

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest,¹ Eötvös Loránd
Kutatási Hálózat, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest²

Szérum kromogranin A szint vizsgálata 2-es típusú cukorbetegségben

Herold Zoltán,⁽¹⁾ Herold Magdolna,⁽¹⁾ Doleschall Márton dr.,⁽²⁾ Somogyi Anikó dr.⁽¹⁾

Összefoglalás

A kromogranin A (CgA) a granin fehérjecsaldába tartozó glükoprotein. E fehérje és a diabetes közötti szoros kapcsolatot 1-es típusú cukorbetegségben korábban több munkacsoport is igazolta. Jelen vizsgálatunk során a Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika Anyagcsere Ambulanciáján 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek szérumban kromogranin A szintjét határoztuk meg. Vizsgáltuk továbbá, hogy mely anamnesztikus és/vagy laboratóriumi paraméter függ össze a kromogranin A szinttel. Összesen 86 2-es típusú cukorbeteg személyt vontunk be a vizsgálatba. A betegekről felvett anamnesztikus adatok mellett éhgyomri vérvételt követően elemeztük a vérképet, a HbA_{1c}-szintet, a vérzsírokat, a vesefunkciót, illetve a TSH-t. A szérumban kromogranin A szint meghatározása radioimmunoassay módszerrel történt. A vizsgált személyek közül 6 főnél (6,98%) volt igazolható emelkedett szérumban kromogranin A szint. A normális tartomány felső határértéke alapján 2 kohorszra osztottuk a betegeket (Normál CgA: 80 fő, szérumban CgA 50,43±21,73 ng/ml; Magas CgA: 6 fő, szérumban CgA 129,33±41,07 ng/ml; $p < 0,0001$). A két vizsgálati kohorsz között sem a laboratóriumi paraméterekben, sem a HbA_{1c}-értékekben, sem pedig az anamnesztikus adatokban nem igazoltunk különbséget. Eredményeink alapján 2-es típusú diabetesben a kromogranin A szint és a diabetes fennállási ideje, valamint az anyagcserehelyzet között nem igazolható összefüggés.

■ **Kulcsszavak:** Kromogranin A, 2-es típusú diabetes mellitus, glikált hemoglobin A

Serum chromogranin A level in patients with type 2 diabetes

Summary: Chromogranin A (CgA) is a member of the granin glycoprotein family. Most important effects of the protein related to diabetes have been demonstrated in type 1 diabetes. In the present cohort study serum chromogranin A levels of patients with type 2 diabetes were analyzed, who attended the Metabolic Clinic of the 2nd Department of Internal Medicine, Semmelweis University. It was also investigated whether anamnestic or laboratory data has any relation to chromogranin A levels. Altogether 86 patients with type 2 diabetes were included. Anamnestic data were collected and fasting blood samples were taken. Complete blood count, HbA_{1c}, lipids, renal function and TSH were analyzed. CgA values were measured via radioimmunoassay. At six of the 86 subjects (6,98%) had elevated serum chromogranin A levels. Patients were divided into two cohorts based on the serum CgA upper limit of normal (Normal CgA: 80 subjects, serum CgA 50,43±21,73 ng/ml; High CgA: 6 subjects, serum CgA 129,33±41,07 ng/ml; $p < 0,0001$). No differences were found between study groups neither in laboratory parameters, nor in HbA_{1c} values, nor in anamnestic data. Our results suggest that in type 2 diabetes there's no connection between serum chromogranin A levels and the duration of diabetes, and it has no effect on glycemic control.

■ **Keywords:** chromogranin A, diabetes mellitus, type 2, glycated hemoglobin A

Közlésre érkezett: 2020. február 3. • Közlésre elfogadva: 2020. április 29.

