

Neuroendokrin tumormarkerek kapcsolata a cukorbetegséggel: Kromogranin A és B

Doktori tézisek

Herold Zoltán

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Somogyi Anikó, D.Sc., professor emerita
Dr. Doleschall Márton, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Szarka András, D.Sc., egyetemi tanár
Dr. Lukács Krisztina, Ph.D., tanársegéd

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Gerő László, D.Sc., professor emeritus

Tagok: Dr. Békési Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Szaleczky Erika, Ph.D., szakorvos

Budapest
2020

Rövidítések jegyzéke

AIG	Autoimmun gasztritisz (Autoimmune gastritis)
CgA	Kromogranin A (Chromogranin A)
CgB	Kromogranin B (Chromogranin B)
ECL	Enterokromaffin-szerű (Enterochromaffin-like)
HbA _{1c}	Glikált hemoglobin (Glycated hemoglobin)
T1DM	1-es típusú cukorbetegség (Type 1 diabetes mellitus)
T2DM	2-es típusú cukorbetegség (Type 2 diabetes mellitus)

1. Bevezetés

A kromograninok a granin glükoprotein családba tartozó savas kémhatású, hidrofil fehérjék, melyeket számos ideg-, endokrin és neuroendokrin sejttípus képes szintetizálni. Fő funkciójuk a biológiailag aktív molekulák szekréciója során a fehérje-sorting, mely mellett az evolúciójuk során másodlagosan jelent meg, hogy poszttranszlációs módosulásai biológiailag aktív peptideket eredményeznek. A kromograninok hasítási termékeinek az anyagcserebetegségekben és pszichiátriai kórképekben, illetve a kórokozókkal szembeni védekezésben van szerepe.

A kromograninok, a szénhidrátanyagcsere és a cukorbetegség kapcsolatának vizsgálata friss kutatási terület: mind a kromogranin A (CgA) és hasítási termékeinek, mind pedig a kromogranin B (CgB) jelentős szerepét igazolták a szénhidrátanyagcsere fiziológias működésében, illetve a diabetes patomechanizmusában. A CgA diabetesben betöltött pontos szerepe egyelőre még nem tisztázott, de jelentős kapcsolatra utal, hogy az 1-es típusú cukorbetegség (T1DM) modellállataiban, a nem-obes diabeteses egerekben, ha a kromogranin A-gént kiütötték, az egereknél csak nagyon ritkán alakult ki a betegség. Ezen felül, a CgA hasítási termékei közül a pankreasztatin szabályozza a cukor-, zsír- és fehérjeanyagcserét a májban és a zsírszövetben. A WE-14 és további kismolekulású CgA-fragmentumok a β -sejtek károsításában részt vevő $CD4^+$ és $CD8^+$ T-sejtek autoantigénjeiként funkcionálnak.

Míg a CgA és a szénhidrátanyagcsere kapcsolatáról valamivel több ismeret áll rendelkezésre, addig a CgB és a cukoranyagcsere kapcsolatáról nagyon keveset tudunk. Az eddigi ismeretek alapján a CgB-nek jelentős szerep jut az inzulin fiziológias szekréciójában.

Jelen vizsgálatunk során 1-es és 2-es típusú cukorbeteg, illetve egészséges kontroll személyekben határoztuk meg a szérumban CgA és CgB szinteket, továbbá kapcsolatukat egyéb, klinikai paraméterekkel.

2. Célkitűzések

Jelen vizsgálataink során célunk volt:

- 1) 1-es típusú cukorbeteg személyekben
 - a) Meghatározni a szérumban a CgA szinteket.
 - b) Megvizsgálni, hogy a szérumban a CgA szintek mutatnak-e összefüggést egyéb, a diabétesz kezelése során vizsgált paraméterekkel, mint amilyenek például a HbA_{1C}, a vérkép vagy a koleszterinszintek.
 - c) Elemezni, hogy igazolható-e összefüggés a szérumban a CgA szintek és a különböző diabéteszes társbetegségek között.
 - d) Követéses vizsgálat során megfigyelni, hogy változnak-e 1-es típusú cukorbetegségben a szérumban a CgA szintek a diabétesz fennállási idejének előrehaladtával?
- 2) 2-es típusú cukorbetegekben
 - a) Meghatározni a szérumban a CgA szinteket.
 - b) Megvizsgálni, hogy kimutatható-e bármilyen összefüggés a szérumban a CgA szintek és a különböző laboratóriumi értékek, illetve az anamnesztikus adatok között?
- 3) Egészséges kontroll személyekben, illetve 1-es és 2-es típusú cukorbeteg személyekben
 - a) Meghatározni a szérumban a CgB szinteket.
 - b) Megvizsgálni, hogy a szérumban a CgB szintek és a különböző laboratóriumi és anamnesztikus paraméterek között kimutatható-e valamilyen összefüggés.
 - c) Összehasonlítani a cukorbeteg személyek szérumban a CgB szintjeit az egészséges kontroll személyekével.
 - d) Meghatározni a szérumban a CgA szintek és a szérumban a CgB szintek közötti összefüggéseket.

3. Módszerek

3.1. Beteganyag

Vizsgálatainkban a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, (korábban SE II. sz. Belgyógyászati Klinika) Anyagcsere Ambulanciáján kezelt 261 fő, cukorbeteg, illetve 94 fő, önkéntes kontroll személy vett részt. A vizsgálati személyek előzetesen írásbeli hozzájárulásukat adták a vizsgálathoz. A 261 cukorbeteg személy közül 161 fő T1DM-ben, 100 fő pedig T2DM-ben szenvedett. A T1DM betegek bevonása 2010 és 2019 között, míg a T2DM betegek bevonása 2017 és 2019 között történt.

A vizsgálatból történő kizárási kritérium volt a 18 év alatti életkor, a csökkent vesefunkció, tumoros megbetegedések, mentális zavarok, gyulladással járó bélbetegségek (például colitis ulcerosa, Crohn betegség), szisztémás reumatoid arthritis, illetve bármilyen egyéb kórkép és/vagy tényező, mint például a savszekréció-gátlókkal történő kezelések alkalmazása, melyről ismert, hogy emeli a CgA koncentrációját. Irodalmi adatok alapján a CgB-re a savszekréció-gátlókkal történő kezelés nincs hatással, ezért a CgB esetében nem zártunk ki egy esetet sem.

3.2. Vizsgálat menete

T1DM-ben egy prospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk, melyben a csoportokat a CgA szérumszintje alapján határoztuk meg. A betegek egy alcsoportja (34 fő) – emelkedett szérumszintű CgA érték vagy egyéb kóros tényező miatt – beleegyezett továbbá gasztroszkópiás vizsgálatokba is, és a 34-ből 11 főnél már a jelen vizsgálatot megelőzően korábban is történt gasztroszkópiás vizsgálat, és a mélyfagyasztott, archivált biopsziás minták kiegészítő retrospektív vizsgálatával lehetőségünk nyílt a biopsziás gyomornyálkahártya mintákban végbemenő változások elemzésére is. A szérumszintek meghatározása T2DM-ben, illetve a CgB szintek vizsgálata a kontroll és cukorbeteg populációkban keresztmetszeti vizsgálatokkal történt.

3.3 Mintavétel

A vizsgálati személyeknél rögzítettük testsúlyukat, testmagasságukat, részletes anamnézist vettünk fel, illetve éhgyomri vérvétel történt. Meghatároztuk a teljes vérkép, a glikált hemoglobint (HbA_{1c}), az össz-koleszterin szintet, a magas denzitású lipoprotein,

az alacsony denzitású lipoprotein, a trigliceridek, a kreatinin, a magas szenzitivitású C reaktív protein és a pajzsmirigy-serkentő hormon szintek A szérum CgA és gasztrin szinteket a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet Klinikai Genetikai és Endokrinológiai Laboratóriumában radioimmunesszé (RIA), a szérum CgB szinteket pedig a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Anyagcsere Laboratóriumában, enzimhez kapcsolt immunszorbens esszé (ELISA) technikával határozták meg. A számított glomeruláris filtrációs ráta értékeket minden esetben a Krónikus

