

Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest,¹ Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest,² MTA-SE „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport,³ MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport⁴

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

Herold Zoltán,⁽¹⁾ Patócs Attila dr.,^(2,3) Doleschall Márton dr.,⁽⁴⁾ Somogyi Anikó dr.⁽¹⁾

Összefoglalás

A kromogranin-A a granin fehérjecsaldába tartozik, különböző szervek endokrin és neuroendokrin sejtjei termelik. Számos ismert vagy mind ez ideig kevésbé tisztázott funkciója, kisebb fehérje hasad ki belőle. A klinikumban elsősorban a neuroendokrin sejt daganatok kimutatására, illetve azok terápiás követésére alkalmazzák.

A kromogranin-A és a cukorbetegség kapcsolatának vizsgálata friss kutatási terület. A fehérje diabetesben betöltött pontos szerepe egyelőre nem tisztázott, de erős kapcsolatra utal, hogy az 1-es típusú cukorbetegség modellállataiban, a nem-obes diabeteses egerekben, ha a kromogranin-A gént kiütötték, hím egereknél nem, míg nőstényekben is csak nagyon ritkán alakult ki a betegség, összehasonlítva a vad típusú, nem-obes diabeteses egerekkel.

A pankreasztatin szabályozza a cukor-, zsír- és fehérje-anyagcserét a májban és a zsírszövetben. A WE-14 és további kromogranin-A-fragmentumok mind a humán klinikai vizsgálatok, mind egerekkel végzett állatkísérletek alapján a β -sejtek elpusztításában részt vevő CD4⁺ és CD8⁺ T-sejtek autoantigénjeiként funkcionálnak. Kontrollszemélyekhez képest a székumban magasabb kromogranin-A-, pankreasztatin- és WE-14-koncentrációkat mutattak ki mind 1-es típusú, mind 2-es típusú és gestációs diabetesben szenvedő betegekben.

A bemutatott adatok alapján a kromogranin-A a diabetes mellitus kialakulásában, patomechanizmusában fontos szerepet játszhat. Az eddigi ismeretek alapján a cukorbetegség és a fehérje további kapcsolatának vizsgálata szükséges.

■ **Kulcsszavak:** kromograninok, egerek, veleszületett NOD, diabetes mellitus, CD4-pozitív T-lymphocyt, CD8-pozitív T-lymphocyt

The role of Chromogranin-A in diabetes mellitus based on human clinical and animal model studies

Summary: Chromogranin-A, produced by the endocrine and neuroendocrine cells of different organs, is a family member of the granin proteins. It has cleavage products with well-known biological function, while the role of other products has not been fully understood yet. Its elevation in serum is currently used as a marker in the diagnostics of neuroendocrine cell originated tumors.

The relationship between Chromogranin-A and diabetes mellitus is an ongoing research area. Its exact role in diabetes has not been clarified, but a notable connection has been inferred through type 1 diabetes mellitus is not developed in Chromogranin-A gene knockout male, non-obese diabetic mouse models, and it is sparsely observed in knockout female mice compared to wild type non-obese diabetic mice.

The cleavage products pancreastatin and WE-14 are related to various types of diabetes. Pancreastatin has a regulatory function in the sugar, fat and protein metabolism of liver and adipose tissue. WE-14 and other small Chromogranin-A fragments are autoantigens for the β -cell destructive diabetogenic CD4⁺ and CD8⁺ T-cells in both human and non-obese diabetic mice. Higher Chromogranin-A, pancreastatin and WE-14 levels have been reported in type 1, type 2 and gestational diabetic patients than in healthy controls.

Chromogranin-A may play an important role in the development and pathogenesis of diabetes mellitus according to the presented studies, and further studies are needed to investigate this relationship.

■ **Keywords:** *chromogranins, mice, inbred NOD, diabetes mellitus, CD4-positive T-lymphocytes, CD8-positive T-lymphocytes*

DIABETOLOGIA HUNGARICA 26 (Nº1) 55–64. 2018. március

DOI: 10.24121/dh.2018.5

Rövidítések

BDC: A Barbara Davis Center for Childhood Diabetes munkatársai által felfedezett szigetsejt-specifikus T-sejt klón populációk; **CD:** csoportdetermináns fehérjék (cluster of differentiation); **CgA:** kromogranin-A (chromogranin-A); **DNS:** dezoxiribonukleinsav; **ELISA:** enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat (enzyme-linked immunosorbent assay); **KO:** génkiütött (gene knockout); **MHC:** fő hisztokompatibilitási komplex (major histocompatibility complex); **mRNS:** hírvívő ribonukleinsav (messenger ribonucleic acid); **NO:** nitrogén-monoxid (nitric oxide); **NOD:** nem-obes diabeteses (non-obes diabetic); **PST:** pankreasztatin (pancreastatin); **RIA:** radioimmunesszé (radioimmune assay); **RLGL:** arginin-leucin-glicin-leucin; **SDS-PAGE:** nátrium-dodecil-szulfát poliakrilamid gélelektroforézis (sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis); **TGáz:** transzglutamináz enzim

A kromogranin-A az endokrin rendszerhez köthető, testszerte termelődő fehérje, amelyből számos ismert vagy kevésbé tisztázott funkciójú, kisebb molekulatömegű fehérje hasad ki. Az elmúlt években megjelent tanulmányok alapján mind az alpmolekulának, mind a hasítási termékeknek kapcsolata van a cukoranyagcserével, illetve szerepük van a diabetes mellitus patomechanizmusában.

Az összefoglaló közlemény célja, hogy a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján tárgyalja a kromogranin-A és a cukorbetegség összefüggéseit a kromogranin-A általános jellemzőinek fényében.

A kromogranin-A biológiai jellemzői

A granin glukoprotein családba tartozó CgA 439 aminosavból (48 kDa) áll, savas kémhatású, hidrofíli fehérje. A szervezetben testszerte fellelhető, különböző endokrin és neuroendokrin sejtípusok szintetizálják. Felfedezése *Blashko és mtsai* nevéhez fűződik: 1967-ben szarvasmarhavesék kromaffin típusú granulumaiból izoláltak több szolúbilis fehérjét, amelyeket kromograninoknak, míg a fő komponens kromogranin-A-nak nevezték el.^{1,2} A humán CgA-t kódoló gén a 14. kromoszómán található, 12 kilobázis hosszúságú és 8 exonból áll.³

A fehérje termelése humán szervezetben először a 6. és 8. embrionális héten észlelhető a mellékvesék primordiumaiban és az emésztőszervek endokrin sejtjeiben, majd a 9. embrionális héttől a kromaffin sejtek előalakjaiban.² Felnőttekben

