

# Az oxidatív stressz által kiváltott idült multihormonális rezisztenciák közös oka

\* Magyar nyelvű másodközlés az első angol nyelvű publikáció nyomán: Wittmann I: The common single cause of chronic multi-hormonal resistance in oxidative stress. *Antioxidants* 2023; 12(1): 75. doi:10.3390/antiox12010075

Wittmann István dr.

<sup>1</sup> Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

## Kulcsszavak

- diabetes mellitus
- glükagonszerű peptid-1 receptoragonista
- idült hormonális rezisztencia
- inzulinreceptor-szubsztrát
- meta-tirozin
- orto-tirozin
- oxidatív stressz
- tirozin-foszforiláció

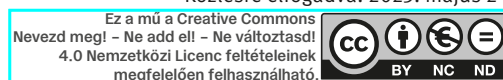
## Összefoglalás

Az oxidatív stresszt okozó betegségekben idült multihormonális rezisztencia mutatható ki. Ezek közül a rezisztenciák közül a legismertebb az inzulinrezisztencia, de leptin-, eritropoetin-, acetilkolin-, trijótironin- és glükagonszerű peptid-1 rezisztencia is előfordul. Másrészt, az oxidatív stressz hatására kóros tirozinok, pl. meta- és orto-tirozin képződik, amelyek beépülhetnek a fehérjékbe a transzláció során. Amennyiben ezek a fehérjék a sejten belüli jelátviteli folyamatok részei, akkor hormonális rezisztencia alakulhat ki. Az említett hormonok azonos sejten belüli jelátvitellel rendelkeznek az inzulin-receptor-szubsztrát tirozinfoszforilációjának szintjén és így alakul ki közös, idült multihormonális rezisztenciájuk. Néhány hetes oxidatív stressztől mentes állapot vagy az antioxidáns kezelés szükséges ahhoz, hogy a rezisztencia visszafordítható legyen, amit tovább támogathat a fiziológiás para-tirozin pótlása és a glükagonszerű peptid-1 receptoragonistával, farmakológiai dózisban történő kezelés, amely képes a kritikus inzulin-receptor-szubsztrát jelátvitel megkerülésével hatni.

A szerző levelezési címe: Prof. dr. Wittmann István

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK,  
II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta utca 1.  
E-mail: wittmann.istvan@pte.hu

Közlésre érkezett: 2023. április 24.  
Közlésre elfogadva: 2023. május 24.



Olyan idült betegségekben, mint az obezitás és a 2-es típusú cukorbetegség, az idült, aránytalanul magas energiabevitel hatására a bél baktériumflórája megváltozik, amely új flóra által termelt termékek a bél falon keresztül az abdominális zsírszövetekhez eljutva azok fenotípusát megváltoztatják és így citokintermeléshez (pl. TNF- $\alpha$ , IL-6) vezetnek.<sup>1</sup> A magasabb, keringő citokinszint és a kóros immunsejtműködés képezi a hátterét annak a szisztémás szubklinikus gyulladásnak, amely szubcelluláris szinten oxidatív stresszhez vezet, és ami jellemzi az obez, a prediabéteszes és a diabéteszes beteget.<sup>2</sup> Ezeknek a betegeknek az idült inzulin-, inkretin- és leptinrezisztenciája jól ismert<sup>3,4</sup> és egyéb hormonrezisztenciák is feltételezhetőek. Nem csak a szubklinikus, de a klinikailag nyilvánvaló gyulladásokhoz is, mint pl. fertőzésekhez (SARS-CoV-2<sup>5</sup>) vagy autoimmun betegségekhez (pl. SLE<sup>6</sup>) is oxidatív stressz és sejtszintű anyagcsere-károsodások társulnak. Sőt, akut, súlyos fertőzésekben, pl. szeptikus állapotban kimutatható az oxidatív stressz,<sup>7</sup> ami vércukor-emelkedéssel és az inzulin-jelátvitel károsodásához társuló inzulinrezisztenciával jár együtt,<sup>8,9</sup> bár egyéb hormonok rezisztenciáját ezekben az állapotokban nem vizsgálták. A szubklinikus gyulladáshoz társuló hormonrezisztenciák általában idült jellegűek, bár lehet heveny komponensük is és a klinikailag nyilvánvaló gyulladásokban az akut és a krónikus komponens a gyulladás tartamától függ. Idült és heveny gyulladás akut és krónikus hormonrezisztenciákhoz vezethet. Felmerül a kérdés, hogy a heveny és az idült hormonrezisztenciák különböző klinikai megjelenésükben és patofiziológiájukban?

A jelen összefoglaló célkitűzése az volt, hogy összefoglalja a rendelkezésre álló azon adatokat és bizonyítékokat, amelyek az oxidatív stressz és az idült multihormonális rezisztenciák kapcsolatára utalnak.

## AZ INZULIN, A LEPTIN, AZ ACETILKOLIN, A GLŰKAGONSZERŰ PEPTID-1, AZ ERITROPOETIN ÉS A TRIJÓDTIRONIN JELÁTVITELÉ

### Inzulin-jelátvitel

Annak ellenére, hogy az inzulint már régóta, 100 éve ismerjük, annak intracelluláris jelátvitelére továbbra sem

teljesen ismert. Az inzulinreceptor, az inzulinkötés hatására tirozin-autofoszforilációk révén aktiválódik, és számos jelátviteli fehérje, pl. az inzulinreceptor-szubsztát (IRS) fehérjék tirozinjainak foszforilációján keresztül jelátviteli kaszkádreakciót indít el. Ez a jelátvitel magában foglal fehérje-fehérje kölcsönhatásokat és foszforilációkat és az Akt aktivációját is. Az inzulin teljes anyagcserehatásához a protein-kináz-C (PKC) szelektív aktivációjára is szükség van. A proteintirozin-foszfátáz enzimek gyorsan defoszforilálják a kulcsfontosságú foszfortirozinokat és ezáltal szabályozzák a rendszer be- és kikapcsolt állapotát. A tirozin foszforilációjának és defoszforilációjának eltérései alakítják ki az inzulinrezisztenciát, bár az eltérések a PKC-izoformák különböző aktivációjában szintén szerepet játszanak, miközben aktivációjuk nem teljesen független a tirozinkaszkádtól,<sup>10</sup> és az inzulin-jelátvitel közvetlenül nem függ a Janus-kináz-2 (JAK-2) aktivációjától.