3.4 Gasztroszkópia és CgA-specifikus immunhisztokémiai festés

A gasztroszkópiás vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Gasztroenterológiai Szakambulanciáján végezték el. A rutin kórszövettani- és a CgA-specifikus immunhisztokémiai vizsgálatokhoz a biopsziás mintákat a gyomor fundus, orális és aborális antrum, illetve a pylorus területéről vették. A CgA-pozitív, enterokromaffin-szerű (ECL) sejtes neuroendokrin hyperpláziák osztályozása az alábbiak szerint történt: 1.) a diffúz ECL hyperplázia esetén a sejtek véletlenszerűen és egyesével helyezkednek el, 2.) a lineáris ECL hyperpláziában öt vagy több sejt láncszerű alakzatot alkot, míg 3.) a mikronoduláris ECL hyperpláziában a sejtek rendezett alakban helyezkednek el, egy körül-belül 100-150 µm méretű csomót képezve.

3.5 Statisztikai elemzések

Statisztikai elemzéseinkhez az R for Windows version 4.0.1 programcsomagot használtuk. Az adatok elemzéséhez felhasználtunk kétmintás Welch-féle- és permutáción-alapuló párosított t-teszteket, Fisher-féle egzakt próbát, Bayes-i módszereket, Pearson korrelációt, Spearman-féle rang-korrelációt, lineáris- és logisztikus regressziós modelleket, receiver operating characteristic (ROC) analízist, propensity score matching technikát, illetve random konstans lineáris kevert modellt. A Bayes-i adatelemzések során az összefüggések értékelése az úgynevezett „maximális *a posteriori* eloszlás” alapú Bayes-i p-értékek segítségével történt. A többszörös összehasonlítások esetében a p-értékek korrekciója a „false discovery rate” módszerrel történt. A folytonos változókat átlag ± szórással, az előfordulási gyakoriságokat pedig a megfigyelések számával, illetve a százalékos aránnyal (zárójelben) adtuk meg.

4. Eredmények

4.1. Kromogranin A vizsgálata 1-es típusú cukorbetegségben

4.1.1 Kiindulási kromogranin A értékek

A betegeket CgA értékeik alapján két csoportba osztottuk. Azok a résztvevők, akiknek CgA szintje a normál tartományon belül (19.4 – 98.1 ng/mL) helyezkedett el, a *Normál CgA* csoportba (n = 132 (82%); $49,80 \pm 19,51$ ng/mL), míg azok a betegek, akinél a CgA a normál tartománynál magasabb volt, a *Magas CgA* csoportba (n = 29 (18%); $287,89 \pm 244,72$ ng/mL) soroltuk.

A *Magas CgA* csoportban szignifikánsan magasabb HbA_{1C} szinteket figyeltünk meg ($9,68 \pm 2,00$ %), mint a *Normál CgA* csoportban ($8,24 \pm 1,93$ %; p = 0,0105). A CgA és a HbA_{1C} szintek között gyenge pozitív összefüggést igazoltunk (Pearson korrelációs együttható: +0,33; modell magyarázó ereje: 10,17%; p < 0,0001). A betegek HbA_{1C} szintjei alapján a *Normál CgA* csoportban a betegek 69,7%-a, míg a *Magas CgA* csoportban a betegek 96,6%-nál volt megfigyelhető rossz glikémiás kontroll (HbA_{1C} ≥ 7.0%; p = 0,0291).

4.1.2 A szérum kromogranin A szintek változásának meghatározása

Annak meghatározására, hogy a T1DM fennállási idejének előrehaladtával miként változnak a szérum CgA szintek, két prospektív megközelítést választottunk. Az első során a betegeket visszahívtuk egy újabb CgA szint meghatározásra. 96 beteg CgA szintjét sikerült újra meghatároznunk (visszahívási arány: 59,6%, a két időpont között eltelt idő: $4,67 \pm 2,28$ év). A *Normál CgA* csoportban a szérum CgA szintek emelkedése volt megfigyelhető (n = 79, $47,85 \pm 19,38$ ng/mL vs. $53,88 \pm 27,90$ ng/mL; p = 0,0191). A *Magas CgA* csoportban a CgA szintek nem különböztek a két időpontban (n = 17; p = 0,2202). A *Normál CgA* csoportba tartozó betegek közül 5 fő (6,3%) CgA szintje a második mérés alkalmával már meghaladta a normál tartomány felső határát. Ha a két csoportot egyesítettük, a Normál CgA csoporthoz hasonlóan, szignifikánsan magasabb CgA szinteket igazoltunk a második mérés során (n = 96, $104,13 \pm 179,13$ ng/mL vs. $126,88 \pm 302,44$ ng/mL; p = 0,0495).