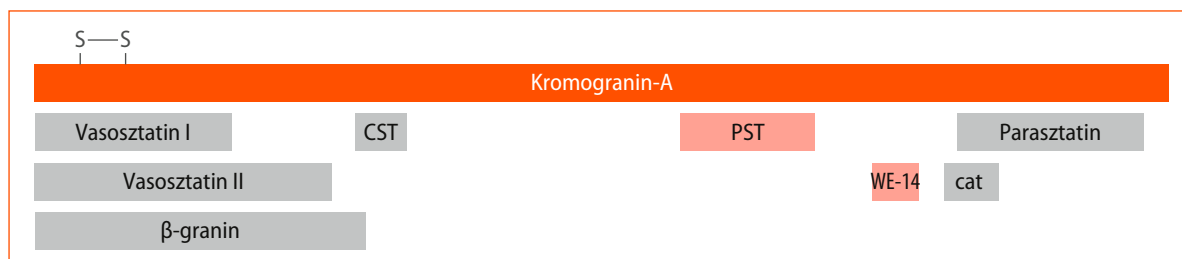
a mellékvese velőállományának kromaffin sejtjeiben, illetve a gyomor-bél traktusban található diffúz neuroendokrin rendszer szimpatikus idegrostjainak elektrondenz vezikulumaiban termelődik a legnagyobb mennyiségben, de CgA-t termelő sejtek helyezkednek el a központi és perifériás idegrendszer, az agyalapi mirigy és a mellékpajzsmirigy kalcitonintermelő C-sejtjeiben is. Megfigyelték a pancreas inzulin- és glukagontermelő exokrin szöveteiben, illetve a tüdőben, a lépben, a prosztatában és a csecsemőmirigyben is.^{4,5} A CgA termelése cirkadián ritmust mutat: reggel alacsonyabb és este magasabb.⁶

Bioszintézisének szabályozásában részt vesz többek között a proteinkináz C, a hisztamin, a nikotin, az angiotenzin II, a prosztataglandin E2, a káliumionok és a glukokortikoidok, amelyek fokozzák, míg az ösztrogén gátolja a termelését.³

A fehérje poszttranszlációs módosulásaival számos, ismert biológiai aktivitású molekula jöhet létre, mint pl. a pankreasztatin, a β -granin, a kromosztatin, a vazosztatin és a parasztatin (1. ábra).⁷ Egyes feltevések szerint további, mind ez ideig még fel nem fedezett hasadási termékek is képződhetnek belőle.^{3,8}

A WE-14 felfedezése, biológiai jellemzői

A CgA-ból lehasadó WE-14 fehérjét (CgA_{324–337}) *Curry és mtsai* izolálták először a középbél karcinoid sejtjeiből.⁹ Elnevezésére a fehérjemolekula hosszát (14), illetve az N- és C-terminális végen található aminosavak egybetűs jelölését (W: triptofán,



1. ábra. A kromogranin-A szerkezete és hasítási termékei: β -granin (CgA_{1-128}), vazosztatin I és II (CgA_{1-76} , CgA_{1-115}), kromosztatin (CST) ($\text{CgA}_{124-143}$), pankreasztatin (PST) ($\text{CgA}_{250-301}$), WE-14 ($\text{CgA}_{324-337}$), katesztatin (cat) ($\text{CgA}_{352-372}$) és parasztatin ($\text{CgA}_{357-428}$). A diabetes mellitusszal kapcsolságot mutató fehérjék narancs háttérrel vannak kiemelve (Herold Z et al., Orvosi Hetilap 2015. alapján)⁷

E: glutaminsav) használták. Később Guillemot és mtsai primer pheochromocytoma sejtenyészetéből – a mellékvesévelő kromaffin sejteiből kialakuló, katekolamintermelő tumorból – is ki tudták mutatni, valamint igazolták, hogy a fehérje megtalálható a kromaffin sejtekben normál, tumormentes állapotban és már embrionálisan is. Igazolták, hogy mint a CgA, a WE-14 is könnyen vizsgálható egészes egyének véréből vett mintákból.¹⁰ A WE-14 izolálható volt még a hasnyálmirigy β -sejtjeiben és egyéb gastro-entero-pancreaticus szövetekben is.¹¹

A pankreasztatin felfedezése, biológiai jellemzői

Az emlősök neuroaktív, illetve hormonálisan aktív fehérjéinek közel felére jellemző, hogy C-terminális végükön egy amid struktúrát tartalmaznak. Ennek az α -amid struktúrájának a felismerésére dolgozta ki az 1970-es évek végén Tatemoto és munkacsoportja azt a módszert, amely során a feldolgozott szövetmintából enzimes kezelés hatására csak azok a fehérjék szabadulnak fel, amelyek az α -amid struktúrát tartalmazzák. Az így nyert fehérjéket fluoreszcens anyaggal történő kezelést követően vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel vizsgálták tovább. A módszerrel számos neuro- és hormonális aktív fehérjét izoláltak, a felfedezett fehérjék azonosításán kívül a legtöbb esetben azok funkciójáról azonban információval nem tudtak szolgálni.¹²

1986-ban izoláltak sertéshasnyálmirigyből egy 49 aminosav hosszúságú, a glukóz stimulálta inzulinszekréciót gátló peptidet, amelyet PST-nek

neveztek el.¹² A fehérje aminosavsorrendjének ismeretében még a felfedezés évében megjelent több publikáció, hogy a PST jelentős hasonlóságot mutat a szarvasmarha-CgA egyes szakaszaival. A két fehérje közötti kapcsolatot végül 1988-ban igazolták: meghatározták a sertés-CgA fehérje teljes DNS-szekvenciáját, ami magában foglalta a teljes hosszúságú PST-szekvenciát is. Ezt követően a humán CgA szekvenciáját is megvizsgálták, a sertés-PST-vel kb. 70%-os egyezést igazoltak.¹³

A kromogranin-A diagnosztikai felhasználása

A CgA kimutatása szérumból vagy plazmavérminákból, ELISA, illetve RIA technikákkal lehetséges. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően csak a CisBio cég által fejlesztett, kettős, monoklonális antitestet használó immunohisztokémiai, ELISA és RIA reagensei mutatnak pontos koncentrációkat.⁸

A vér CgA-koncentrációja informatív a neuroendokrin eredetű daganatok kimutatása során, mivel a legtöbb esetben a CgA vérkoncentrációja sokszorososan meghaladhatja a normál tartomány (19,4–98,1 ng/ml) felső határát.¹⁴ A legmagasabb szérumból CgA-koncentrációkat a vékonybél karcinoid tumorai és a hasnyálmirigy szigetsejtjeinek karcinómái esetében regisztrálták.^{8,15} A diagnózis felállítása mellett vizsgálata alkalmas a kezelés eredményességének, a tumoros folyamatok progressziójának, kiújulásának nyomon követésére is.¹⁶

A tumoros elváltozásokhoz hasonlóan, emelkedett koncentrációk figyelhetők meg, ha a vizsgált személy atrophias gastritisben, előrehaladott

májelégtelenségben, valamilyen gyulladásos bélbetegségben (pl. Crohn-betegség) vagy szívéltelenségben szenved. A legmagasabb, nem tumorokhoz köthető és az előzőeknél jelentősebb CgA-növekedést veseelégtelenségben figyelték meg.^{17,18}