### Trijódtironin-jelátvitel

Leptinreceptor-hiányos db/db patkányokban a trijódtironin antidiabetikus hatást fejt ki. Ugyanebben a tanulmányban in vitro, 3T3-L1 zsírszövetekben igazolták, hogy a trijódtironin potenciálja az inzulin által kiváltott IRS-1 tirozinfoszforilációját,<sup>11</sup> de a JAK-2 szerepéről nincs adat.

### Leptinjelátvitel

Hat leptinreceptort (LepR-a-f) írtak le, amelyek közül a LepR-e szolúbilis forma. A többinek transzmembrán fehérjelánca van, amelynek kulcs tirozinjait a JAK-2 foszforilálja, és ez a lépés nélkülözhetetlen a leptin jelátviteléhez. A tirozinon foszforilált leptinreceptor aktiválja a „signal transducer and activator of transcription-3”-at és 5-öt (STAT3/STAT5) és az IRS-t.<sup>12,13,14</sup> Az obezitás által kiváltott idült gyulladás gátolja a leptinjelátvitelt és így leptinrezisztenciához vezet.<sup>15</sup>

### Acetilkinolin-jelátvitel

Endotélejtegekben, az acetilkinolin muszkarin típusú jelátvitelére hasonló, mint a leptiné. Az IRS-1 JAK-2 által aktivált

tirozinfoszforilációja az Akt és az endoteliális nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) aktivációjához vezet.<sup>16</sup> Ez is átfedést mutat az inzulin jelátvitelével. Sőt, ezekben a kísérletekben az obezitás nem csak inzulin-, hanem acetilkolin-jelátviteli zavaron keresztül mindkét hormon rezisztenciájához vezetett.<sup>16</sup>

### Eritropoetin-jelátvitel

Az eritropoetinreceptor dimere kapcsolódik a JAK-2-kinázzal és az eritropoetinstimuláció hatására transzfoszforiláció aktiválja. A JAK-2 foszforilálja a saját és az eritropoetinreceptor tirozinjait. A STAT-5 a következő jelátvivő fehérje, amit az aktivált eritropoetinreceptor-JAK-2 komplex aktivál. Az aktivált STAT-5 felelős az eritroblasztok proliferációjáért.<sup>17</sup> Harántcsíkt izomzatban leírtak egy másik útvonalat is, amely JAK-2-IRS-1-PI3K-Akt-eNOS kaszkádot indít el.<sup>18</sup>

### Glükagonszerű peptid-1 jelátvitel

A GLP-1 béta-sejten kifejtett inzulinszekréciót növelő hatását az adenilát-cikláz-cAMP jelátvitel szabályozza. Másrészt azonban egy alternatív, inzulin-függő, GLP-1-jelátvitelt potenciáló útvonal is ismeretes. Ez a GLP-1-függő, beta-cellulin-termeléssel kapcsolatos, antiapoptotikus EGFR-Grb2-Gab1-PI3K-PDK-Akt jelátvitel.<sup>19</sup> A Gab1 és az IRS szerkezetileg hasonló és esszenciális tirozinfoszforilációtól függő.<sup>20</sup> A GLP-1-függő béta-sejttömeg megmaradása kritikus fontosságú 2-es típusú cukorbetegségben az inzulintermelés megtartása miatt.

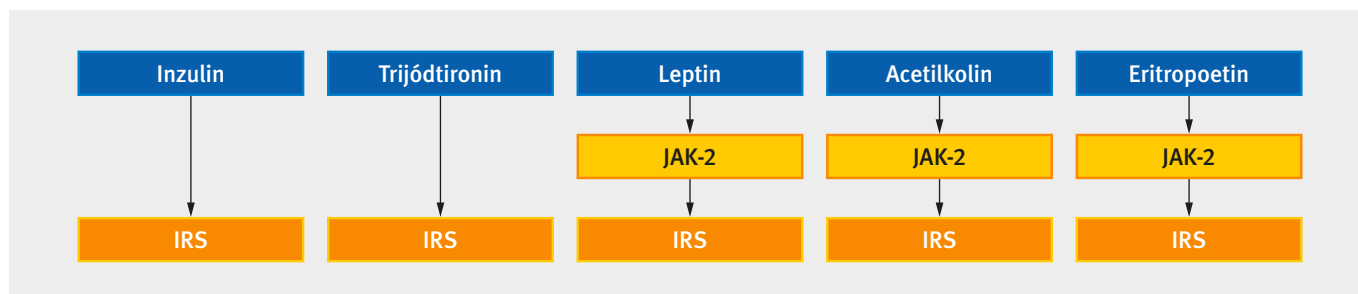
### Közös és eltérő jelátvitel

Míg az inzulin és a trijód-tironin közvetlenül aktiválja az IRS-t, addig a leptin, az acetilkolin és az eritropoetin közvetetten, a JAK-2-n keresztül teszi ugyanezt (1. ábra), és más hormonok is osztozhatnak ezen a jelátviteli úton. A GLP-1 jelátvitel bonyolultabb módon vezet az Akt aktivációjához. A közös feltétele ezeknek a hormonális jelátviteli utaknak a jól működő tirozinfoszforiláció és -defoszforiláció.