A levelezésért felelős szerző: Herold Zoltán

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.
E-mail: herold.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

Rövidítések

CgA: kromogranin A (chromogranin A); **CKD-EPI:** krónikus vesebetegség epidemiológiai együttműködés (chronic kidney disease-epidemiology collaboration); **HDL:** magas denzitású lipoprotein (high density lipoprotein); **LDL:** alacsony denzitású lipoprotein (low density lipoprotein)

A kromogranin A (CgA) egy, a granin glükoprotein családba tartozó savas kémhatású, hidrofí, 439 aminosavból (48 kDa) álló fehérje, amelyet számos endokrin és neuroendokrin sejt típus képes szintetizálni.^{1,2} Poszttranszlációs módosulásait követően biológiai aktivitású molekulákat hasítanak ki belőle különböző proprotein konvertázok és szerin endoproteázok, mint például a pankreasztatin, a katesztatin, a WE-14, a vazosztatin-1 és -2, illetve a katelisztin.^{3,4} A szérumban CgA az egyik leggyakrabban alkalmazott tumormarker a neuroendokrin daganatok diagnózisára és a kezelés hatékonyságának nyomon követésére.⁵ Másfelől viszont szérumban koncentrációját számos egyéb betegség vagy tényező is, mint például a savcsökkentő gyógyszerek alkalmazása, befolyásolhatja.^{5,6,7}

Állatkísérletek, illetve humán vizsgálatok igazolták, hogy mind a CgA fehérje önmagában, mind pedig egyes hasítási termékei (pankreasztatin és WE-14) szerepet játszanak a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyának kialakításában és a cukorbetegség kialakulásában.^{8,9} A WE-14 fehérje az 1-es típusú cukorbetegség kialakulásában játszik fontos szerepet mint a diabetogén CD4⁺ T-sejtek autoantigénje,^{10,11,12} jelenlétét a hasnyálmirigy β -sejtjeiben lehetett egyedül igazolni. A pankreasztatin az inzulin jelátvitelében és felszabadulásában kap szerepet, továbbá gátolja a glükóz indukálta inzulin szekréciót, a májban fokozza a glikogénolízist és egyúttal gátolja a glikogén szintézisét. A fentiek mellett emelkedett szérumban koncentrációját igazolták 2-es típusú és gesztációs cukorbetegségben.^{1,13,14}

Munkacsoportunk korábbi eredményei^{15,16} alapján T1DM-ben a betegek kb. 20 százalékánál a normális tartomány felső határánál magasabb CgA-szint figyelhető meg, amelyhez szignifikánsan magasabb HbA_{1c}-szint tartozik, egyúttal a hosszabb T1DM-es időtartammal is pozitív korrelációt igazoltunk. T2DM-ben a magas CgA előfordulási gyakoriságát eddig nem vizsgálták, azonban magasabb CgA-koncentrációkat figyeltek meg a rosszul

kezelt betegek esetében, amihez gyakrabban társultak különböző fogászati szövődmények.^{17,18,19}

Kohorszvizsgálatunkban 2-es típusú cukorbeteggekben vizsgáltuk a szérumban kromogranin A szintjét. Meghatároztuk, hogy a betegek között milyen arányban fordul elő a normális tartománynál magasabb CgA-szint, illetve hogy a normális és magas CgA-szinttel rendelkező betegek anamnesztikus és laboratóriumi adatai között van-e különbség.

Betegek és módszerek

A Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika Anyagcsere Ambulanciáján kezelt 86, 2-es típusú cukorbeteg személyt vontunk be vizsgálatunkba. A vizsgálatban részt vevő személyek előzetesen írásbeli hozzájárulásukat adták vizsgálatunkhoz. Kizárási körülmény volt a gyomorsavcsökkentő gyógyszerekkel történő kezelés, a csökkent vesefunkció (50 alatti eGFR), a tumoros megbetegedések, a gyulladásos bélbetegségek, illetve bármilyen egyéb kórkép és/vagy tényező, amelyről ismert, hogy emeli a CgA koncentrációját.^{6,7} A betegek aktuális szénhidrátanyagcsere-állapotát az érvényes magyar ajánlások, illetve az Amerikai Diabetes Társaság 2019-es ajánlásában leírtak szerint határoztuk meg.^{20,21}