Fontos megjegyezni, hogy – a másodlagos hypergastrinaemiát és a gyomor enterokromaffinszerű sejtjeinek serkentését okozó – a savszekréció-gátlás (pl. protonpumpagátló vagy hisztamin H₂-receptor-blokkoló kezelés) és az atrophias gastritis a kóros koncentrációnak megfelelő tartományba emelheti a CgA-szinteket.^{19,20} Ezért a CgA-meghatározást megelőzően a savcsökkentő kezelések felfüggesztése, legalább három felezési idő erejéig (kb. 1 hét) szükséges.¹⁹

A kromogranin-A és hasítási termékeinek kapcsolata a szénhidrát-anyagcserével és a diabetes mellitusszal

A cukorbetegség napjaink egyik legjelentősebb népegészségügyi problémája, a világ lakosságának kb. 8–9%-a szenved a betegségben.²¹ Habár a betegség patomechanizmusának irodalma igen jelentős, számos, a diabetes kialakulása és progressziója során szerepet játszó molekula és a betegség kapcsolatának feltárása friss kutatási terület.²² Ilyen például a CgA és annak pankreasztatin (CgA_{250–301}) és WE-14 (CgA_{324–337}) elnevezésű hasítási polipeptidszármazékai is, amelyek cukoranyagcserében, illetve a diabetes mellitus patomechanizmusában játszott szerepéről több, az elmúlt pár évben megjelent tanulmány számolt be.

A pankreasztatin szerepe a szénhidrát-anyagcserében, a gestatiós és a 2-es típusú cukorbetegségben

A PST képes növelni a vércukorszintet mind a glukózzstimulált, mind a stimulálatlan inzulinsekreció gátlása révén. Gátolja továbbá a primer hepatocyták inzulinstimulált glikogenezisét, és csökkenti a zsírsejtek inzulinstimulált lipid-szintézisét, illetve a leptin expresszióját és szekrécióját.^{12,13,23,24} Több szerző kutatási eredményei alapján a PST inzulingátlása az NO-útvonalak aktiválásán keresztül történik: a NO-ról ismert, hogy képes gátolni az inzulinsekreciót,²⁵

a pankreasztatin pedig képes fokozott NO-termelést indukálni.²⁶

Gayen és mtsai olyan CgA-KO egereket hoztak létre, amelyeknél magas vérnyomást, a plazmában jelentősen magasabb catekolamin-, adipokin-, alacsonyabb interleukin-6- és NO-koncentrációkat igazoltak a nem génkiütött egyedekhez képest. A KO egereknél megfigyelhető euglykaemiás állapotot a máj fokozott inzulinszenzitivitása tartotta fenn, amelyet a foszfoenol-piruvát karboxikináz és a glukóz-6-foszfátáz mRNS-ek szupresszállásával gátoltak, ekkor az egerek vércukorszintje szignifikánsan csökkent. PST külső forrásból történő adminisztrációja esetén – a foszfoenol-piruvát karboxikináz és a glukóz-6-foszfátáz mRNS-ének hiányában is – ismét euglykaemiás állapotot figyeltek meg. A PST kiváltotta újbóli transzkripció proteinkináz C- és NO-szintetáz-függő folyamat, amely végső soron az inzulin szignalizációját gátolja. Mindezek miatt a szerzők úgy gondolják, hogy a PST az inzulinszenzitivitas és a glukózhomeosztázis negatív regulátoraként játszik fontos szerepet. A KO egerekben glukóz beadását követően 7, 15 és 30 perccel a glukóz stimulálta inzulinsekreció a kiindulási értékhez képest többszörösére emelkedik a vad típusú egerekéhez viszonyítva. Az egerek magas zsírtartalmú diétával történő táplálása elhízáshoz, hyperinsulinaemiához és fokozott gyulladásához vezet.²⁷ A magas zsírtartalmú diétán tartott CgA-KO egerek inzulinérzékenysége kevésbé károsodott, mint a vad típusú egereké.²⁸

Humán vizsgálatok során a PST jelentős szerepét igazolták a vércukor és az inzulin fiziológiás homeosztázisában. Kontrollszemélyekkel összehasonlítva a T2DM-es betegek étkezés előtti PST-szintjei nem különböznek. 75 g-os OGTT során a 180. percben mért PST-koncentrációk T2DM esetében szignifikánsan magasabbak a 0 perces értékekhez képest, míg a kontrollszemélyeknél nem figyelhető meg szignifikáns változás.²⁹ Sánchez-Margalet munkacsoportja nem-obes, esszenciális hypertoniás betegeknek vizsgálta a PST-szinteket egészséges kontrollokhoz hasonlítva. A hypertoniás betegeket 3 alcsoportba sorolták: normoinsulinaemiás, hyperinsulinaemiás és glukóztoleranciás. A 75 g-os OGTT 0. percében mért PST-szintek a normoinsulinaemiás csoportban, míg az OGTT-t követően mindhárom betegcsoportban szignifikánsan magasabbak.³⁰ Kontrolllegyenekhez hasonlítva, gestatiós diabetesben

emelkedett pankreasztatinszinteket figyeltek meg.³¹ Pozitív korrelációt figyeltek meg az egyes catecholaminok (epinefrin és norepinefrin) koncentrációjának emelkedése és a kromogranin-A szintje között is.