### A hormonjelátvitel és az anyagcsere heveny redox szabályozása

Heveny hatások, mint metabolikus tényezők – pl. hiperglikémia, szabad zsírsavak vagy glikációs végtermékek emelkedett szintje –, gyulladásos mediátorok – pl. citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-6) –, hormonális változások – pl. renin, angiotenzin II, aldoszteron, katekolaminok fokozott aktivitása –, esetleg hipoxia obstruktív alvási apnoe szindrómában akut intracelluláris oxidatív stresszt kelt, ami heveny redox szabályozási változásokat idéz elő a hormonok jelátvitelében.<sup>21</sup> Szent-Györgyi Albert már a 20. század elején felvetette a redox szabályozás lehetőségét, amely redox reakciók hatást fejthetnek ki a sejtek anyagcseréjére és jelátvitelére az „extracellular signal-regulated kinase 1/2” (ERK-1/2), a „Jun N-terminal kinase 1/2” (JNK-1/2), a „nuclear factor  $\kappa$ B” (NF $\kappa$ B) és a protein-tirozinfoszforiláz-1B (PTP-1B) révén.<sup>22,23</sup>

Ezeknek az akut hatásoknak a hálózata jól jellemzett,<sup>24</sup> azonban az inzulinrezisztencia esetében egyéb közreműködők szerepe sem kizárható.



1. ábra. Hormon-jelátvitel, közös és eltérő utakon

Ezek a hálózatos változások az inzulin jelátvitelét heveny módon befolyásolják, ami az IRS-1 foszforilációjának megváltozásához és így akut inzulinrezisztenciához vezet. Inzulinrezisztenciában a fiziológiás tirozinfoszforiláció helyett szerinfoszforilációt írtak le.<sup>25</sup>

Fontos, hogy a szubklinikus gyulladás krónikus hormonrezisztenciához vezethet, amelynek lényeges eleme a jelátvitel módosulása, ami akut antioxidáns kezeléssel nem eliminálható.

### Az oxidatívstressz-memória

Jól ismert és klinikailag igazolt a metabolikus memória, ami jelentősen befolyásolja a metabolikus betegségben szenvedők kezelését pl. cukorbetegségben, azonban a vaszkuláris memória létezése is feltételezhető.<sup>26</sup> Úgy tűnik, hogy a korai, megfelelő anyagcsere-beállítás, a metabolikus memória révén segíti a kardiovaszkuláris szövődmények megelőzését. Mivel az oxidatív stressz a fő meghatározója mind az anyagcsere-, mind pedig a vaszkuláris betegségeknek, feltételezhető oxidatívstressz-memória léte. Sőt, az immunsejtek, pl. a makrofágok oxidatív stressz okozta inzulinrezisztenciája<sup>21</sup> megváltoztathatja eme sejtek funkcióját, ami oxidatívstressz-eredetű immunmemóriához vezethet.

Mi lehet az oxidatívstressz-eredetű memória molekuláris alapja? Mind DNS-, mind fehérjealapú károsodás állhat a háttérben. A reverzibilis változások inkább fehérje-, az irreverzibilisek inkább DNS-eredetűek lehetnek. Ezért fontos, hogy megvizsgáljuk, a krónikus multihormonális rezisztenciák reverzibilitását.

### Az áttörési jelenség

A mindennapos klinikai gyakorlatban az áttörési kezelést általában a frissen felfedezett 2-es típusú cukorbeteges esetében használjuk, ami 1-4 hetes humán- vagy analóginzulin-kezelést, esetleg inzulinpumpa-terápiát jelent. Ezzel az euglikémia elérését célozzuk meg, ami a cukorbetegség remissziójához vezethet, és egyszerre okozza a beteg saját inzulintermelésének és -rezisztenciájának javulását, ami lehetővé teszi az inzulinkezelés elhagyását. Ez a remissziós periódus akár néhány évig is kitarthat.<sup>27,28</sup>

Másrészt, ez az áttörési kezelés 2-es típusú cukorbetegségben javítja a GLP-1- és a glükózfüggő inzulinotróp peptid (GIP) rezisztenciáját is, amik szintén jellemző hormonrezisztencia-típusok 2-es típusú cukorbetegségben.<sup>29</sup> Érdekes, hogy fordítva is igaz, a kettős, GLP-1- és GIP-receptort aktiváló tirzepatid farmakológiai dózisa ugyanis csökkenti az inzulinrezisztenciát.<sup>30</sup>

Ezek a klinikai adatok arra utalnak, hogy az inzulin-, a GLP-1- és a GIP-rezisztencia interaktív és reverzibilis, ami a rezisztencia háttérében proteineredetű hatást valószínűsít.

### Az oxidatív stressz hatása a fehérjékre és az aminosavakra

Az oxidatív stressz számos fehérjemódosulást okoz. A különböző oxidáló hatások eltérő fehérjemódosulást eredményezhetnek. A hidroxil, az alkoxil, a peroxil, a szuperoxid, a karbonát és a nitrogén-dioxid szabad gyök különböző támadáspontokkal bír a fehérjén, sőt a nem szabad gyök oxidálószer, mint pl. a peroxinitritsav, a hidrogén-peroxid és mások is károsíthatják azt.

Többek között fragmentáció, karboniláció, dimerizáció, hidroxiláció és diszulfid, szulfonik, szulfoniksavas, szulfoxid, szulfon, kinurenin, alkoholos, hidroperoxidos módosítás figyelhető meg.<sup>31</sup> A fehérjék ilyenfajta módosításai funkciójuk változásával járhat együtt. A sejtek különösen érzékenyek ezekre a módosításokra, ha azok nem csak a struktúr-, hanem a jelátvivő fehérjéket is érintik, mert ezek azok, amik a sejt metabolikus vagy egyéb funkcióit is befolyásolhatják.

A szabad gyökök módosíthatják nem csak a fehérjéket, hanem az aminosavakat is. A hidroxil szabad gyök a fenilalanin aromás gyűrűjének hidroxilációját okozhatja. Ennek a reakciónak a végterméke lehet a para-, a meta- és az orto-tirozin (p-Tyr, m-Tyr, o-Tyr).