Klinikai adatok és mintavétel

Az anamnesztikus adatok, a testmagasság és a testsúly rögzítése után, kb. 8 óras éhezést követően, éhgyomri vérvétel történt. A teljes vérkép, a HbA_{1c}, az összkoleszterin, a magas denzitású lipoprotein (HDL), az alacsony denzitású lipoprotein (LDL), a trigliceridek, a kreatinin és a TSH szintjének meghatározása a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet Központi Laboratóriumában történt. Az eGFR-t manuálisan, a CKD-EPI képletek segítségével számítottuk.²²

A szérumban CgA-szintek meghatározása a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet Klinikai Genetikai és Endokrinológiai Laboratóriumában a CGA-RIACT radioimmunoassay módszerrel (CISbio International, Gif-sur-Yvette, Franciaország), RIA-mat 280 automata készülékkel

(Laborexper Kft., Diósd, Magyarország) történt. A szérum-CgA élettani koncentrációja $19,4\text{--}98,1$ ng/ml.^{23,24}

Statisztikai elemzés

Elemzéseinkhez az R for Windows version 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, 2019, Bécs, Ausztria) programcsomagot használtuk. Az adatok elemzését bayesiánus módszerek felhasználásával, az rstan (Stan Development Team, version 2.19.2), az rstanarm (Goodrich, Gabry, Ali & Brilleman, version 2.17.4) és a bayestestR (Makowskim Ben-Shachar & Lüdtke, version 0.4.0) R csomagok segítségével végeztük el. Az adat-elemzés során az összefüggések értékelése az ún. „maximális a posteriori eloszlás” alapú bayesiánus p-értékek (p_B) segítségével történt.²⁵ A többszörös összehasonlítások esetében a p-értékek korrekciója a „false discovery rate” módszerrel történt.²⁶

Etikai engedély

A fenti vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Tudományos Etikai Bizottsága (SE TUKEB, engedélyszám: 21-13/1994, utolsó módosítás engedélyezésének kelte: 2019. január 15.) engedélyezte.

Eredmények

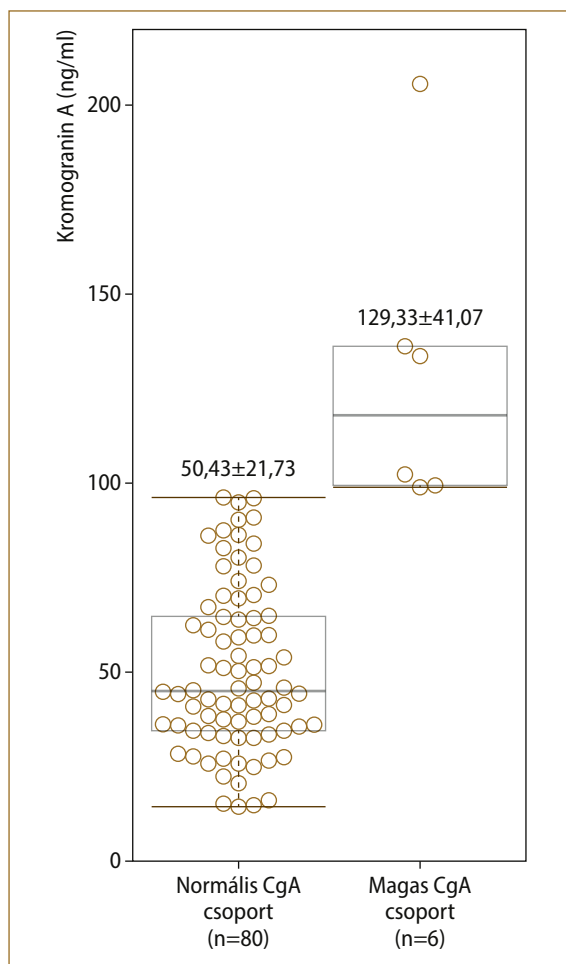
A betegek átlagéletkora $61,80 \pm 11,84$ (átlag \pm szórási) év, cukorbetegségük ismert fennállási ideje pedig átlagosan $12,73 \pm 9,08$ év volt. A betegeket szérum-CgA-szintjük alapján két csoportba soroltuk. A normális tartományon belüli szérum-CgA-szinttel rendelkező betegek (Normál CgA) csoportjába 80 fő (93%), míg a normális tartományhoz képest emelkedett CgA-szinttel ($>98,1$ ng/ml) rendelkező betegek csoportjába (Magas CgA) 6 beteg (7%) került besorolásra (1. ábra).