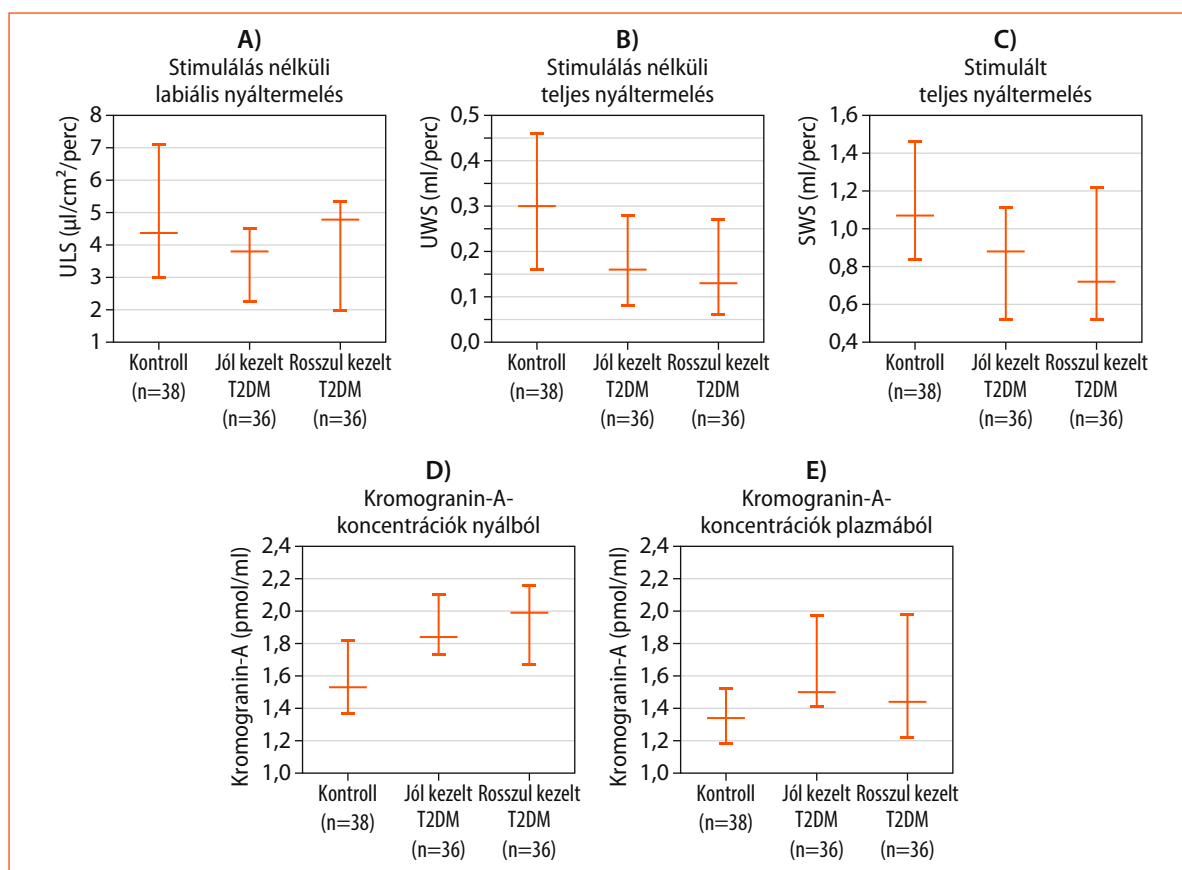
Kontroll obes betegekben a plazma PST-szintje nem különbözött statisztikailag a kontrollszemélyekben mérttől, azonban az obes és T2DM-es betegek koncentrációi szignifikánsan magasabbak. A betegek PST-koncentrációi a kiindulási állapothoz képest jelentős (kb. 7 kg-os) súlyvesztéssel járó, kontrollált, 2 hónapos fogyókúrát követően sem változtak meg.³²

T2DM-betegekben a postprandialis PST-szint kissé mértékű, de kontrollszeméllyel összehasonlítva

szignifikáns emelkedését figyelték meg.²⁹ A betegeknél észlelt koncentrációemelkedés hátterében a PST-t termelő hasnyálmirigysejtek glukózérzékenysége állhat: T2DM-ben a PST hiperszekréciója szerepet játszhat a glukóz indukálta inzulinszekréció gátlásában, amely végső soron magas vércukorértékeket, hyperglykaemiát válthat ki.

Kromogranin-A 2-es típusú cukorbetegségben

Soell és kutatócsoportja 2010-ben dolgozta ki azt az SDS-PAGE és immunoblotolósos módszert (Western blot) felhasználó eljárást, amelynek segítségével T2DM-es és egészséges kontrollszemélyek



2. ábra. Kontroll (n=38), jól (n=36) és rosszul (n=36) kezelt T2DM-es személyek A) stimulálás nélküli labiális (ULS), B) stimulálás nélküli teljes (UWS) és C) stimulált teljes nyáltermelése (SWS), illetve kromogranin-A D) nyál- és E) plazmakoncentrációi (alsó kvartilis – medián – felső kvartilis). Mindegyik nyáltermelési paraméter esetében szignifikánsan alacsonyabb értékek figyeltek meg a betegcsoportokban (ULS: $p=0,027$, UWS: $p=0,002$, SWS: $p=0,026$), amelyekhez szignifikánsan magasabb nyál- és plazma-CgA-értékek tartoztak (nyál-CgA: $p<0,001$, plazma-CgA: $p=0,019$)

CgA-génexpressziós szintjeit határozták meg nyálból. Eredményeik alapján a vizsgált T2DM-es populációban a CgA termelése több mint négyszerese volt az egészséges egyének termelésének.³³

Soell megfigyeléseit követően egy brazil munkacsoport is vizsgálni kezdte a nyálban található CgA különböző hatásait T2DM-es személyekben. Első vizsgálatukba jól és rosszul kezelt T2DM-es betegeket, illetve kontrollszemélyeket vontak be. Mind a nyálban, mind a vérben mérhető CgA-szintek szignifikánsan magasabbak voltak T2DM-betegek esetében, illetve a magasabb CgA-koncentrációk gyakrabban voltak megfigyelhetők a rosszul kezelt betegek esetében. Továbbá mindkét T2DM-csoportban szignifikánsan nagyobb gyakorisággal fordultak elő a különböző fogászati szövődmények (fogágyvérzések, klinikai tapadásvesztés, magasabb plakindex).³⁴

Szintén a brazil *Kogawa és munkacsoportjának* megfigyelése, hogy a stimulálás nélküli labiális, stimulálás nélküli teljes és a stimulált teljes nyáltermelés T2DM-ben szignifikánsan alacsonyabb, amelyhez kapcsolódóan magasabb CgA-szinteket mértek mind nyálból, mind plazmából (2. ábra). A fenti eredmények mellett a vizsgálat során két CgA-génpolimorfizmust (T-415C és Glu264Asp) is igazoltak, amelyek megléte T2DM-ben a nyálmirigyek alulműködését, illetve a nyálban mérhető magasabb CgA-koncentrációt okozhatják.³⁵

Kromogranin-A és hasítási termékei az 1-es típusú cukorbetegségben

A T1DM kialakulásában a β -sejtek ellen termelődő autoreaktív T-sejteknek jut központi szerep. A pancreas β -sejtjeit elpusztító lymphocyták meglétét mind humán, mind pedig a T1DM modellállataiban, a NOD egerekben igazolták. A betegség kialakulása előtt a diabetogén hatású, autoreaktív T-sejt-csoportok kimutatása a β -sejtek pusztulását prognosztizálja, illetve biomarkerei lehetnek a pre-diabetos állapotoknak.¹¹