A második módszer egy random konstans lineáris kevert modell illesztése volt. Összesen 376 CgA mérés alapján a T1DM fennállási idejének előrehaladtával a CgA szintek évenkénti 0,40 - 1,82%-os emelkedése várható (p = 0,0410).

4.1.3 Gasztroszkópiás eredmények

A *Normál CgA* csoportból 15 fő, a *Magas CgA* csoportból pedig 19 fő egyezett bele gyomortükrözés elvégzésébe. A *Magas CgA* csoportban szignifikánsan gyakrabban figyeltünk meg ECL hyperpláziát (esélyhányados (OR): 5.74; $p = 0,0087$). A két vizsgálati csoport között a hyperplázia formák előfordulási gyakorisága szignifikánsan eltért ($p = 0,0087$): míg diffúz ECL hyperplázia mindkét csoportban előfordult, az előrehaladottabb hyperplázia formák egyedül a *Magas CgA* csoportban jelentek meg. A szövettanilag igazolt autoimmun gastritis (AIG) szignifikánsan gyakoribb volt a *Magas CgA* csoportban (OR: ∞ a nullával való osztás miatt; $p = 0,0087$).

4.1.4 Az ECL-sejtes neuroendokrin hiperpláziák progressziójának vizsgálata a folyamatosan magas szérumban kromogranin A szinttel rendelkező betegekben

A *Magas CgA* csoport 19 betegéből, akiknél gasztroszkópia is készült, 11 betegnek volt már korábban is gasztroszkópiás vizsgálata (eltelt idő a két mintavétel között: $3,94 \pm 1,96$ év). A friss gasztroszkópiás vizsgálat eredményeit összehasonlítva az archív mintákkal, szignifikánsan magasabb az előrehaladottabb hyperplázia stádiumok előfordulási gyakorisága ($p = 0,0192$) a későbbi mintavételezési időpontban. A 11 betegből 4 esetben nem történt változás, míg 7 betegnél progresszió volt megfigyelhető.

A CgA szintek emelkedését feltételezve, egyoldali párosított tesztekkel vizsgáltuk, hogy a szövettani progresszió vagy stagnálás mellett miként változtak a CgA szintek. Azoknál a betegeknél, ahol szövettani progresszió volt megfigyelhető, a szérumban CgA szintek szignifikánsan magasabbak voltak a második gasztroszkópia során ($p = 0,0316$), míg a CgA szintek nem különböztek azokban az esetekben, ahol nem történt szövettani progresszió ($p = 0,3752$).

4.1.5 Esetbemutató

Az itt bemutatott eset jól példázta, hogy a CgA szintek rendszeres mérése T1DM-ben lehetővé teszi a neuroendokrin tumorok korai felismerését. A férfi beteg első szérumban CgA mérése 2006-ban készült. A CgA szintek lassú, de emelkedő tendenciája volt megfigyelhető, majd 2015 során meghaladta a normál tartomány felső határát. 2019 vége felé a CgA szintje a korábban megfigyeltekhez képest jelentősen megemelkedett és a

beteg egyre gyakrabban jelentkező hasmenésre és epigastriális fájdalomra kezdett panaszkodni. Sem széklet-bakteriológiai vizsgálatokkal, sem pedig endoszkópos vizsgálatokkal (gyomor- és vastagbéltükrözés) nem lehetett eltérést igazolni. Hasi komputertomográfiás (CT) vizsgálat alapján a mesenterium területén, a duodenumtól kaudálisan egy hypervaszcularizált képlet volt megfigyelhető. Egy korábbi, 2015-ben készült CT-vizsgálaton a fenti eltérések nem voltak láthatóak. Vékonytű-biopsziás minta CgA- és synaptophysin-pozitív, grade I-es stádiumú neuroendokrin tumort igazolt, alacsony Ki-67 proliferációs rátával. A tumor sebészeti eltávolítását követően a hisztopatológiai vizsgálat megerősítette a vékonytű-biopszia eredményét. Egy hónappal a tumor eltávolítását követően a szérumban CgA szint csaknem a normál tartományon belülre csökkent vissza.