A vizsgálati csoportok között nem lehetett különbséget kimutatni sem az anamnesztikus, sem a laboratóriumi adatok alapján (1. táblázat). A laborparaméterek és a kromogranin A közötti összefüggés(ek)e)t egytényezős és többtényezős elemzésekkel is megvizsgálva sem tudtunk kimutatni olyan paramétert, amely a kromogranin A-val összefüggésben lett volna.

Habár irodalmi adatok alapján a magas CgA-szintek mellett magasabb HbA_{1c}-szinteket igazoltak korábban,¹⁷ a jelen vizsgálatunkban ezt nem

1. táblázat. A 2-es típusú cukorbeteg személyek laboratóriumi és anamnesztikus adatai a Normális CgA és a Magas CgA csoportban (átlag \pm szórási)

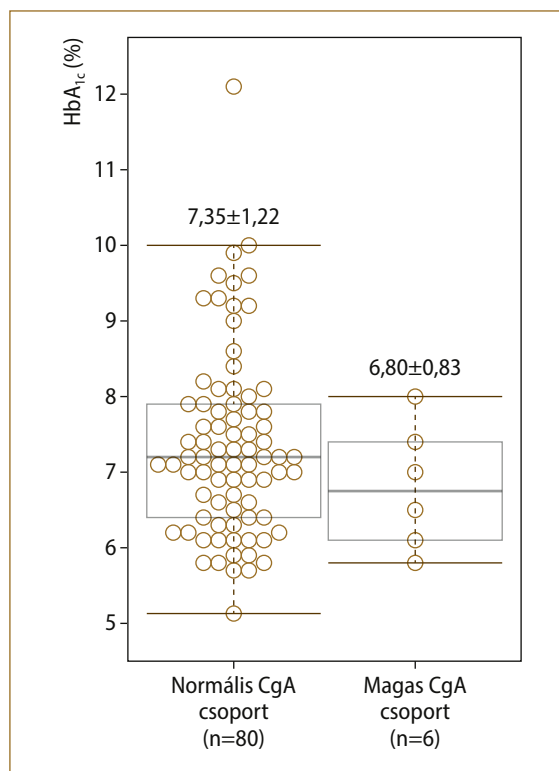
Laboratóriumi paraméter	Normális CgA (n=80)	Magas CgA (n=6)	Bayesiánus p-érték
Életkor (év)	$61,80 \pm 12,17$	$61,83 \pm 6,55$	$p=0,9937$
Diabetes fennállási ideje (év)	$13,06 \pm 9,21$	$8,33 \pm 5,99$	$p=0,4216$
Kromogranin A (ng/ml)	$50,43 \pm 21,73$	$129,33 \pm 41,07$	$p<0,0001$
Fehérvérszám (G/l)	$7,95 \pm 2,06$	$8,76 \pm 2,85$	$p=0,7278$
Vörösvértestszám (T/l)	$4,86 \pm 0,40$	$4,72 \pm 0,41$	$p=0,6478$
Hemoglobin (g/l)	$142,13 \pm 11,07$	$139,89 \pm 10,52$	$p=0,8290$
Hematokrit (l/l)	$0,42 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,02$	$p=0,9996$
Thrombocytaszám (G/l)	$262,40 \pm 66,56$	$298,83 \pm 82,97$	$p=0,5108$
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$75,80 \pm 19,45$	$58,17 \pm 11,32$	$p=0,4351$
eGFR (ml/min/1,73 m^2)	$84,96 \pm 16,88$	$96,10 \pm 13,45$	$p=0,9996$
Koleszterin (mmol/l)	$4,95 \pm 1,28$	$4,47 \pm 0,41$	$p=0,5636$
Magas denzitású lipoprotein (HDL) (mmol/l)	$1,20 \pm 0,26$	$1,29 \pm 0,39$	$p=0,8091$
Alacsony denzitású lipoprotein (LDL) (mmol/l)	$3,18 \pm 0,99$	$2,73 \pm 0,16$	$p=0,4578$
Trigliceridek (mmol/l)	$2,24 \pm 1,32$	$1,03 \pm 0,26$	$p=0,4351$
TSH (mIU/l)	$1,61 \pm 1,66$	$1,42 \pm 1,52$	$p=0,9703$
HbA _{1c} (%)	$7,35 \pm 1,22$	$6,80 \pm 0,83$	$p=0,4812$
BMI (kg/m^2)	$31,61 \pm 5,84$	$28,51 \pm 6,10$	$p=0,3810$
Férfi:nő (fő)	40:40 (50%:50%)	2:4 (33%:60%)	$p=0,7604$
Magas vérnyomás (fő)	71 (88,75%)	6 (100%)	$p=0,4049$
Pajzsmirigybetegség (fő)	16 (20%)	0 (0%)	$p=0,7945$
Rossz szénhidrátanyagcsere-helyzet (HbA _{1c} 7% felett) (fő)	50 (62,5%)	3 (50%)	$p=0,7438$



