leq 30$ kg/m²) és nem cukorbeteg posztinfarktusos betegeknek ($n = 88$) is emelkedett szérum fetuin-A koncentrációjuk volt az egészséges kontrollokhoz képest ($p = 0,002$). A fetuin-A pozitívan korrelált a BMI-vel, a leptinnel, negatívan az adiponektin szinttel. A fetuin-A és az adiponektin közötti negatív korreláció a BMI-re történő igazítás után szignifikáns maradt. Eredményeink arra utalnak, hogy a fetuin-A inkább a metabolikus (inzulinrezisztencia, elhízás, zsírsejt diszfunkció), semmint a gyulladásos mechanizmussal vesz részt az atherosclerosis folyamatában ebben a betegcsoportban.

A posztinfarktusos betegeket és a referencia személyeket elkülönítő paraméterek vizsgálata

Megvizsgáltuk, hogy a feljebb meghatározott laboratóriumi paraméterek közül melyek azok, amelyek a leginkább elkülönítik egymástól a referencia személyeket és a posztinfarktusos betegeket. A legmarkánsabb eltérést az inzulin, a TNF α és a ghrelin esetében kaptuk. A diszkrimináns elemzés során a ghrelin és a TNF α volt a posztinfarktusos csoport legerősebb prediktora. Mivel ez a két különböző (metabolikus, ill. gyulladásos) doménből származó paraméter nem korrelált egymással, hányadosuk különösen alkalmasnak mutatkozott a kontrollok és a posztinfarktusos betegek elkülönítésére. A kontrolloknál talált legmagasabb TNF α /ghrelin hányados 0,0143 értékét vágópontnak használva az összes, ennél alacsonyabb hányados a kontrollcsoportba került. A magasabb TNF α /ghrelin hányadossal rendelkező személyeknek 11,25-ször (95% CI: 5,80-21,80) nagyobb esélyük volt arra, hogy a betegcsoportba tartozzanak. Az elhízás és a cukorbetegség mint zavaró tényező kiiktatása után a vizsgált személyek 87,6%-ának besorolása bizonyult helyesnek (kontrollok: 100%, posztinfarktusos betegek: 71,3%).

A szérumban fetuin-A koncentráció aorta aneurysmák és perifériás érszűkületes betegekben

A perifériás érszűkületes betegek fetuin-A szintje nem különbözött lényegesen az egészségesektől, viszont pozitívan korrelált az albumin és a transferrin koncentrációval, negatívan az általános kalcifikációs score és a Bollinger score értékével. A fetuin-A és kalcifikáció mértéke közötti kapcsolat az életkorra, nemre, BMI-re, cukorbetegségre, dohányzásra, vérsírszintekre és a CRP-re történő igazítás után is szignifikáns maradt. Az atheroscleroticus aneurysmák fetuin-A koncentrációja alacsonyabb volt, mint a Marfan szindrómásoké. A szérumban kreatinin szintre, a nemre, az életkorra, az aneurysma méretére, az átlagos intima-média távolságra és az

artériás kalcifikációs score-ra történő igazítás során eltűnt a két csoport közötti különbség szignifikanciája.

Az atheroscleroticus eredetű perifériás érszűkületes és aneurysmás betegekben a meszesedés mértékével fordítottan arányos fetuin-A szint alátámasztja azt a krónikus veseelégtelenségben igazolt feltételezést, miszerint a fetuin-A szint csökkenése a kalcifikáció gátlásának kimerülésével jár együtt.

A fetuin-A koncentráció ellentétes irányú változásának magyarázata atherosclerosisban

Posztinfarktusos betegeinkben emelkedett, a perifériás érszűkületes és az aorta aneurysmás betegekben csökkent fetuin-A koncentrációt találtunk. Eredményeink alátámasztják a szérumban fetuin-A koncentráció „időfüggő” változásának elméletét. A folyamat kezdetén észlelhető emelkedés az anyagcsere-elterésekkel kapcsolatos, (elhízás, metabolikus szindróma). A fetuin-A csökkenti az antiatherogén és antidiabetikus adiponektin szintézisét, fokozza a zsírszöveti macrophagok gyulladásos citokin termelését. Alapvető szerepet tölt be a lipid-indukálta inzulinrezisztencia kialakulásában is, mivel szabad zsírsavakat a macrophagok TLR-4-éhez kötve elősegíti a zsírszövet gyulladását, ami szintén inzulinrezisztenciát okoz. Zsírsavak hatására a zsírszövet is képes fetuin-A-t termelni. Az így termelődött molekula a macrophagok számára kemoattraktáns tulajdonságú, elősegítve a zsírszövetbe történő bevándorlásukat és pro-inflammatorikus (TNF α -t és IL-6-ot termelő) átalakulásukat. Ezáltal a lipid-indukálta szöveti gyulladás szignál molekulájának tekinthető, ez úton is hozzájárulva az inzulinrezisztencia kialakulásához.