### A normális (para-) és a kóros (meta-, orto-) tirozin forrásai

A p-Tyr fiziológiás, szemiesszenciális aminosav, amelynek három forrása ismert (1. táblázat). A p-Tyr részben a táplálékból származik, részben enzimatikusan

1. táblázat. A para-, a meta- és az orto-tirozin forrásai

Para-tirozin-források	Meta- és orto-tirozin-források
Étel	Étel?
Enzimatis képződés	Enzimatis (növényekben)
Hidroxil szabad gyök	Hidroxil szabad gyök

képződik a májban és a vesében. A normális plazmaszintje egészségesekben 55,96  $\mu\text{mol/l}$  volt a saját vizsgálatunkban.<sup>32</sup> A táplálékkal felvett és az enzimatisan termelődött p-Tyr-hez képest alacsony, nanomoláris mennyiségben képződik a p-Tyr hidroxil szabad gyök hatására is fenilalaninból.<sup>32</sup> A kóros m- és o-Tyr az emberi szervezetben hidroxil szabad gyök hatására keletkezik fenilalaninból (egészségesek plazmaszintje 22 nanomol/l<sup>32</sup>), de növényekben enzimatisan is termelődik (1. táblázat).

Nem áll rendelkezésünkre adat arról, hogy a növényi táplálékból mennyi kóros tirozin szívódik föl a gasztrointesztinumban, de saját eredményeink szerint emberi sejtek gyorsan felveszik,<sup>21</sup> és patkány gasztrointesztinumból az o-Tyr felszívódik (1. táblázat).<sup>33</sup> Az ember számára az oxidatív stressz által károsított ételek és az m-Tyr-t akkumuláló növények szerepelhetnek a kóros tirozinok forrásaként.

### A kóros tirozinok túltermelése és csökkent eliminációja

Amint a bevezetésben láthattuk, obezításban, prediabetesben és cukorbetegségben az abdominális zsírsejtek által termelt citokinek az ún. szisztémás, szubklinikus

gyulladás kialakulásához vezetnek. Szisztémás, szubklinikus gyulladásban (2. táblázat) az o-Tyr jelentős vizeletkiválasztási növekedését találtuk (az eredményeket o-Tyr/vizeletkreatinin hányados formájában, medián és interkvartilis tartományként,  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ -ban adtuk meg): egészségesekben: 0,034 (0,0001–0,035), cukorbetegségben: 0,291 (0,103–0,330), ami majdnem 10-szer magasabb.<sup>32</sup>

Dyslipidaemiában nem áll rendelkezésünkre humán adat a kóros tirozinokról, de állatkísérletekben, kolesterinnel etetett patkány esetében, a torakális aortában m-Tyr növekedést találtunk, a kontrollhoz képest.<sup>34</sup>

Szeptikus betegekben, a szepszis első napján a plazma p-Tyr-szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a normálisnál, és néhány betegben az o-Tyr-szekréció meghaladta a 2  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ -t is.<sup>35</sup>

Idült vesebetegségben (CKD, bGFR=35 ml/perc), a vizelet-o-Tyr-kiválasztás 0,175  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ -nak bizonyult, ami ötszöröse az egészségesekének. Ha cukorbetegség és CKD együtt volt jelen, az érték 0,479  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ -re emelkedett, ami 14-szer magasabb, mint az egészségesekben.<sup>32</sup>

Dializált, végállapotú vesebetegekben a p-Tyr értéke szignifikánsan csökkent és az o-Tyr-ürítés szignifikánsan (több mint 20-szorosára) emelkedett.<sup>36</sup>

2. táblázat. A kóros tirozinok túltermelésének és csökkent eliminációjának néhány oka

Kóros tirozinok túltermelése	Kóros tirozinok csökkent eliminációja
Gyulladás <ul style="list-style-type: none"> <li>• Szisztémás szubklinikus, pl.               <ul style="list-style-type: none"> <li>– diabetes mellitus</li> <li>– dyslipidaemia</li> </ul> </li> <li>• Klinikailag megnyilvánuló               <ul style="list-style-type: none"> <li>– pl. szepszis</li> </ul> </li> </ul>	Idült vesebetegség <ul style="list-style-type: none"> <li>• Végállapotú vesebetegség</li> <li>• Dialíziskezelés</li> </ul>

Fontos, hogy az emberi szervezetben a többi szerv számára termelt, ún. export p-Tyr nagyobb része a veséből származik, és vesebetegségben (heveny módon pl. szep-szisben, idült CKD-ban) plazmaszintje esik.<sup>37</sup>

A legrosszabb kombináció a normális fehérjetransz-láció szempontjából a sejtek számára az, ha egyszerre csökken a p-Tyr szintje és emelkedik a kóros tirozinok hozzáférhetősége, ami csökkenő p-Tyr/m-Tyr+o-Tyr há-nyadost eredményez.

### A kóros tirozinok beépülése a fehérjékbe a transzláció során

Egérből származó makrofág-sejtvonalon vizsgálták oxidált aminosavak (m-Tyr és L-3,4-dihidroxi-fenilalanin [DOPA]) fehérjékbe történő beépülését. Igazolták, hogy ezek az aminosavak a fehérjeszintézis során beépülhetnek a proteinekbe.<sup>38</sup> Egy másik tanulmányban a fehérjeszintézist egy *E. coli*-sejtmentes rendszerben tanulmányozták, és igazolták, hogy a tirozin több mint 90%-át DOPA-val lehetett helyettesíteni.<sup>39</sup> Szintén *E. coli*-sejtmentes rendszerben igazolták, hogy a gyűrűn szubsztituált fenilalanin- és tirozinszármazékok beépülnek a fehérjékbe.<sup>40</sup>

Érdekes módon néhány növény enzimatikusan m-Tyr-t termel a gyökerében, amit onnan a talajba juttat, és ezzel gátolja a környező növények növekedését. A környező növények az m-Tyr-t beépítik fehérjékbe, ami által sejteik károsodnak.<sup>41</sup>