4.2 Kromogranin A vizsgálata 2-es típusú cukorbetegségben

T2DM betegeket is szérumban CgA szintjeik alapján soroltuk két csoportba. A normál tartományon belüli szérumban CgA szinttel rendelkező betegek csoportjába 80 fő (93%; CgA: $50,43 \pm 21,73$ ng/mL), míg a normál tartomány felső határánál magasabb CgA szinttel (>98.1 ng/ml) rendelkező betegek csoportjába 6 beteg (7%; CgA: $129,33 \pm 41,07$ ng/mL) került besorolásra. A két csoport között nem lehetett különbséget kimutatni sem az anamnesztikus, sem pedig a laboratóriumi adatok között.

4.3 Szérumban kromogranin B szintek vizsgálata

4.3.1 Kontroll személyek szérumban kromogranin B szintjének jellemzése

Vizsgálatainkba összesen 94 kontroll személyt vontunk be. A CgB normál tartományát eddig még nem határozták meg pontosan, jelen vizsgálatunkban a 94 kontroll személy szérumban CgB szintjének mediánja $97,00$ ng/mL, interkvartilis tartománya pedig $68,13 - 131,65$ ng/mL volt. Sem a betegek életkorának, CgA szintjének, vérkép paramétereinek, vesefunkciójának, koleszterin és triglicerid értékeinek, sem pedig testtömeg indexének nem volt hatása a CgB szintekre. Továbbá a betegek neme, a magasvérnyomás, a pajzsmirigybetegség és/vagy a gastroesophagealis reflux betegség fennállása sem befolyásolta a CgB szintjeit.

4.3.2 Kromogranin B szintek megoszlása cukorbetegségben

Cukorbetegéknél sem lehetett egyik vizsgált paraméterről (beleértve a HbA_{1C}-t és a diabetes fennállási idejét is) sem kimutatni, hogy a CgB szinteket befolyásolná. T1DM-ben a szérum CgB szintek szignifikánsan alacsonyabbak, mint a korban és nemben illesztett kontroll személyeknél ($107,38 \pm 59,77$ ng/mL vs. $89,39 \pm 34,23$ ng/mL; $p = 0,0241$). A T1DM betegek szérum CgA és CgB szintjei között nem igazolható semmilyen összefüggés ($p = 0,7271$).

A T2DM betegek szérum CgB szintje nem különbözött a korban és nemben illesztett kontroll személyekétől ($p = 0,1698$). Azonban, ha a T2DM betegeket kezelésük típusa szerint további két alcsoportra bontjuk, akkor az intenzív inzulin terápiában részesülő betegek szérum CgB szintje ($n = 34$, CgB: $84,87 \pm 40,37$ ng/mL) szignifikánsan alacsonyabb ($p = 0,0283$), mint az egyéb kezelésben részesülő betegeké ($n = 66$, CgB: $107,38 \pm 59,74$ ng/mL). A T1DM-nél megfigyelthez hasonlóan, T2DM-ben sem volt igazolható semmilyen összefüggés a CgA- és a CgB szintek között ($p = 0,7635$).

5. Következtetések

- T1DM-ben mintegy minden ötödik betegnek magas a szérumban a CgA szintje.
- T1DM-ben a szérumban a CgA szintek és a HbA_{1C} szintek között pozitív korreláció igazolható. Magasabb szérumban CgA szintekhez gyakrabban társul rosszabb cukoranyagcsere-helyzet.
- T1DM-ben a szérumban a CgA szintek folyamatos, de lassú emelkedését figyeltük meg a diabetes fennállási idejének előrehaladtával: körülbelül 0,40 - 1,82% / év közötti CgA szint emelkedés becsülhető.
- T1DM-ben, magas CgA szint mellett a gyomor ECL hyperpláziák és az AIG gyakoribb előfordulása igazolható.
- Magas szérumban CgA szint mellett figyeltük meg egyedül az előrehaladottabb hyperplázia típusok (lineáris és mikronoduláris), illetve az autoimmun gastritis előfordulását.
- A betegek egy részében az ECL hyperplázia progressziója figyelhető meg a T1DM fennállási idejének előrehaladtával, melyhez a szérumban CgA szintek szignifikáns emelkedése társul. Az ECL hyperplázia progressziójának hiányában a CgA szintek nem változnak.
- Az esettanulmányunk alapján a CgA koncentráció rövid időn belüli nagymértékű emelkedése utalhat a gyomor mellett egyéb lokációjú premalignus / malignus elváltozásokra.
- T2DM-ben a CgA csupán elenyésző mértékű emelkedése volt megfigyelhető.