Kromogranin-A hasítási termékeinek szerepe az 1-es típusú cukorbetegségben

Haskins és munkacsoportja már 1989-ben igazolni tudta NOD egerekben a diabetogén autoantitestek jelenlétét a hasnyálmirigy szigetsejtjeiben,³⁶

azonban az autoimmunitást kiváltó molekulák közül sokat csak később fedeztek fel. Az egyik újonnan felfedezett autoantigén a CgA egyik hasítási terméke, a WE-14, amelynek CD4⁺ T-sejtekre gyakorolt autoimmunitást kiváltó hatását *Stadinski és mtsai* fedezték fel 2010-ben.¹¹ A fehérje szerkezetének elemzésekor megállapították, hogy a WE-14-en megtalálható antigénmotívum ellenére hiányoznak róla azok az N-terminális aminosavak, amelyek elfoglalnák az MHC II antigénjének az I-A^{g7} p1-p4 közötti peptidkötő helyeit, amelyek rendszerint szükségesek a stabil MHC II kötéshez. Ezek alapján a WE-14 C-terminálisa feltételezhetően aspecifikus kölcsönhatást alakít ki az I-A^{g7} egy olyan kötőhelyén, amely kívül esik a szokásos peptidkötő barázdán.¹¹

NOD egerek különböző gastro-entero-pancreaticus szövetmintáiban vizsgálta immunológiai módszerekkel *Gleeson és munkacsoportja*, hogy a hasnyálmirigyen kívül máshol is megfigyelhető-e autoimmunitás a fehérjével szemben. E kísérletek során a hasnyálmirigy β -sejtjein kívül az egyéb szövetekben a WE-14 indukálta autoimmun folyamatok nem voltak igazolhatóak.³⁷ Hogy a β -sejteken kívül más szövetekben miért nem figyelhető meg autoimmun reakció, az jelenlegi ismereteink szerint még nem világos, bár több hipotézis is napvilágot látott: *Stadinskiék* szerint például a WE-14 csak hasnyálmirigy-specifikus poszttranszlációs módosításokat követően működhet autoantigénként.¹¹ Egy másik elmélet szerint az autoimmunitás kialakulhat a csecsemőmirigy fejlődése során is: az embrionális thymus medulláris epitheliumsejteken végzett kísérletek során a CgA-gén mRNS-e nem expresszáldott detektálható mennyiségben, és feltételezhetően a CgA-mRNS ezen hiánya következményes oka, hogy nem szelektálódnak ki a megfelelő mennyiségben a CgA-ra, illetve WE-14-re érzékeny T-sejtek a thymusból.³⁸

A szöveti TGáz természetes körülmények között a különböző fehérjék dezamidálását (glutamin lebontása glutaminsavvá), illetve keresztkötéseknek az átalakítását (a glutamin és lizin aminosav-oldalláncai közötti izopeptidkötés kialakítása) katalizálja.³⁹ A WE-14 fehérje antigénaktivitása a molekula eredeti formájában a legtöbb T-sejt-klónnal gyenge kötést alakít ki, azonban TGáz-kezelés hatására a molekula reaktivitása drámaian megnő: a BDC-2.5 T-sejt-klónok esetében 44,3-szor, a BDC-10.1

klónoknál 8,6-szor, míg a BDC-9.46 klónoknál 2,1-szer erősebb, mint a módosítatlan fehérje esetében.⁴⁰ A WE-14 magasabb antigenitását a keresztkötések átalakítása okozza. A dezamidációs módosítások esetén az antigenitás erőssége a módosítatlan molekulához hasonló.

A NOD egerekkel végzett kísérletek ismeretében *Gottlieb és mtsai* frissen diagnosztizált T1DM-es és egészséges kontrollszemélyek vérmintáiból vizsgálta, hogy szintén kimutatható-e a WE-14 antigenitása. Eredményeik megegyeztek a NOD egerek esetében kapott eredményekkel: a WE-14 az autoreaktív T-sejtek célpontjaként szolgál az újonnan diagnosztizált T1DM-es betegeknek, míg az egészséges kontrollszemélyeknél antigenitás nem igazolható. A megfigyelt autoimmun hatás erőssége a TGáz enzim mintákhoz való hozzáadásával tovább volt fokozható.⁴¹

A transzglutamináz általi módosítás mellett *Jin és munkacsoportja* további fehérjemódosításokat is feltételezett: a fehérje poszttranszlációs módosításai kiegészülhetnek különböző aminosavlánc-addíciókkal is, amelyek a fehérje N-terminális végéhez kapcsolódnak.⁴² Az RLGL aminosavszakasszal módosított WE-14 fehérjemolekulát reagáltatták különböző NOD egér T-sejt-hybridoma vonalakkal. Az így kialakított RLGL-WE-14 már alacsony koncentrációban is képes kapcsolatba lépni a T-sejt-receptorok α , β , γ , δ és CDR3 hurkainak különböző szegmenseivel, így kialakítva az immunreakciót a pancreas szigetsejtjeiben. Az N-terminális végén extraaminosavakkal kapcsolt WE-14 kialakulásában nagy szerepet gondolnak a reverz proteolízisnek, avagy transzpeptidációs mechanizmusoknak, amelyek a prohormon-konvertáz által vezérelt, teljes CgA fehérjéről történő lehasadását követően játszódnak le.

A T1DM kialakulása során szerepet játszó autoimmun folyamatot sokáig kizárólagosan $CD4^+$ T-sejt mediálta folyamatnak feltételezték, később azonban igazolódott a $CD8^+$ T-sejtek szerepe is.⁴³ *Li és mtsai* feltételezték, hogy a $CD4$ -pozitivitást mutató WE-14 mellett keletkezhetnek a szervezetben olyan CgA-hasítási termékek is, amelyek a T-lymphocyták egy másik ismert diabetogén szubpopulációját, a $CD8^+$ T-sejteket aktiválják a CgA-val szemben.⁴⁴ Vizsgálatuk során HLA-A*0201 transzgenikus egerek és maximum 1 éven belül diagnosztizált HLA-A*0201-pozitív,

illetve -negatív T1DM-es betegek mintáit elemezték. Az egerből származó mCgA₁₀₋₁₉ és mCgA₄₃₋₅₂ és a humán CgA₁₀₋₁₉ és CgA₄₃₋₅₂ CgA-fehérjeszármarékokkal reagáltatott $CD8^+$ T-sejteknél jelentős interferon- γ - és perforintertermelést igazoltak. A CgA-reaktív T-sejt-klónok mellett egy másik $CD8^+$ T-sejt-klónpopuláció intenzív interleukin-17-termelésbe kezdett – ezek interleukin-17-termelését az immundomináns HLA-A*0201-korlátozott egér inzulin A-lánc (mInsA₂₋₁₀) epitop indukálta $CD8^+$ T-sejteknél is igazolták⁴⁵ – amely szintén szerepet játszhat a betegség kialakításában.