Az előrehaladott fázisban súlyos ektópiás meszesedés során a kalcium homeosztázis romlása miatt a fetuin-A szint csökken. A fetuin-A szint és az atherosclerosis kapcsolatát számos tényező befolyásolja (BMI,

inzulinrezisztencia, cukorbetegség, keringő kalciprotein részecskék mennyisége, egyéb gyulladásos folyamat), ezért a fetuin-A koncentráció mérése nem alkalmas az érleszedés mértékének meghatározására vagy előrejelzésére. Vizsgálatunk értéke, hogy normál veseműködés esetén is korrelációt mutattunk ki a meszesedés radiológiai paraméterei és a fetuin-A szint között.

A fetuin-A rs4917 és rs4918 polimorfizmus eloszlásának meghatározása a magyar népességben

Az rs4917 CC, CT és TT genotípus gyakorisága rendre: 0,495, 0,417 és 0,088, a C allél frekvencia 0,703, a T allélé 0,297 volt (n = 477). Az rs4918 CC, CG és GG genotípus gyakorisága rendre: 0,498, 0,416 és 0,086, a C allél frekvenciája 0,706-nak, a G allélé 0,294-nak adódott. Az rs4917 C/T és az rs4918 C/G allél eloszlása megfelelt az európai populáció átlagának.

A fetuin-A rs4917 és rs4918 polimorfizmus kapcsolata az elhízással és a cukorbetegséggel

Az egészséges referencia személyekben az rs4917 CC homozigóták LDL-koleszterin és TNF α szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a TT homozigótáké. A minor T nukleotid jelenléte szintén alacsonyabb össz- és LDL-koleszterin, alacsonyabb TNF α és magasabb leptin szinttel társult. Az rs4918 CC homozigóták TNF α szintje szintén magasabb volt a GG homozigótákénál. A minor G nukleotid szignifikánsan alacsonyabb TNF α , magasabb leptin és alacsonyabb adiponektin szinttel társult.

A szívinfarktust átvészelt betegek között az rs4917 SNP CC homozigótáknak nagyobb derékkörfogatuk volt, mint a TT genotípusú betegeknek. A minor variáns T allélt hordozóknak szignifikánsan alacsonyabb BMI-jük, haskörfogatuk és derékkörfogatuk volt, mint a T nukleotid hiányakor. Az rs4918 SNP esetében is CC homozigótáknak nagyobb derékkörfogatuk volt,

mint a GG genotípusú betegeknek. A minor G allélt hordozóknak szignifikánsan alacsonyabb BMI-jük és derékkörfogatuk volt, mint a G nukleotid hiányában.

A nem diabéteszes posztinfarktusos csoportban az rs4917 SNP T allél kisebb BMI-vel, has- és derékkörfogattal társult, mint a nem-T allél. Az rs4918 SNP G allélt hordozóknak szignifikánsan alacsonyabb fetuin-A szintjük, BMI-jük és derékkörfogatuk volt, mint a G allélt nem hordozóknak. A cukorbetegség között ilyen különbséget nem tudtunk megfigyelni.

Az elhízás hatását vizsgálva a BMI és a minor allélok (T és G) közötti kapcsolat éppen a nem diabéteszes betegek között volt a legkifejezettebb: a minor allél jelenléte alacsonyabb BMI-vel társult. A minor allélok (T és G) és a kisebb BMI, derék- és haskörfogat közötti kapcsolat posztinfarktusos nem diabéteszes és nem obese betegekben is észlelhető volt. Eredményeink arra utalnak, hogy a fetuin-A inkább az elhízással áll kapcsolatban, semmint a cukorbetegséggel, valamint arra, hogy az rs4917:T és az rs4918:G minor kedvezőbb paraméterekkel társul, mint a C-allél.