1. ábra. A Normális CgA és a Magas CgA csoport szérumszintű kromogranin A koncentrációi

tudtuk igazolni, a két csoport HbA_{1c} -szintje nem különbözött egymástól ($p_B=0,4812$; 2. ábra). Az érvényes magyar ajánlások és az Amerikai Diabetes Társaság 2019-ben kiadott ajánlása alapján a betegek jó és rossz aktuális szénhidrátanyagcserehelyzete a HbA_{1c} -szintek alapján 7% felett a rossz, alatta pedig a jó csoportba sorolandó.^{20,21} A vizsgált cukorbetegknél 53 főnél (61,63%) figyeltünk meg 7% feletti HbA_{1c} -szintet. A betegeket anyagcserehelyzetük alapján összehasonlítva sem tudunk szignifikáns eltérést igazolni a két csoport között ($p_B=0,7438$).

Az adatok összehasonlítását elvégeztük aszerint is, hogy a csoportosító változó nem a CgA



2. ábra. A Normális CgA és a Magas CgA csoport HbA_{1c} -értékei

volt, hanem a betegek neme, a hipertónia vagy a pajzsmirigybetegetség megléte, illetve a HbA_{1c} -érték (7% alatt vagy felett). Az irodalomból már ismert összefüggésektől eltekintve, egyik csoportosító változónak sem lehetett kimutatni szignifikáns összefüggését a CgA-val és más paraméterekkel sem.

Megbeszélés

Egyre több közlemény számol be a CgA és a szénhidrát-anyagcsere, illetve a diabetes közötti szoros kapcsolatáról. A fehérje és a diabetes közötti kapcsolat legjelentősebb hatásait eddig T1DM-ben igazolták: Több pancreas-specifikus CgA-hasítási termék is részt vesz a betegség kialakulásának patomechanizmusában mint diabetogén autoantigének.^{10,11,12} Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálata^{15,16} során igazolta, hogy a T1DM-es betegek kb.