Kromogranin-A szerepe az 1-es típusú cukorbetegségben

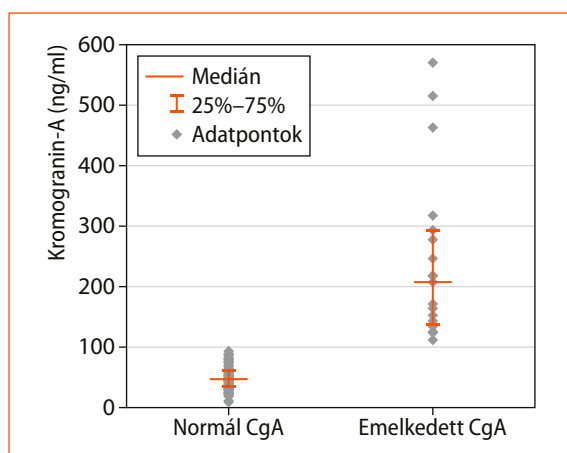
Baker munkacsoportjának 2016-ban közölt eredményei alapján⁴⁶ a CgA-deficiens KO egereknél (NOD.ChgA^{-/-}) a vad típusú NOD egerekhez képest T1DM nem, vagy csak nagyon kis számban alakul ki. A 12 hónapon át tartó megfigyeléseik során a betegség a vizsgálatba vont vad típusú nőtény NOD egerek több mint 90%-ánál volt megfigyelhető, míg a NOD.ChgA^{-/-} nőtények esetében a 118 egyedből csupán 3 mutatta a betegség tüneteit. A megfigyelés ideje alatt a hím NOD.ChgA^{-/-} egereknél pedig a betegség nem is alakult ki. Az 52 hetes megfigyelést követően patológiai módszerekkel vizsgálták meg az egerek hasnyálmirigyt. A NOD.ChgA^{-/-} egereknél a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteiben kialakuló gyulladás, az insulitis csupán az állatok kevesebb mint 20%-ában volt igazolható. Ugyanez a vad típusú egyedeknél 100%-ban jelen volt. A kioperált hasnyálmirigyekből immunológiai vizsgálatokat is végeztek. Kimutatták, hogy a NOD.ChgA^{-/-} egerek hasnyálmirigyében, a vad típusú NOD egerekéhez hasonlítva, az infiltrációra képes $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$ és $CD45^+$ T-sejt-klónok száma szignifikánsan alacsonyabb.⁴⁶

A T1DM gyakran társulhat autoimmun gastritisszel,⁴⁷ aminek a betegek kb. 4–9%-ában következménye lehet, hogy az enterokromaffinszerű sejtek hyperplasiás proliferációjából karcinoid tumorok fejlődnek ki.⁴⁸ Munkacsoportunk egy korábban közölt esettanulmányában egy 29 éves, 6 éve 1-es típusú diabeteses, gastritis talaján kialakult, emelkedett CgA-val járó neuroendokrin tumorban szenvedő nőbeteg esetét mutatta be. A tumor felismerésekor a beteg szérum-CgA-koncentrációja

a normál tartomány felső határának ($>98,1$ ng/ml) kb. háromszorosa volt, ami a primer neuroendokrin daganat sebészi eltávolítását követően rendeződött.⁴⁷ A publikáció megjelenését követően további 3, T1DM-es betegnél lezajlott, hasonló esettel találkoztunk. Mindegyik esetben a tumor sebészi eltávolítását követően a szérumban CgA-szintje normalizálódott.

Szérumban kromogranin-A vizsgálata 98 1-es típusú cukorbeteg személynél

Saját, CgA-val kapcsolatos kutatásunkba 98 T1DM-es beteget vontunk be. Vizsgálatunk során arra kerestük a választ, hogy milyen CgA-szintek figyelhetők meg a Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika Anyagcsere ambulanciáján kezelt T1DM-es betegekben. A betegek CgA-szintjei mellett



3. ábra. A szérumban kromogranin-A-koncentrációja a Normál CgA ($49,3 \pm 20,02$ ng/ml) és az Emelkedett CgA ($289,2 \pm 278,38$ ng/ml) csoportban ($p=2,64 \times 10^{-12}$)

kíváncsiak voltunk továbbá arra is, hogy adott CgA-szintek mellett a betegekben milyen gyakorisággal figyelhető meg hypertonia, illetve a T1DM-hez gyakran társuló autoimmun betegségek.

A résztvevőknél alkalmazott gyomorsavcsökkentő kezelést a vérvétel napja előtt egy héttel ideiglenesen leállítottuk.^{16,19,20} A vizsgálatban részt vevő személyeknél írásbeli hozzájárulásuk és anamnéziséik felvételét követően éhgyomri vérvétel történt. A levett vérmintákból a CgA-szint meghatározása a Cisbio Bioassays CGA-RIACT RIA kit-jével történtek. Statisztikai elemzéseinket az R for Windows version 3.4.2 és az RStudio version 1.1.383 programmal végeztük. Az adatok értékeléséhez felhasználtunk Wilcoxon–Mann–Whitney-féle U-tesztet, és Yates-korrektúrával alkalmazott χ^2 -tesztet. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Tudományos Etikai Bizottsága engedélyezte.

A betegek szérumban CgA-szintjeik alapján két csoportba soroltuk. A normál tartományon belüli szérumban CgA-szinttel ($19,4\text{--}98,1$ ng/ml) rendelkező betegek csoportjába 77 fő került besorolásra (Normál CgA csoport). Míg a normál tartományhoz képest emelkedett CgA-szinttel ($>98,1$ ng/ml) rendelkező betegek csoportjába 21 beteg került (Emelkedett CgA csoport) (3. ábra).

A Normál CgA csoportba képest (63-ból 24 fő) az Emelkedett CgA csoportban (16 betegből 8 fő) szignifikánsan gyakrabban figyeltük meg az 1-es típusú cukorbetegséghez társult hypertoniát ($p=0,00378$) és anaemia perniciosát ($p=0,005515$) (1. táblázat).

Saját eredményeink az irodalomból ismert adatokhoz hasonlóak: az emelkedett CgA-szintek mellett a hypertonia magasabb gyakorisága igazolható. Mindezek alapján a CgA mint a diabeteshez társuló hypertonia kialakulásának egy esetleges új patofiziológiai tényezőjeként is szóba jöhet.

1. táblázat. Az 1-es típusú cukorbetegséggel társuló hypertonia és egyes, a T1DM gyakori autoimmun eredetű társbetegségek százalékos előfordulása a Normál CgA és az Emelkedett CgA csoportokban

Társbetegség	Normál CgA (n=77)	Emelkedett CgA (n=21)	p-érték (χ^2 -teszt)
Hypertonia	31,2%	52,4%	$p=0,003780$
Anaemia perniciosa	5,2%	19,0%	$p=0,005515$
Coeliakia	3,9%	0,0%	$p=0,1297$
Alopecia	5,2%	0,0%	$p=0,07004$
Vitiligo	5,2%	4,8%	$p=1,0$

Összegzés

A CgA az emberi szervezetben különböző szervek endokrin és neuroendokrin sejtjeiben termelődik. Proteolitikus módosításokat követően alakul át szekretálódó, extracellulárisan működő, biológiailag aktív peptiddé, amely a szervezetben további, kisebb molekulatömegű termékekké hasadhat tovább. A CgA-ból kialakuló fehérjék, mint a pankreasztatin, a WE-14 és további formák jelentős és specifikus biológiai hatással rendelkeznek.