A szérum fetuin-A koncentráció és a PPAR α intron 7 G/C, PPAR γ 2 Pro12Ala és a PPAR γ C161T polimorfizmus közötti kapcsolat

A PPAR α intron 7 G2467C CC genotípusú egyének szérum fetuin-A koncentrációja magasabb volt, mint a GG genotípusúaké. A minor variáns C allél szignifikánsan magasabb szérum fetuin-A szinttel járt együtt, mint a non-C allél. A C allél és a fetuin-A szint között korreláció szintén elvesztette szignifikanciáját a BMI-re, a diabétesz státuszra, a HOMA-IR-re történő korrekció során, de megmaradt a posztinfarktus státusszal történő igazítás után. A BMI-t, a diabétesz és a posztinfarktus státuszt, a HOMA-IR-t, a nemet és a PPAR α intron 7 genetikát tartalmazó többszörös regressziós modellben a posztinfarktus státusz, a PPAR α intron 7 GG/GC/CC, valamint C allél bizonyult a fetuin-A koncentráció legerősebb meghatározójának.

A PPAR γ 2 Pro12Ala variánsok esetében a Pro/Pro és a Pro/Ala genotípusú személyeknek magasabb fetuin-A szintjük volt, mint az Ala/Ala genotípussal rendelkezőknek. A recesszív (azaz Pro vs. no-Pro) modellben a Pro aminosavat meghatározó allélhoz magasabb fetuin-A szint társult, mint a nem prolint meghatározóhoz. A fetuin-A (függő változó) gyenge, de szignifikáns kapcsolatot mutatott a BMI-vel és a PPAR γ 2 Pro alléllal mint független változókkal. Ez utóbbi elvesztette prediktor szerepét akkor, amikor a regressziós modellben a BMI-t is szerepeltettük. Többszörös regressziós modellben a posztinfarktus státusz és a BMI bizonyult a fetuin-A koncentráció legerősebb meghatározójának.

A PPAR γ exon 6 C161T genotípusokat (CC, CT, TT) allélokat hordozó személyek fetuin-A szintje között nem találtunk jelentős különbséget.

Eredményeink szoros kapcsolatra utalnak a szérumban fetuin-A koncentráció és a PPAR α intron 7 G/C, valamint a PPAR γ 2 Pro12Ala variánsok között, magasabb szintet mutatva a C allél jelenlétekor az előbbi, a prolint kódoló allél jelenlétekor az utóbbi esetben. Ezeket az összefüggéseket jelentősen befolyásolja az elhízás és a cukorbetegség jelenléte.

Autoimmun betegségek, Helicobacter pylori fertőzés és a fetuin-A koncentráció kapcsolata

A Helicobacter pylori átvészelttség és a fetuin-A kapcsolata

A H. pylori státusz és a fetuin-A koncentráció gyenge, de statisztikailag szignifikáns pozitív korrelációt mutatott egymással. A H. pylori pozitív betegek szignifikánsan nagyobb aránya esett a magasabb fetuin-A koncentráció kvartilis tartományokba, mint a H. pylori negatív betegeké. Ugyanakkor a szérumban fetuin-A koncentráció és az anti-H. pylori IgG szint már nem korrelált egymással, sem az összes betegben, sem pedig a H. pylori pozitív betegekben. Keresztmetszeti vizsgálatunkkal nem tudtuk igazolni,

hogy az átvészelt *H. pylori* fertőzésnek önmagában hatással lenne a szérumban fetuin-A koncentrációra.

A *Helicobacter pylori*-ellenes antitestek autoimmun betegek és egészséges kontrollok szérumban

A *H. pylori*-ellenes antitestek szintje szignifikánsan magasabb volt az autoimmun betegcsoportban az egészséges kontrollcsoportéhoz képest, az életkorra és a nemre történő igazítás után is. A különbség az NDC és az SSc alcsoportban észlelt magasabb *H. pylori* fertőzés prevalenciából származott (82%, ill. 78%). A *H. pylori* fertőzés nem volt gyakoribb az SLE-s, a primer Raynaud szindrómás, a RA-s vagy a PM/DM-es betegekben, mint az egészséges kontroll személyekben.

A fetuin-A koncentráció vizsgálata egyéb betegségekben

Szérumban fetuin-A koncentráció HIV negatív és HIV pozitív betegekben

Az anoním HIV szűrés során a szérumban fetuin-A koncentrációt alacsonyabbnak találtuk a HIV pozitív, mint a HIV negatív személyekben, de a HIV negatív személyek értékei is alacsonyabbak voltak az egészséges kontrollokénál.