Munkacsoportunk igazolta, hogy a p-Tyr-t, az m-Tyr-t és az o-Tyrt a 3T3-L1 zsírsejtek, az inkubálóoldat glükózkoncentrációjától és az inzulin jelenlététől függetlenül, gyorsan felveszik.<sup>21</sup> Szintén kimutattuk, hogy az m-Tyr és az o-Tyr beépül a sejtek fehérjéibe zsírsejtek, HEK-sejtek, podociták, makrofágok, eritroblasztok és endotélsejtek esetében is.<sup>21,33,42</sup> Bizonyítható volt, hogy a p-Tyr a zsírsejtek és az eritroblasztok esetében kompetitív módon megakadályozza a kóros tirozinok beépülését.<sup>21,42</sup>

A DOPA vagy m-Tyr által módosított fehérjék degradációját tanulmányozták makrofágokban és változatlan lebontást írtak le m-Tyr esetében, míg csökkent degradációt DOPA-val. Ugyanez a vizsgálat kimutatta, hogy a normális fehérjék degradációját nem befolyásolta az oxidált aminosavak jelenléte, azaz a degradációs rendszer intakt maradt.<sup>38</sup>

## A FEHÉRJÉK KÓROSTIROZIN-TARTALMA MINT AZ IDÜLT MULTIHORMONÁLIS REZISZTENCIÁK KÖZÖS OKA

### Az inzulin- és a GLP-1-rezisztencia

A 3T3-L1 zsírsejteket gyakran alkalmazzák in vitro inzulinrezisztencia-vizsgálatokra.<sup>43</sup> Saját kísérleteinkben ezeknek a sejteknek az inzulin kiváltotta glükózfelvételét tanulmányoztuk magas glükózkoncentráció (25 mmol/l), vagy m-Tyr, o-Tyr jelenlétében.<sup>21</sup> A kóros tirozinok hatását a fiziológiás p-Tyr-rel kívántuk kivédeni. Az inzulin-jelátvitel két kulcslépését, az IRS-1 aktiváló tirozinfoszforilációját és az utána következő Akt-aktivációt is vizsgáltuk, amelyek csökkenését lehetett kimutatni m- vagy o-Tyr jelenlétében. Az inzulinstimuláció ideje alatt a magas glükózkoncentráció vagy a kóros tirozin nem volt jelen, csak a sejtek növesztése során.<sup>21</sup>

Ezeket a kísérleteket elvégeztük HEK-sejtekkel, podocitákkal, makrofágokkal és hasonló eredményre jutottunk. Érdekes, hogy a nem stimulált, bazális Akt foszforilációja szignifikánsan magasabb volt kóros tirozin hatására zsír- és HEK-sejtekben, valamint podocitákban, illetve az IRS-1 nem stimulált aktiváló foszforilációja makrofágokban bizonyult magasabbnak. Ez arra utalhat, hogy az inzulinrezisztencia ebből a „set point” eltolódásból ered.<sup>21</sup>

Egy másik vizsgálatunkban igazoltuk, hogy az inzulinreceptor kémiai szintetizált, nem foszforilált IRS-1-szubsztrát-helyét (a 626–639 régiót) az inzulinreceptor nagyon kevésbé foszforilálja, ha a foszforilálandó tirozin nem p-Tr, hanem m-Tyr vagy o-Tyr. A defoszforiláció tanulmányozásához használt és kémiai foszforilált polipeptidet a proteintirozin-foszfátáz 1B enzim gyorsan defoszforilálta, ha a tirozin a polipeptidben p-Tyr volt, és majdnem lehetetlennek bizonyult a defoszforiláció, ha a tirozin m-Tyr vagy o-Tyr volt.<sup>21</sup> Sőt, a kémiai szintetizált foszfo-polipeptid kötődése a következő jelátvivőhöz, a PI3K-hoz gátlódott, ha a foszfo-tirozin tirozincsoportja m- vagy o-Tyr volt.<sup>21</sup>

In vivo patkánykísérletünkben az állatok egy részét o-Tyr-rel etettük 4 hétig, aminek eredményeképpen a femorális artéria o-Tyr-tartalma nőtt és az inzulin kiváltotta relaxáció csökkent. Ugyanezen kísérletek

során endotélsejteket 8 napon keresztül o-Tyr-rel szupplementáltunk, aminek hatására a sejtek o-Tyr-tartalma nőtt és az eNOS-enzim aktiváló foszforilációja csökkent.<sup>33</sup>

Másik in vivo állatkísérletünkben koleszterinnel dúsított táplálékkal kezeltünk patkányokat, aminek hatására mellkasi aortájuk m-Tyr-tartalma megemelkedett és inzulinra, illetve GLP-1-re kialakult vazodilatációjuk csökkent, ami p-Tyr adásával visszafordítható volt.<sup>34</sup>

Humán, klinikai vizsgálatunkban igazoltuk, hogy szepszisben a szénhidrátanyagcsere-zavar független prediktora a szérumfenilalanin (Phe) szintje, a p-Tyr/Phe, az o-Tyr/Phe hányados, a vizelettel való m-Tyr-ürítés, valamint a vizelet-m-Tyr/p-Tyr, o-Tyr/p-Tyr és az m-Tyr+o-Tyr/p-Tyr hányados volt. Munkacsoportunk másik klinikai tanulmányában bemutattuk, hogy cukorbetegekben a rezveratrol javítja az inzulinérzékenységet, aktiválja az Akt-t, e folyamatokat a vizelet o-Tyr-ürítésének csökkenése kíséri.<sup>45</sup>

### A trijód-tironin-rezisztencia

Humán, klinikai vizsgálatban kimutattuk, hogy frissen felfedezett, eutireoid, 2-es típusú cukorbetegekben a metforminkezelés csökkenti a trijód-tironin- és az inzulinrezisztenciát. Ennek a vizsgálatnak a során HEK-sejtekben Western blot analízist is végeztünk, és igazoltuk, hogy a magas glükózkoncentráció hatására a trijód-tironin kiváltotta Akt-aktiváló foszforiláció csökkent.<sup>46</sup> Sajnos ezekben a kísérletekben a kóros tirozinok direkt vizsgálata nem történt meg, bár feltételezhetjük, hogy a magas glükózkoncentráció okozta glükotoxicitás hatására létrejövő oxidatív stressz ugyanahhoz a patogenezishez vezetett, mint inzulinrezisztenciában.