A szérumban CgA meghatározását gyakran használják a tumordiagnosztikában. Az emelkedett értékek jellemzően különböző adrenális, illetve gastrointestinalis neuroendokrin sejtjes eredetű tumoros elváltozásokra utal(hat)nak. A szérumban CgA-szintek mérése a tumorok progressziójáról, kiújulásáról vagy a kezelésre adott válaszról is fontos információkat szolgáltat.

A legújabb tanulmányok szerint a fentiek mellett a CgA hasítási termékei közül a WE-14 és a pankreasztatin szerepet játszik a szénhidrát-anyagcserében és kapcsolatot mutat a cukorbetegség különböző formáival. Míg a T1DM esetében a CgA és származékának, a WE-14-nek hatása bizonyítottan a betegség kialakulásában, patomechanizmusában játszik szerepet, addig a T2DM esetében a pontos mechanizmusok háttere nem ismert, a magasabb szérumban és nyálkoncentrációk mellett csak közvetett megfigyelések ismertek az irodalomból.

Saját, T1DM-es személyekkel végzett vizsgálatunkban kapott eredmények alapján az emelkedett CgA csoportban szignifikánsan nagyobb gyakorisággal fordul elő néhány, a T1DM mellett megjelenő társ- és kísérő autoimmunbetegség, mint pl. a hypertonia és az anaemia perniciosa.

Mindezen eredmények fényében a CgA és a diabetes mellitus kapcsolatának további elemzését – mind T1DM-ben, mind T2DM-ben a háttérmechanizmusok felderítését és az elméleti irányultságú tanulmányok mellett hiánypótló klinikai vizsgálatokat – tartjuk szükségesnek.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény megírását, illetve a kapcsolódó kutatómunkát az OTKA K-116128 és a Magyar Diabetes Társaság kutatási pályázata támogatta.

Irodalom

1. Blaschko H, Comline RS, Schneider FH, Silver M, Smith AD: Secretion of a chromaffin granule protein, chromogranin, from the adrenal gland after splanchnic stimulation. *Nature* 1967; 215(5096): 58-59. doi:10.1038/215058a0
2. Winkler H, Fischer-Colbrie R: The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives. *Neuroscience* 1992; 49(3): 497-528. doi:10.1016/0306-4522(92)90222-N
3. Hendy GN, Bevan S, Mattei MG, Moulend AJ: Chromogranin A. *Clin Invest Med* 1995; 18(1): 47-65.
4. Angeletti RH, Hickey WF: A neuroendocrine marker in tissues of the immune system. *Science* 1985; 230(4721): 89-90. doi:10.1126/science.3898368
5. Nolan JA, Trojanowski JQ, Hogue-Angeletti R: Neurons and neuroendocrine cells contain chromogranin: detection of the molecule in normal bovine tissues by immunohistochemical and immunohistochemical methods. *J Histochem Cytochem* 1985; 33(8): 791-798. doi:10.1177/33.8.3894497
6. Takiyuddin MA, Neumann HP, Cervenka JH, Kennedy B, Dinh TQ, Ziegler MG, et al.: Ultradian variations of chromogranin A in humans. *Am J Physiol* 1991; 261(4 Pt 2): R939-944. doi:10.1152/ajpregu.1991.261.4.R939
7. Herold Z, Nagy P, Patocs A, Somogyi A: A kromogranin-A és a belőle lehasadó WE-14 szerepe az 1-es típusú cukorbetegség kialakulásában. *Orvosi Hetilap* 2015; 156(5): 163-170. doi:10.1556/OH.2015.30087
8. Louthan O: Chromogranin a in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha)* 2011; 57(5): 173-181.
9. Curry WJ, Shaw C, Johnston CF, Thim L, Buchanan KD: Isolation and primary structure of a novel chromogranin A-derived peptide, WE-14, from a human midgut carcinoid tumour. *FEBS Lett* 1992; 301(3): 319-321. doi:10.1016/0014-5793(92)80266-J
10. Guillemot J, Guerin M, Thouennon E, Montero-Hadjadje M, Leprince J, Lefebvre H, et al.: Characterization and plasma measurement of the WE-14 peptide in patients with pheochromocytoma. *PLoS One* 2014; 9(2): e88698. doi:10.1371/journal.pone.0088698
11. Stadinski BD, Delong T, Reisdorph N, Reisdorph R, Powell RL, Armstrong M, et al.: Chromogranin A is an autoantigen in type 1 diabetes. *Nat Immunol* 2010; 11(3): 225-231. doi:10.1038/ni.1844
12. Tatemoto K, Efendic S, Mutt V, Makk G, Feistner GJ, Barchas JD: Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion. *Nature* 1986; 324(6096): 476-478. doi:10.1038/324476a0
13. Schmidt WE, Creutzfeldt W: Pancreastatin – a novel regulatory peptide? *Acta Oncol* 1991; 30(4): 441-449. doi:10.3109/02841869109092399
14. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M: Tumour markers in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62(Suppl 1): 33-38. doi:10.1159/000051853
15. Deftos LJ: Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 1991; 12(2): 181-187. doi:10.1210/edrv-12-2-181
16. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M: Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2009; 38(8): 876-889. doi:10.1097/MPA.0b013e3181b0e77
17. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT: Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int* 1990; 37(3): 955-964. doi:10.1038/ki.1990.71
18. Sciola V, Massironi S, Conte D, Caprioli F, Ferrero S, Ciafardini C, et al.: Plasma chromogranin a in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(6): 867-871. doi:10.1002/ibd.20851
19. Pregun I, Herszenyi L, Juhasz M, Miheller P, Hritz I, Patocs A, et al.: Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin a level. *Digestion* 2011; 84(1): 22-28. doi:10.1159/000321535