A szérumban fetuin-A koncentráció követése hereditár angioneurotikus ödémában

Az egészséges kontrollokhoz képest a rohammentes állapotban lévő HANO-s betegeknek szignifikánsan alacsonyabb fetuin-A és TNF α koncentrációjuk volt. A CRP és a D-dimer szintje nem különbözött jelentősen a két csoport között. A rohamok alatt a fetuin-A szint jelentősen emelkedett. Az emelkedés a subcután ödémás roham esetében is szignifikáns volt.

A rohammentes HANO-s betegekben talált, az egészséges kontrollokhoz képest csökkent szérumban fetuin-A koncentráció nem magyarázható a molekula

negatív akut fázis tulajdonságával. A fetuin-A gyulladáscsökkentő hatását számos megfigyelés igazolja. A roham során tapasztalható fetuin-A szint emelkedésnek ezáltal szerepe lehet az érpermeabilitás, az ödémaképződés és a gyulladás késői fázisának csökkentésében, ezáltal az endothel barrier funkciójának megőrzésében.

Munkámban az össz-fetuin-A koncentráció változását mértem. Eredményeim alapján a szérum koncentráció diagnosztikus hasznosíthatóságát azokban a kórképekben látom, ahol a legmarkánsabb eltéréseket találtam, ezek:

1. A krónikus májbetegségek, így a májcirrhosis követése, kimenetelének előrejelzése. Mivel a fetuin-A részt vesz a csontszövet mineralizációjában, különösen ígéretes lehet vizsgálata a krónikus májbetegségekhez társuló csontfolyamatokban.
2. Az emelkedett fetuin-A szintnek prognosztikus jelentősége lehet az ismételt GDM kialakulásában.

AZ ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. A bakulovírus expressziós rendszerben termelt humán rekombináns fetuin-A fosztorilált és dózisfüggő módon gátolja a patkány embrió fibroblasztokból (Rat-I sejtekből) és a patkány izomsejtekből származó inzulin receptor tirozin kináz aktivitását.
2. A csökkent szérum fetuin-A koncentráció az alkoholos májcirrhosis halálózásának jó prognosztikai mutatója. A csökkent fetuin-A koncentráció inkább a hepatocita diszfunkció, és kevésbé az akut fázis reakció következménye. A primer biliaris cholangitis és Wilson kór eredetű májcirrhosisban a szérum fetuin-A szint a betegség súlyosságával arányosan csökken. Wilson kórban az 510 mg/l és ez alatti fetuin-A koncentráció szignifikánsan nagyobb cirrhosis-gyakorisággal társul. A fetuin-A koncentráció nem függ össze a H1069Q gén mutációjával.
3. Krónikus C-vírus hepatitises betegekben a pozitív és negatív akut fázis fehérjék koncentrációja paradox irányban változik, mely visszafordul az interferon- α és ribavirin kezelésre reszponder betegekben.
4. A gesztációs diabéteszes betegeknek a III. trimeszterre szignifikánsan magasabb fetuin-A koncentrációjuk van, mint az egészséges várandósoknak. Az anyai szérum fetuin-A koncentráció pozitívan korrelál a BMI-vel GDM-ben, valamint az inzulinrezisztencia indirekt paramétereivel (éhomi C-peptid és C-peptid/vércukor arány), mind GDM-es betegekben, mind egészséges várandósokban. Az anyai szérum fetuin-A szint pozitívan korrelál az anyai TNF α és a leptin értékekkel mindkét várandós csoportban, valamint negatívan korrelál az újszülöttek athropológiai paramétereivel.
5. A szérum fetuin-A koncentráció szignifikánsan csökken preeclampsziában és HELLP szindrómában. Preeclampsziában az alacsony

fetuin-A szint az anyai életkortól, a BMI-től és a gesztációs időtől is függetlenül jelzi a preeclampsziát.