### Az acetilkolin-rezisztencia

Az acetilkolin kiváltotta vazodilatáció elismert modellje az ér egészségének. Leírtuk, hogy proximáltól disztál felé az erek falának o-Tyr-tartalma a következőképpen változik: torakális aorta > abdominális aorta > femorális artéria.<sup>47</sup> Az o-Tyr-grádiens változásának megfelelően az inzulin és az acetilkolin kiváltotta vazodilatáció a periféria felé növekszik.<sup>48</sup>

### Az eritropoetinrezisztencia

Hozzávetőlegesen a dializált ESKD-betegek 15%-ában eritropoetinrezisztenciát lehet kimutatni,<sup>49</sup> ami miatt nagy dózisú, eritropoetist stimuláló anyagra (ESA) lehet szükség. Mint az az 1. ábrán látható volt, az eritropoetin jelátviteléhez tirozinfoszforilációtól függő JAK-2-, eritropoetinreceptor-, IRS- és a következő lépésben STAT5-aktiváció szükséges.

Ismervén az eritropoetin jelátvitelének eme többszörös tirozinfoszforilációs hátterét, in vitro eritroblasztokon vizsgáltuk az m-Tyr és az o-Tyr STAT5 foszforilációjára kifejtett hatását. Megállapítottuk, hogy a kóros tirozinokkal történő 3 napos inkubáció hatására a jelátvitel majdnem teljesen leállt.<sup>42</sup> Másrészt az m-Tyr és az o-Tyr hatására az eritropoetin által kiváltott eritroblaszt-sejtoszlás csökkent. Arra következtettünk, hogy ez lehet a patomechanizmusa az idült eritropoetinrezisztenciának.

Humán, klinikai vizsgálatban az találtuk, hogy dializált betegekben, a legtöbb kockázati tényező bevonása után, az ESA dózisének és az eritropoetinrezisztencia-indexnek (ERI) a plazma o-Tyr/p-Tyr hányados a független prediktora.<sup>36</sup> Az eredmény függetlennek bizonyult attól, hogy melyik ERI-számolási módot használtuk (a hemoglobint, a hematokritot vagy a vörösvértestszámot alkalmaztuk).

### Antioxidánsok hatása a multihormonális rezisztenciára

Számos klinikai vizsgálat foglalkozott az antioxidánsok inzulinrezisztenciára kifejtett hatásával és arra következtettek, hogy hatékony antioxidáns kezelés lehet diabéteszes vagy obese betegekben az inzulinrezisztencia csökkentésére alkalmazott alfa-liponsav<sup>50,51,52</sup> vagy a természetes antioxidánsok, mint pl. a rezveratrol,<sup>53</sup> de ezek a tanulmányok nem jelentenek erős bizonyítékot, mert a randomizált, kontrollált vizsgálatok hiányoznak. Ezek a klinikai vizsgálatok, amelyek az antioxidáns kezelés hatásával foglalkoznak inzulinrezisztenciában, néhány hetes, vagy hónapos tartamúak voltak, ami ismét csak alátámasztja, hogy akut antioxidáns kezelés elégtelen az inzulinrezisztencia

javítására és támogatja azt is, hogy az inzulinrezisztencia reverzibilis.

Dializált betegek krónikus alfa-liponsav-terápiája hatékonyan bizonyult a  $HbA_{1c}$ - és az eritropoetinrezisztencia csökkentése szempontjából.<sup>54</sup>

Krónikus hemodializáltak kezelése során alkalmazott, E-vitaminnal bevont membrán javította az anémiát és csökkentette az eritropoetinrezisztenciát.<sup>55</sup>

Néhány emelt (farmakológiai) dózisban alkalmazott hormon befolyásolhatja más hormonok rezisztenciáját. Állatkísérletekben a GLP-1-receptoragonista liraglutid obesek egerekben javította az antioxidáns védelmet és csökkentette a leptinrezisztenciát.<sup>56</sup> Sőt, ugyanebben a modellben az eritropoetin javította az inzulinrezisztenciát.<sup>57</sup> Ezek az eredmények megegyeznek azokkal a klinikai megfigyelésekkel, amelyek szerint az áttörési inzulinkezelés csökkenti a GLP-1-rezisztenciát és a GLP-1- és a GIP-kezelés csökkenti az inzulinrezisztenciát, mint azt korábban említettem.

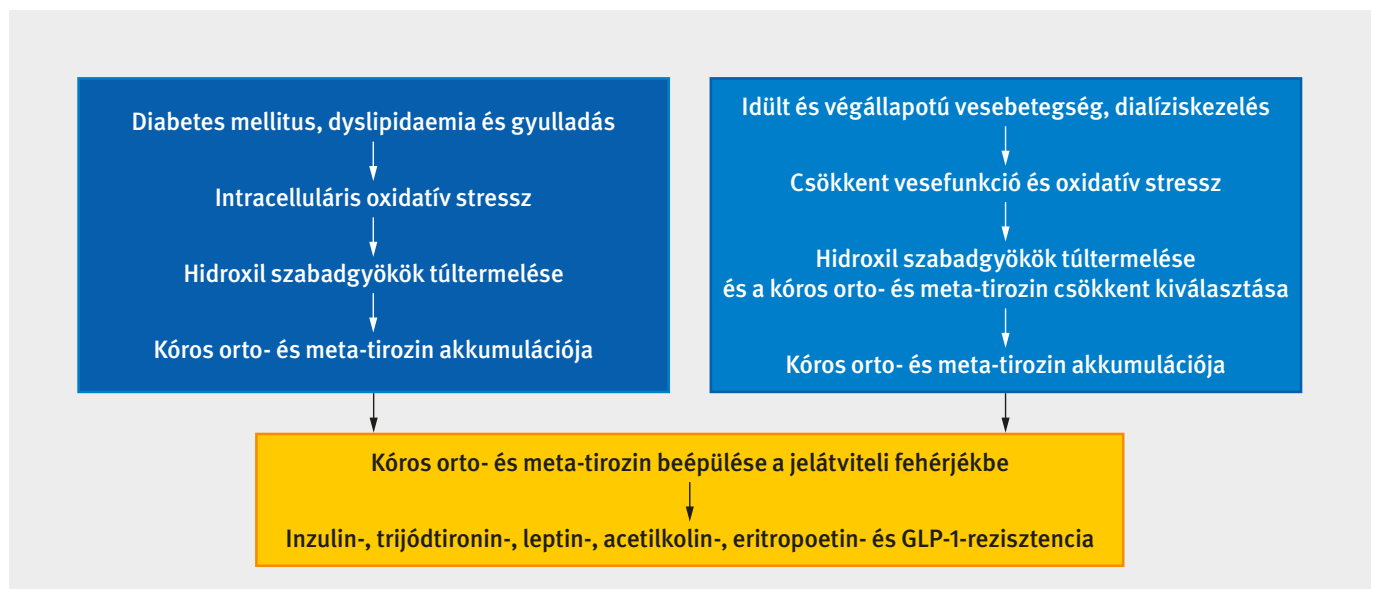
Nincs adatunk arról, hogy az antioxidáns kezelés hogyan hat az acetilkolin- és a trijód-tironinrezisztenciára, de saját, sejtmodellen nyert eredményünk szerint a metformin nem csökkentette a nagy glükózkoncentráció által kiváltott trijód-tironinrezisztenciát.<sup>46</sup>