20%-ában a normális tartomány felső határánál magasabb CgA-szint figyelhető meg. A magasabb CgA-szinttel rendelkező T1DM-es betegekben a gyomor neuroendokrin sejtes hyperplasiáinak és az autoimmun gastritisnek gyakoribb előfordulása igazolható, illetve a hyperplasia és az autoimmun gastritis progressziójával a CgA-szintek is emelkedő tendenciát mutatnak, így a CgA alkalmas lehet mint biomarker a gyomor hyperplasiájából és az autoimmun gastritisből fejlődő neuroendokrin tumorok előrejelzésében. Továbbá a T1DM fennállási időtartamának növekedésével a CgA-szint is emelkedő tendenciát mutat.

A T2DM és a CgA közötti kapcsolatot eddig kevesen vizsgálták. A már kialakult T2DM-ben, egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva, a CgA egyik hasítási termékének, a pankreasztatinnak szignifikánsan magasabb postprandialis szérumszintje igazolható cukorbetegségeknél, aminek a glükóz indukálta inzulinszekréció mérséklése útján végső soron a hyperglykaemia kialakulásában lehet szerepe.^{27,28} T2DM-ben a nyál és a szérum CgA-koncentrációja szintén magasabb volt, mint a kontrollszemélyekben.^{17,18,19}

A jelen vizsgálatunkban – amely során kizártunk minden olyan esetet, ahol valamely, a CgA-szintet befolyásoló körülmény állt fenn – a T2DM-es személyek kb. 7%-ánál igazoltuk az élettani tartománynál magasabb szérum-CgA-szintet. Az elemzésünkbe bevont anamnesztikus és laboratóriumi paraméterek közül egyik sem bizonyult a CgA emelkedését magyarázó változónak. A 86 vizsgálati személy közül 53 betegnél igazoltunk rossz szénhidrátanyagcsere-helyzetet ($HbA_{1c} > 7\%$).^{20,21} A rosszabb szénhidrátanyagcsere-helyzethez köthető emelkedett CgA-szintet, amelyet T1DM-ben^{15,16} és T2DM-ben^{17,18} is felvetettek korábban, a jelen

vizsgálati populációban nem tudtuk igazolni. Vizsgálatunkat és az adatok elemzését jelentősen korlátozta, hogy magas CgA-szint a vizsgálatban részt vett T2DM-betegek csak igen kis részében volt megfigyelhető.

Számos betegség és tényező hatására megemelkedhet a CgA szintje,^{5,6,7} a neuroendokrin hyperplasiák és tumorok diagnosztikájában, illetve progressziójának követésében a CgA-nak kiemelkedő szerep jut.^{5,29,30,31,32,33} Korábbi vizsgálatunk eredményei alapján T1DM-ben a szérum-CgA rendszeres szűrővizsgálata megfontolandó a neuroendokrin hyperplasia és az autoimmun gastritis nyomon követésére, illetve az ezek talaján kialakuló neuroendokrin daganatok korai felismerésére. Úgy tűnik, T2DM-ben a szérum-CgA rendszeres szűrése kevésbé megalapozott az 1-es típushoz képest. A CgA szűrése T2DM-betegeknél csupán az egyéb, a cukorbetegséghez nem köthető, a CgA koncentrációjának emelkedésével járó kórállapotok esetén javasolható.

Köszönetnyilvánítás

Herold Zoltán munkáját a Wörwag Pharma Kft. „Wörwag Kutatási Díj PhD-hallgatók részére” című pályázata támogatta. A Doleschall Mártonnak biztosított ösztöndíjakon keresztül a cikk a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjának és az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának szakmai támogatásával készült. A kutatómunkát és a közlemény megírását a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (projektszám: K-116128) és a Magyar Diabetes Társaság kutatási pályázata szintén támogatta.