6. A szívinfarktust túlélő, megtartott vesefunkciójú betegek szérumban fetuin-A koncentrációja nem korrelál a rezisztin szinttel, ami megerősíti azt a feltételezést, hogy a fetuin-A döntően metabolikus úton és kevésbé a gyulladásos mechanizmussal vesz részt az érlemezés folyamatában ebben a betegcsoportban. A szérumban ghrelin/TNF α hányados igen jó arányban különíti el az egészséges kontrollokat és az atherosclerosis kemény végpontját jelentő szívinfarktust túlélő betegeket.
7. A fetuin-A koncentráció fordítottan korrelál az érlemezés mértékét jelző kalcifikációs és a Bollinger score-al.
8. A fetuin-A rs4917 C/T és az rs4918 C/G allél polimorfizmus magyarországi eloszlása megfelel az európai populáció átlagának.
9. Egészséges, nem elhízott egyéneknél a fetuin-A rs4917 polimorfizmus minor T allélja alacsonyabb TNF α , és magasabb leptin szinttel társul, mint a nem T allél. Az rs4918 polimorfizmus minor G allélja ugyancsak alacsonyabb TNF α és adiponektin és magasabb leptin szinttel társul a major C allélhoz képest.
10. A PPAR α intron 7 G2467C polimorfizmus C allélja szignifikánsan magasabb szérumban fetuin-A szinttel jár együtt, mint a non-C allél. 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.
11. Nem differenciált kötőszöveti betegségben gyakrabban fordul elő H. pylori pozitivitás, mint más poliszisztémás autoimmun betegségben.
12. Hereditár angioneurotikus ödémában a fetuin-A koncentráció szignifikánsan alacsonyabb az egészségesekéhez képest. Roham alatt azonban emelkedik, melynek endothel-protektív, érpermeabilitást csökkentő hatása lehet.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

A kandidátusi fokozat megszerzése óta megjelent, a jelen értekezés alapjául szolgáló nemzetközi és hazai „in extenso” közlemények időrendben

1. **Kalabay L**, Mathur S, Bobin S, Arnaud P. Electrophoretic and isoelectric focusing analysis of human recombinant α 2-HS glycoprotein: Analysis of the posttranslational events. *Electrophoresis* 17(3): 529-532. (1996) Független idéző: 5, függő idéző: 4, összes idéző: 9
2. **Kalabay L**, Chavin K, Lebreton JP, Robinson KA, Buse MG, Arnaud P. Human recombinant α 2-HS glycoprotein is produced in insect cells as a full length inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase. *Hormone and Metabolism Research* 30(1): 1-6. (1998) Független idéző: 31, függő idéző: 10, összes idéző: 41
3. **Kalabay L**, Jakab L, Fekete B, Prohászka Z, Benkő Zs, Telegdy L, Lőrincz Zs, Závodszy P, Arnaud P, Füst G. Human fetuin/ α 2HS-glycoprotein level as a novel indicator of liver cell function and short-term mortality in patients with liver cirrhosis and liver cancer. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 14(4): 389-394. (2002) Független idéző: 54, függő idéző: 15, összes idéző: 69
4. **Kalabay L**, Fekete B, Czirják L, Horváth L, Daha MR, Veres A, Fónyad G, Horváth A, Viczián Á, Singh M, Hoffer I, Füst G, Romics L, Prohászka Z. *Helicobacter pylori* infection in connective tissue disorders is associated with high levels of antibodies to mycobacterial hsp65 but not to human hsp60. *Helicobacter* 7(4): 250-256. (2002) Független idéző: 34, függő idéző: 1, összes idéző: 35
5. **Kalabay L**, Cseh K, Pajor A, Baranyi É, Csákány Gy.M, Melczer Zs, Speer G, Kovács M, Siller Gy, Karádi I, Winkler G. Correlation of maternal serum fetuin/ α 2-HS-glycoprotein concentration with maternal insulin resistance and anthropometric parameters of neonates in normal pregnancy and gestational diabetes. *European Journal of Endocrinology* 147(2): 243-248. (2002) Független idéző: 66, függő idéző: 3, összes idéző: 69
6. **Kalabay L**, Nemesánszky E, Csepregi A, Pusztay M, Dávid K, Horváth G, Ibrányi E, Telegdy L, Pár A, Bíró A, Fekete B, Gervain J, Horányi M, Ribiczey P, Csöndes M, Kleiber M, Walentin Sz, Prohászka Z, Füst G.