## KÖVETKEZTETÉSEK

A fehérjék poszttranszlációs módosítása megváltoztathatja és egyes esetekben károsíthatja funkciójukat. A mi megközelítésünk az, hogy hasonló hatással van a fehérjékre az, ha a kóros tirozinok túltermelése vagy csökkent eliminációja miatt azok a fehérjékben akkumulálódnak (2. ábra). A kóros tirozinok fehérjékben való felszaporodása kifejezett sejthatással bír, ha a jelátvivő fehérjéket érinti, hiszen ez által a hatásuk felerősödik, és az átfedő jelátvitellel rendelkező hormonok esetében ez multihormonális rezisztenciához vezet (2. ábra). Ez az összefoglaló bemutatta az obezításban, diabéteszben, CKD-ban és szepszisben az ez irányú rendelkezésre álló adatokat, de feltételezhető, hogy más eredetű oxidatív stresszben is hasonló folyamatok játszódnak le.

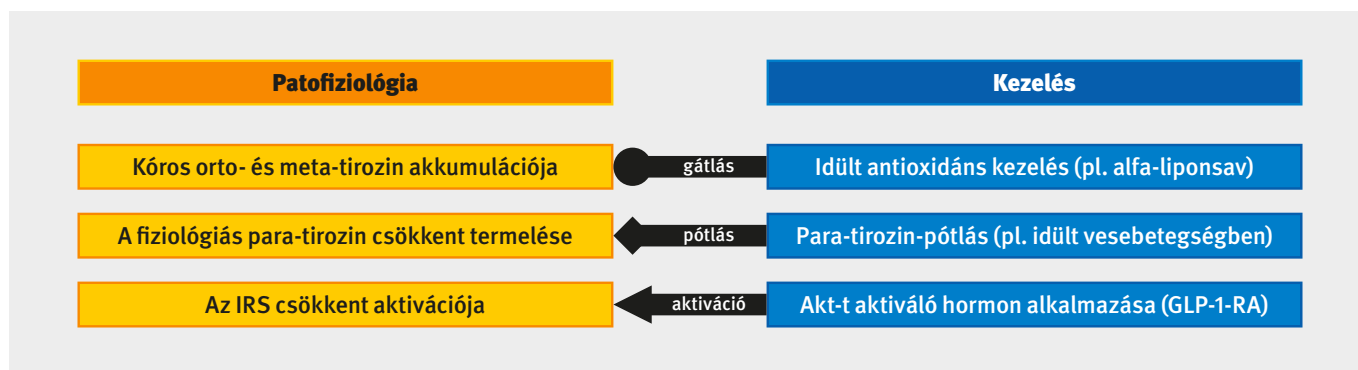
## TOVÁBBI PERSPEKTÍVÁK

A következtetéseimet elsősorban nem humán vizsgálatok eredményeire alapoztam, de az előzetes klinikai adatok terápiás következményeket is valószínűsítetek (3. ábra).



2. ábra. A multihormonális rezisztencia kifejlődésének mechanizmusa oxidatív stresszben





3. ábra. A patofiziológiai háttér farmakológiai befolyásolása idült multihormonális rezisztenciában

Antioxidánsok alkalmazása a klinikai rutinban vitatott, de az alfa-liponsavat használjuk a mindennapi gyakorlatban a diabéteszes neuropathia kezelésére. Ez a terápia hatékony, jelentős mellékhatások nincsenek, csak néha hipoglikémia fordul elő. Kedvező hormonérzékenyítő hatását már említettem, de randomizált, kontrollált klinikai tanulmányra van szükség ezzel kapcsolatban.

Az alacsony p-Tyr/m-Tyr+o-Tyr hányados esetén a p-Tyr pótlása kedvező lehet, pl. idült vesebetegségben, károsodott vesefunkciójú betegek esetében (3. ábra). Ez a p-Tyr-szupplementáció kompetitív módon csökkentheti az m-Tyr és az o-Tyr toxikus hatását a fehérjetranszláció szintjén, ami humán vizsgálatokban is bizonyítandó.