- T1DM-ben, illetve olyan T2DM cukorbetegekben, ahol a betegség progressziója miatt intenzív inzulin kezelés alkalmazása volt szükséges, a szérumbéta szintek csökkenését igazoltuk.

Eredményeink alapján T1DM-ben javasoljuk a felnőtt T1DM betegek gondozásában a szérumbéta szint rendszeres mérésének megfontolását, mint kiegészítő marker. Magas CgA szintek esetén pedig további, endoszkópos és képalkotó vizsgálatok elvégzése javasolható. Jelen vizsgálatunk eredményei alapján T2DM-ben a CgA mérésének nincs számottevő gyakorlati javallata.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Herold Z, Herold M, Nagy P, Patócs A, Doleschall M, Somogyi A. (2019) Serum chromogranin A level continuously rises with the progression of type 1 diabetes, and indicates the presence of both enterochromaffin-like cell hyperplasia and autoimmune gastritis. *J Diab Invest*, 11: 865-873. **IF: 3.761 (2019)**

Herold Z, Herold M, Doleschall M, Somogyi A. (2020) Szérum kromogranin A szintek vizsgálata 2-es típusú cukorbetegekben. *Diab Hung*, 28: 91-96.

Herold Z, Herold M, Rosta K, Doleschall M, Somogyi A. (2020) Lower serum chromogranin B level is associated with type 1 diabetes and with type 2 diabetes patients with intensive conservative insulin treatment. *Diabetol Metab Syndr*, 12:61. **IF: 2.709 (2019)**

6.2. A disszertációtól független közlemények

Herold Z, Nagy P, Patócs A, Somogyi A. (2015) A kromogranin-A és a belőle lehasadó WE-14 szerepe az 1-es típusú cukorbetegség kialakulásában. *Orv Hetil*, 156: 163-170. **IF: 0.291**

Herold Z, Patócs A, Doleschall M, Somogyi A. (2018) A kromogranin-A szerepe diabetes mellitusban humán vizsgálatok és állatkísérletek alapján. *Diab Hung*, 26: 55-64.

Herold Z, Ambrus V, Herold M, Herczeg Gy, Igaz P, Harsányi L, Somogyi A. (2018) Colorectalis daganatokban a 2-es típusú cukorbetegség és a thrombocytosis előfordulása, a túlélésre gyakorolt hatásuk, a primer tumor műtéti eltávolítása előtt és után. *Orv Hetil*, 159: 756-767. **IF: 0.564**

Herold Z, Doleschall M, Kövesdi A, Patócs A, Somogyi A. (2018) Chromogranin A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*, 69: 598-610. **IF: 1.521**

Somogyi A, Herold M, Lohinszky J, Harsányi L, **Herold Z**. (2019) A cukorbetegség és a daganatos thrombocytosis túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata emlőtumoros nőkben. *Orv Hetil*, 160: 2012-2020. **IF: 0.497**

Herold Z, Herold M, Lohinszky J, Dank M, Somogyi A. (2020) Personalized indicator thrombocytosis shows connection to staging and indicates shorter survival in colorectal cancer patients with or without type 2 diabetes. *Cancers (Basel)*, 28; 12: 556. **IF: 6.126 (2019)**

Nagy VL, **Herold Z**. (2020) A különféle trimetazidinkészítmények klinikai hatása stabil anginával járó krónikus koszorúér-szindrómában. Frissített módszeres áttekintés és metaanalízis. *Orv Hetil*, 161: 611-622. **IF: 0.497 (2019)**

Molnár Zs, Bánlaki Zs, Somogyi A, **Herold Z**, Herold M, Guttman A, Rónai Zs, Keszler G. (2020) Diabetes-specific modulation of peripheral blood gene expression signatures in colorectal cancer. *Curr Mol Med*, [E-pub Ahead of Print]. **IF: 1.600 (2019)**