¹ A WoS/Scopus rendszerben szereplő független idézettségek

- Paradoxical alteration of acute phase protein levels in patients with chronic hepatitis C treated with interferon- α -2b. *International Immunology* 16(1): 51-54. (2004) IF: 3,543 Független idéző: 22, függő idéző: 1, összes idéző: 23
7. Molvarec A, Prohászka Z, Nagy B, **Kalabay L**, Szalay J, Füst G, Karádi I, Rigó J.Jr. Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum alpha2-HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis elevated liver enzymes and low platelet count. *Journal of Reproductive Immunology* 73(2): 172-179. (2007) Független idéző: 28, függő idéző: 14, összes idéző: 42
 8. **Kalabay L**, Gráf L, Vörös K, Jakab L, Benkő Zs, Telegdy L, Fekete B, Prohászka Z, Füst G. Human serum fetuin A/ α 2HS-glycoprotein level is associated with long-term survival in patients with alcoholic liver cirrhosis. Comparison with the Child-Pugh and MELD scores. *BMC Gastroenterology* 7: 15. (2007) Független idéző: 32, függő idéző: 4, összes idéző: 36
 9. Molvarec A, **Kalabay L**, Derzsy Z, Szarka A, Halmos A, Stenczer B, Arnaud P, Karádi I, Prohászka Z, Rigó J.Jr. Preeclampsia is associated with decreased serum alpha2-HS glycoprotein (fetuin-A) concentration. *Hypertension Research* 32(8): 665-669. (2009) Független idéző: 26, függő idéző: 6, összes idéző: 32
 10. Szeberin Z, Fehérvári M, Krepuska M, Apor A, Rimely E, Sarkadi H, Bíró G, Sótónyi P, Széplaki Z, Szabolcs Z, Prohászka Z, **Kalabay L**, Acsády Gy. Fetuin-A serum levels in patients with aortic aneurysms of Marfan syndrome and atherosclerosis. *European Journal of Clinical Investigation* 41(2): 176-182. (2011) Független idéző: 5, függő idéző: 2, összes idéző: 7
 11. Szeberin Z, Fehérvári M, Krepuska M, Apor A, Rimely E, Sarkadi H, Széplaki G, Prohászka Z, **Kalabay L**, Acsády Gy. Serum Fetuin-A levels inversely correlate with the severity of arterial calcification in patients with chronic lower extremity atherosclerosis without renal disease. *International Angiology* 30(5): 474-480. (2011) Független idéző: 11, függő idéző: 2, összes idéző: 13
 12. Vörös K, Gráf L Jr, Prohászka Z, Gráf L, Szenthe P, Kaszás E, Böröcz Z, Cseh K, **Kalabay L**. Serum fetuin-A in metabolic and inflammatory pathways in patients with myocardial infarction. *European Journal of*

- Clinical Investigation 41(7): 703-709. (2011) Független idéző: 26, függő idéző: 4, összes idéző: 30
13. Vörös K, Prohászka Z, Kaszás E, Alliquander A, Terebesy A, Horváth F, Janik L, Sima Á, Forrai J, Cseh K, **Kalabay L.** Serum ghrelin level and TNF-alpha/ghrelin ratio in patients with previous myocardial infarction. Archives of Medical Research 43(7): 548-554. (2012) Független idéző: 8, függő idéző: 0, összes idéző: 8
 14. Vörös K, Cseh K, **Kalabay L.** A fetuin-A szerepe cardiovascularis betegségekben. Orvosi Hetilap 155(1): 16-23. (2014) Független idéző: 6, függő idéző: 0, összes idéző: 6
 15. Temesszentandrás Gy, Vörös K, Böröcz Z, Kaszás E, Prohászka Z, Falus A, Cseh K, **Kalabay L.** Association of human fetuin-A rs4917 polymorphism with obesity in two cohorts. Journal of Investigative Medicine 63(3): 548-553. (2015) Független idéző: 6, függő idéző: 1, összes idéző: 7
 16. 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) Összes idéző: 4, független idéző: 4, függő idéző: 0
 17. Márkus B, Vörös K, Supák D, Melczer Zs, 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 Article ID 7636019, 8 p. (2017) Független idéző: 1, függő idéző: 0, összes idéző: 1
 18. Márkus B, Veszeli N, Temesszentandrás Gy, Farkas H*, **Kalabay L*.** Serum fetuin-A, tumor necrosis alpha and C-reactive protein concentrations in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. Orphanet Journal of Rare Diseases 14: 67. (2019) **IF: 3,607** Független idéző: 0, függő idéző: 0, összes idéző: 0
*Megosztott utolsó szerzők

Rövid közlemények

1. **Kalabay L,** Szalay F, Nemesánszky E, Telegdy L, Jakab L, Romics L. Decreased serum alfa2-HS-glycoprotein concentration in patients with primary biliary cirrhosis. [letter] Journal of Hepatology 26(6): 1426-1427. (1997) Független idéző: 6, függő idéző: 4, összes idéző: 10

2. Arnaud P, **Kalabay L**. Alpha2HS-glycoprotein: a protein in search of a function. [Commentary] Diabetes/Metabolism Research and Reviews 18(4): 311-314. (2002) Független idéző: 24, függő idéző: 1, összes idéző: 25