Irodalom

- Herold Z, Patocs A, Doleschall M, Somogyi A: The role of chromogranin-A in diabetes mellitus based on human clinical and animal model studies. *Diabetologia Hungarica* 2018; 26(1): 55-64. DOI: 10.24121/dh.2018.5
- Konecki DS, Benedum UM, Gerdes HH, Huttner WB: The primary structure of human chromogranin A and pancreastatin. *J Biol Chem* 1987; 262(35): 17 026-17 030.
- Hendy GN, Bevan S, Mattei MG, Moulend AJ: Chromogranin A. *Clin Invest Med* 1995; 18(1): 47-65.
- Louthan O: Chromogranin a in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha)* 2011; 57(5): 173-181.
- 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.0b013e3181bc0e77
- 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.
- 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
- Broedbaek K, Hilsted L: Chromogranin A as biomarker in diabetes. *Biomark Med* 2016; 10(11): 1181-1189. DOI: 10.2217/bmm-2016-0091

9. Herold Z, Doleschall M, Kovacs A, Patocs A, Somogyi A: Chromogranin A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Endokrynol Pol* 2018; 69(5): 598-610. DOI: 10.5603/EPa2018.0052
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. Troger J, Theurl M, Kirchmair R, Pasqua T, Tota B, Angelone T, et al.: Granin-derived peptides. *Prog Neurobiol* 2017; 154: 37-61. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.04.003
15. Herold Z, Herold M, Doleschall M, Somogyi A: Examination of serum chromogranin A changes in type 1 diabetes patients. *Diabetologia Hungarica* 2019; 27(S1): 19-20. DOI: 10.24121/dh.2019.S1.9
16. Herold Z, Herold M, Nagy P, Patocs A, Doleschall M, Somogyi A: 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 Diabetes Investig* 2020; In Press. DOI: 10.1111/jdi.13203
17. Kogawa EM, Grisi DC, Falcão 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
18. Kogawa EM, Grisi DC, Falcão 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
19. 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
20. American Diabetes A: 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S61-S70. DOI: 10.2337/dc19-S006
21. Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, et al.: Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus körismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25(1): 3-77. DOI: 10.24121/dh.2017.1
22. Schwandt A, Denking M, Fasching P, Pfeifer M, Wagner C, Weiland J, et al.: Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31(9): 1376-1383. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.06.016
23. Nolting S, Kuttner A, Laussek M, Vogeser M, Haug A, Herrmann KA, et al.: Chromogranin A as serum marker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a single center experience and literature review. *Cancers (Basel)* 2012; 4(1): 141-155. DOI: 10.3390/cancers4010141
24. Stridsberg M, Eriksson B, Öberg K, Janson ET: A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol* 2003; 177(2): 337-341. DOI: 10.1677/joe.0.1770337
25. Makowski D, Ben-Shachar MS, Lüdtke D: bayestestR: Describing effects and their uncertainty, existence and significance within the Bayesian framework. *J Open Source Softw* 2019; 4(40): 8. DOI: 10.21105/joss.01541
26. Benjamini Y, Hochberg Y: Controlling the False Discovery Rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1995; 57(1): 289-300.
27. 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
28. 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): 28498-28509. DOI: 10.1074/jbc.M109.020636
29. Zhao CM, Chen D: The ECL cell: relay station for gastric integrity. *Curr Med Chem* 2012; 19(1): 98-108. DOI: 10.2174/092986712803414060
30. Solcia E, Bordini C, Creutzfeldt W, Dayal Y, Dayan AD, Falkmer S, et al.: Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion* 1988; 41(4): 185-200. DOI: 10.1159/000199786
31. De Block CE, Colpin G, Thielemans K, Coopmans W, Bogers JJ, Pelckmans PA, et al.: Neuroendocrine tumor markers and enterochromaffin-like cell hyper/dysplasia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1387-1393. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1387
32. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF: Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2): 363-371. DOI: 10.1210/jc.2007-2134
33. Bizzaro N, Antico A, Villalta D: Autoimmunity and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19(2): 377-390. DOI: 10.3390/ijms19020377