20. Glinicki P, Jeske W: Chromogranin A (CgA) – the influence of various factors in vivo and in vitro, and existing disorders on its concentration in blood. *Endokrynol Pol* 2010; 61(4): 384-387.
21. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al.: IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40-50. doi:10.1016/j.diabres.2017.03.024
22. Broedbaek K, Hilsted L: Chromogranin A as biomarker in diabetes. *Biomark Med* 2016; 10(11): 1181-1189. doi:10.2217/bmm-2016-0091
23. Gonzalez-Yanes C, Sanchez-Margalet V: Pancreastatin, a chromogranin A-derived peptide, inhibits leptin and enhances UCP-2 expression in isolated rat adipocytes. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60(12): 2749-2756. doi:10.1007/s00018-003-3346-7
24. Sanchez V, Lucas M, Calvo JR, Goberna R: Glycogenolytic effect of pancreastatin in isolated rat hepatocytes is mediated by a cyclic-AMP-independent Ca(2+)-dependent mechanism. *Biochem J* 1992; 284 (Pt 3): 659-662. doi:10.1042/bj2840659
25. Mosen H, Salehi A, Henningsson R, Lundquist I: Nitric oxide inhibits, and carbon monoxide activates, islet acid alpha-glucosidase activities in parallel with glucose-stimulated insulin secretion. *J Endocrinol* 2006; 190(3): 681-693. doi:10.1677/joe.1.06890
26. Sanchez-Margalet V, Gonzalez-Yanes C, Najib S: Pancreastatin, a chromogranin A-derived peptide, inhibits DNA and protein synthesis by producing nitric oxide in HTC rat hepatoma cells. *J Hepatol* 2001; 35(1): 80-85. doi:10.1016/S0168-8278(01)00071-X
27. Gayen JR, Saberi M, Schenk S, Biswas N, Vaingankar SM, Cheung WW, et al.: A novel pathway of insulin sensitivity in chromogranin A null mice: a crucial role for pancreastatin in glucose homeostasis. *J Biol Chem* 2009; 284(42): 28 498-28 509. doi:10.1074/jbc.M109.020636
28. Bandyopadhyay GK, Lu M, Avolio E, Siddiqui JA, Gayen JR, Wollam J, et al.: Pancreastatin-dependent inflammatory signaling mediates obesity-induced insulin resistance. *Diabetes* 2015; 64(1): 104-116. doi:10.2337/db13-1747
29. Funakoshi A, Tateishi K, Shinozaki H, Matsumoto M, Wakasugi H: Elevated plasma levels of pancreastatin (PST) in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Regul Pept* 1990; 30(2): 159-164. doi:10.1016/0167-0115(90)90056-3
30. Sanchez-Margalet V, Valle M, Lobon JA, Maldonado A, Escobar-Jimenez F, Olivan J, et al.: Increased plasma pancreastatin-like immunoreactivity levels in non-obese patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(2): 251-258. doi:10.1097/00004872-199502000-00013
31. Sanchez-Margalet V, Lobon JA, Gonzalez A, Fernandez-Soto ML, Escobar-Jimenez F, Goberna R: Increased plasma pancreastatin-like levels in gestational diabetes: correlation with catecholamine levels. *Diabetes Care* 1998; 21(11): 1951-1954. doi:10.2337/diacare.21.11.1951
32. O'Connor DT, Cadman PE, Smiley C, Salem RM, Rao F, Smith J, et al.: Pancreastatin: multiple actions on human intermediary metabolism in vivo, variation in disease, and naturally occurring functional polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5414-5425. doi:10.1210/jc.2005-0408
33. Soell M, Feki A, Hannig M, Sano H, Pinget M, Selimovic D: Chromogranin A detection in saliva of type 2 diabetes patients. *Bosn J Basic Med Sci* 2010; 10(1): 2-8. doi:10.17305/bjbm.2010.2725
34. Kogawa EM, Grisi DC, Falcao DP, Amorim IA, Rezende TM, da Silva IC, et al.: Impact of glycemic control on oral health status in type 2 diabetes individuals and its association with salivary and plasma levels of chromogranin A. *Arch Oral Biol* 2016; 62: 10-19. doi:10.1016/j.archoralbio.2015.11.005
35. Kogawa EM, Grisi DC, Falcao DP, Amorim IA, Rezende TM, da Silva IC, et al.: Salivary function impairment in type 2 Diabetes patients associated with concentration and genetic polymorphisms of chromogranin A. *Clin Oral Invest* 2016; 20(8): 2083-2095. doi:10.1007/s00784-015-1705-z
36. Haskins K, Portas M, Bergman B, Lafferty K, Bradley B: Pancreatic islet-specific T-cell clones from nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(20): 8000-8004.
37. Gleeson CM, Curry WJ, Johnston CF, Buchanan KD: Occurrence of WE-14 and chromogranin A-derived peptides in tissues of the human and bovine gastro-entero-pancreatic system and in human neuroendocrine neoplasia. *J Endocrinol* 1996; 151(3): 409-420. doi:10.1677/joe.0.1510409
38. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, et al.: Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science* 2002; 298(5597): 1395-1401. doi:10.1126/science.1075958
39. Sollid LM: Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 53-81. doi:10.1146/annurev.immunol.18.1.53
40. Delong T, Baker RL, He J, Barbour G, Bradley B, Haskins K: Diabetogenic T-cell clones recognize an altered peptide of chromogranin A. *Diabetes* 2012; 61(12): 3239-3246. doi:10.2337/db12-0112
41. Gottlieb PA, Delong T, Baker RL, Fitzgerald-Miller L, Wagner R, Cook G, et al.: Chromogranin A is a T cell antigen in human type 1 diabetes. *J Autoimmun* 2014; 50: 38-41. doi:10.1016/j.jaut.2013.10.003
42. Jin N, Wang Y, Crawford F, White J, Marrack P, Dai S, et al.: N-terminal additions to the WE14 peptide of chromogranin A create strong autoantigen agonists in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(43): 13 318-13 323. doi:10.1073/pnas.1517862112
43. Tsai S, Sharneli A, Santamaria P: CD8⁺ T cells in type 1 diabetes. *Adv Immunol* 2008; 100: 79-124. doi:10.1016/S0065-2776(08)00804-3
44. Li Y, Zhou L, Li Y, Zhang J, Guo B, Meng G, et al.: Identification of autoreactive CD8⁺ T cell responses targeting chromogranin A in humanized NOD mice and type 1 diabetes patients. *Clin Immunol* 2015; 159(1): 63-71. doi:10.1016/j.clim.2015.04.017
45. Honkanen J, Nieminen JK, Gao R, Luopajarvi K, Salo HM, Ilonen J, et al.: IL-17 immunity in human type 1 diabetes. *J Immunol* 2010; 185(3): 1959-1967. doi:10.4049/jimmunol.1000788
46. Baker RL, Bradley B, Wiles TA, Lindsay RS, Barbour G, Delong T, et al.: Cutting Edge: Nonobese Diabetic Mice Deficient in Chromogranin A Are Protected from Autoimmune Diabetes. *J Immunol* 2016; 196(1): 39-43. doi:10.4049/jimmunol.1501190
47. Somogyi A, Ruzicska E, Varga T, Racz K, Nagy G: Tünetmentes gyomorcarcinoid kialakulása 1-es típusú diabéteszben és primer hypothyreosisban szenvedő betegeknél. *Orvosi Hetilap* 2007; 148(35): 1667-1671. doi:10.1556/OH.2007.28100
48. Lahner E, Bordini C, Cattaruzza MS, Iannoni C, Milione M, Delle Fave G, et al.: Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(5): 471-481. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02582.x

Közlésre érkezett: 2017. november 6.

Közlésre elfogadva: 2018. január 18.

A levelezésért felelős szerző:

Herold Zoltán

Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati
Klinika

1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.

E-mail: herold.zoltan@med.semmelweis-univ.hu