Könyvfejezet

1. **Kalabay L**, Prohászka Z, Füst G, Benkő Zs, Telegdy L, Szalay F, Tóth K, Gráf L, Jakab L, Pozsonyi T, Arnaud P, Fekete B, Karádi I. Human fetuin/ α 2HS-glycoprotein levels in sera of patients with liver disease. In: Liver Cirrhosis: New Research. Chen TM. (ed.) Nova Science Publishers Inc., Hauppauge New York USA 63-75. (2005) Független idéző: 1, függő idéző: 0, összes idéző: 1

Az értekezés alapját képező közlemények független idézettsége összesen: 396

Hozzászólás

1. Wittmann I, Degrell P, Molnár GA, Tamaskó M, Nagy KM, Schmidt E, Fehér E, **Kalabay L**, Laczy B, Wagner L, Wagner Z, Nagy J. Diagnosis and succesful management of calciophylaxis in a pancreas-kidney transplant patient. Nephrology Dialysis Transplantation 20(7): 1520-1521. (2005). Független idéző: 3, függő idéző: 1, összes idéző: 4
Correction in: Nephrology Dialysis Transplantation 20(10): 2295. (2005)
Független idéző: 1, függő idéző: 0, összes idéző: 1

Az értekezésben nem tárgyalt további nemzetközi és hazai „in extenso” közlemények időrendben

1. Spangelo BL, DeHoll PD, **Kalabay L**, Bond BR, Arnaud P. Neurointermediate pituitary lobe cells synthesize and release interleukin-6 in vitro: effects of lipopolysaccharide and interleukin-1 β . Endocrinology 135(5): 556-563. (1994) Független idéző: 51, függő idéző: 5, összes idéző: 56
2. Bíró L, Domján Gy, Falus A, Jakab L, Cseh K, **Kalabay L**, Tarkovác G, Kramer J, Prohászka Z, Jákó J, Füst, G, Császár A. Relationship among levels of complement components acute phase proteins and some cytokines in patients with multiple myeloma. European Journal of

- Clinical Investigation 28(8): 679-686. (1998) Független idéző: 22, függő idéző: 3, összes idéző: 25
3. Jakab L, **Kalabay L**. The acute phase reaction syndrome: the acute phase reactants phase (a review). *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 45(3-4): 409-418. (1998) Független idéző: 14, függő idéző: 10, összes idéző: 24
 4. Horváth L, Czirják L, Fekete B, Jakab L, Pozsonyi T, **Kalabay L**, Romics L, Miklós K, Varga L, Prohászka Z, Nagy E, Daha MD, Füst G. High levels of antibodies against C1q are associated with disease activity but not with organ manifestations in SLE patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 19(6): 667-672. (2001) Független idéző: 57, függő idéző: 8, összes idéző: 65
 5. Jakab L, **Kalabay L**. The acute phase reaction syndrome: the acute phase reactants phase (a review). *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 45(3-4): 409-418. (1998) Független idéző: 14, függő idéző: 10, összes idéző: 24
 6. Horváth L, Császár A, Falus A, Dieplinger H, Hováth A, Puskás É, Halm G, Bányai A, Pálóczi K, László E, **Kalabay L**, Romics L, Füst G. IL-6 and lipoprotein (a) [Lp(a)] concentrations are related only in patients with high apo(a) isoforms in monoclonal gammopathy. [Short Communication] *Cytokine* 18(6): 340-343. (2002) Független idéző: 3, függő idéző: 0, összes idéző: 3
 7. Bakos N, Fekete B, Prohászka Z, Füst G, **Kalabay L**. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19 kD *Helicobacter pylori*-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy* 58(7): 663-667. (2003) Független idéző: 37, függő idéző: 0, összes idéző: 37
 8. Jakab L, Laki J, Sallai K, Temesszentandrás Gy, Pozsonyi T, **Kalabay L**, Varga L, Gombos T, Blaskó B, Bíró A, Madsen HO, Radics J, Gergely P, Füst G, Czirják L, Garred P, Fekete B. Association between early onset and organ manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and a down-regulating promoter polymorphism in the *MBL2* gene. *Clinical Immunology* 125(3): 230-236. (2007) Független idéző: 25, függő idéző: 2, összes idéző: 27
 9. 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)
Független idéző: 1, függő idéző: 0, összes idéző: 1

TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	189	---	---	---
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	46	689	821
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	16	23	51
szakcikk, magyar nyelvű	---	76	57	89
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	29	47	79
rövid közlemény	---	22	43	56
II. Könyv	9	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	9	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	2	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	7	---	---
III. Könyvrészlet	22	---	---	---
idegen nyelvű	---	3	1	3
magyar nyelvű	---	4	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvrészlet	---	15	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	8	---	0	1
Oktatási közlemények összesen (II.a,bb-III.cc)	---	22	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	206	860	1100
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	228	---	860	1100
V. További tudományos művek	15	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is	---	11	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	4	4	13
Ötlet, szabadalmak	---	0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	1	---	0	1
Összes hivatkozás ¹	---	---	864	1114
Hirsch index ⁶	20	---	---	---
g index ⁶	30	---	---	---

Speciális tudományometriai adatok	Szám	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	26	337
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	74	301
A tudományos fokozat (Kandidátus) elnyerése utáni (1993) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	149	991
Az utolsó 10 év (2010 - 2020) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	91	257
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	69	6,19%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	171
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

Megjegyzések:

1. a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok
2. lektorált, tudományos folyóiratban
3. a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja
4. konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben
5. nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe
6. a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója
7. közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton mondok köszönetet dr. Jakab Lajos egyetemi tanárnak, aki felkeltette érdeklődésemet a fetuin-A iránt; dr. Cseh Károly egyetemi tanárnak, aki kezdetektől fogva segítette munkámat; †dr. Romics László és dr. Karádi István egyetemi tanárnak akadémikusoknak, akik a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika igazgatóiként támogatták munkámat; †dr. Füst György és dr. Prohászka Zoltán egyetemi tanárnak, akik lehetővé tették a fetuin-A meghatározások elvégzését; dr. Falus András egyetemi tanárnak, akadémikusnak a fetuin-A rs4917 és rs4918 SNP-k meghatározásáért; †dr. Philippe Arnaud egyetemi tanárnak a rekombináns fetuin-A előállításában és az IRTK-ra gyakorolt hatásának vizsgálatában nyújtott segítségéért. Ezúton köszönöm az egyes betegek szérummintát és adatait dr. Fekete Béla egyetemi tanárnak, dr. Pozsonyi Teréz egyetemi docensnek, dr. Jakab László adjunktusnak, dr. Farkas Henriette egyetemi tanárnak, †dr. Telegdy László főorvosnak, dr. Benkő Zsuzsannának, dr. Szalay Ferenc egyetemi tanárnak, dr. Szeberin Zoltán egyetemi docensnek, dr. Acsády György egyetemi tanárnak és munkatársainak, dr. Nemesánszky Elemér c. egyetemi tanárnak, dr. Csepregi Antal, dr. Pusztai Mária, †dr. Dávid Károly, dr. Horváth Gábor, dr. Gervain Judit, dr. Ribiczei Pál, dr. Csöndes Mihály főorvosnak, dr. Horányi Margit főorvosnak, dr. Pár Alajos egyetemi tanárnak, dr. Czirják László egyetemi tanárnak, dr. Pajor Attila egyetemi tanárnak, dr. Molvarec Attila egyetemi docensnek, dr. Szalai János főorvosnak. dr. Csákány M. György főorvosnak, valamint dr. Siller György főorvosnak, dr. Speer Gábornak, dr. Winkler Gábor főorvosnak a vizsgálatokban való közreműködését.

Köszönöm tanítványaim: dr. Vörös Krisztián, dr. Temesszentandrás György és dr. Márkus Bernadett munkáját.

Köszönöm a laboratóriumi vizsgálatokat Nagyné Vers Máriának, Walentin Szilviának, dr. Imreh Éva főorvosnak, dr. Kleiber Mónika főorvosnak, Szigeti Antalnénak, Kovács Margitnak, Sándorné Vángor Mónikának, Veszeli Nóra tudományos munkatársnak, dr. Török-Nagy Beátának és dr. Vajda Zoltánnak.

Köszönöm a Fulbright Bizottság ösztöndíját, az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok OTKA T-021113, T-220125, TO49266 és T-046496 KON, az Oktatási Minisztérium Felsőoktatási Kutatási és Fejlesztési Pályázat FKFP 0103/2000, valamint az Egészségügyi Minisztérium az ETT 066/1999, 278/2003 és 368/2009 sz. pályázati támogatását; Családomnak, biztatását és türelmét.