A glükagonszerű peptid-1 receptoragonisták (GLP-1-RA-k) interakcióba lépnek intracellulárisan az inzulin, a leptin, a trijódttironin, az acetilkolin és az eritropoetin jelátvitelével, mégpedig az IRS utáni lépésekben az Akt szintjén és megterthatják hatásosságukat, megkerülve a kritikus IRS-tirozinfoszforilációt. Így a GLP-1-RA-kat

farmakológiai dózisban alkalmazva áttörési jelenséget hozhatunk létre anélkül, hogy az inzulin testsúlynövekvő, az eritropoetin vörösvértestszám-emelő, a trijódttironin szívfrekvencia-növelő hatása létrejönne. Az is ismert, hogy nagy randomizált, kontrollált vizsgálatokban, 2-es típusú cukorbetegségben a GLP-1-RA-k csökkentették a kardiovaszkuláris kockázatot.<sup>58,59,60,61,62</sup>

Ugyanakkor egy metaanalízis szerint a GLP-1-RA-k kardiovaszkuláris kockázatcsökkentő hatása 9–16% közötti,<sup>63</sup> ami azt valószínűsíti, hogy monoterápiában nem elég hatékonyak, ezért egy hármas antioxidáns, p-Tyr-szupplementációs, GLP-1-RA kezelési kombináció talán kedvezőbb lehet (3. ábra).

## I KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani *Andor József* professzornak a nyelvi és stilisztikai segítségéért és *Bodor Enikőnek* a technikai segítségért.

## IRODALOMJEGYZÉK

- Mastrototaro L, Roden M: Insulin resistance and insulin sensitizing agents. *Metabolism* 2021; 125: 154892. doi:10.1016/j.metabol.2021.154892
- Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, et al.: Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol* 2019; 70: 809-824. doi:10.26402/jpp.2019.6.01
- Moon MJ, Kim HY, Park S, et al.: Insulin contributes to fine-tuning of the pancreatic beta-cell response to glucagon-like peptide-1. *Mol Cells* 2011; 32: 389-395. doi:10.1007/s10059-011-0157-9
- Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, et al.: Obesity and leptin resistance: Distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 643-651. doi:10.1016/j.tem.2010.08.002

5. Alam MS, Czajkowsky DM: SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine Growth Factor Rev* 2022; 63: 44-57. doi:10.1016/j.cytogfr.2021.11.001
6. Lightfoot YL, Blanco LP, Kaplan MJ: Metabolic abnormalities and oxidative stress in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 442-449. doi:10.1097/BOR.0000000000000413
7. Mantzaris K, Tsolaki V, Zakyntinos E: Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis and potential therapies. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 5985209. doi:10.1155/2017/5985209
8. Mehta NN, McGillicuddy FC, Anderson PD, et al.: Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes* 2010; 59: 172-181. doi:10.2337/db09-0367
9. Carlson GL: Hunterian Lecture: Insulin resistance in human sepsis: Implications for the nutritional and metabolic care of the critically ill surgical patient. *Ann R Coll Surg Engl* 2004; 86: 75-81. doi:10.1308/0035588404322827428
10. Sattiel AR: Insulin signaling in health and disease. *J Clin Invest* 2021; 131: e142241. doi:10.1172/JCI142241
11. Lin Y, Sun Z: Thyroid hormone potentiates insulin signaling and attenuates hyperglycemia and insulin resistance in a mouse model of type 2 diabetes. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 597-610. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01056.x
12. Frühbeck G: Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006; 393(Pt 1): 7-20. doi:10.1042/BJ20051578.
13. Evans MC, Lord RA, Anderson GM: Multiple leptin signalling pathways in the control of metabolism and fertility: A means to different ends? *Int J Mol Sci* 2021; 22: 9210. doi:10.3390/ijms22179210
14. Münzberg H, Morrison CD: Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015; 64: 13-23. doi:10.1016/j.metabol.2014.09.010.
15. Cui H, López M, Rahmouni K: The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 338-351. doi:10.1038/nrendo.2016.222
16. Zecchin HG, Priviero FBM, Souza CT, et al.: Defective insulin and acetylcholine induction of endothelial cell-nitric oxide synthase through insulin receptor substrate/Akt signaling pathway in aorta of obese rats. *Diabetes* 2007; 56: 1014-1024. doi:10.2337/db05-1147
17. Watowich SS: The Erythropoietin Receptor: Molecular structure and hematopoietic signaling pathways. *J Invest Med* 2011; 59: 1067-1072. doi:10.2310/JIM.0b013e31820fb28c
18. Pan Y, Yang XH, Guo LL, et al.: Erythropoietin reduces insulin resistance via regulation of its receptor-mediated signaling pathways in db/db mice skeletal muscle. *Int J Biol Sci* 2017; 13: 1329-1340. doi:10.7150/ijbs.19752
19. Holz GG, Chepurny OG: Diabetes outfoxed by GLP-1? *Sci STKE* 2005; 2005: pe2. doi:10.1126/stke.2682005pe2.
20. Wang W, Xu S, Yin M, et al.: Essential roles of Gab1 tyrosine phosphorylation in growth factor-mediated signaling and angiogenesis. *Int J Cardiol* 2015; 181: 180-184. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.148
21. Mohás-Cseh J, Molnár GA, Pap M, et al.: Incorporation of oxidized phenylalanine derivatives into insulin signaling relevant proteins may link oxidative stress to signaling conditions underlying chronic insulin resistance. *Biomedicines* 2022; 10: 975. doi:10.3390/biomedicines10050975
22. Forman HJ: Redox signaling: An evolution from free radicals to aging. *Free Radic Biol Med* 2016; 97: 398-407. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.003
23. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-820. doi:10.1038/414813a
24. Onyango AN: Cellular stresses and stress responses in the pathogenesis of insulin resistance. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 4321714. doi:10.1155/2018/4321714
25. Yarbeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, et al.: Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 8609213. doi:10.1155/2020/8609213
26. Jermendy GY: Vascular memory: Can we broaden the concept of the metabolic memory? *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 44. doi:10.1186/1475-2840-11-44
27. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, et al.: The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 222-234. doi:10.2337/diab.34.3.222
28. Weng J, Li Y, Xu W, et al.: Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371: 1753-1760. doi:10.1016/S0140-6736(08)60762-X
29. Højberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, et al.: Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 199-207. doi:10.1007/s00125-008-1195-5
30. Thomas KM, Nikoienjad A, Bray R, et al.: Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves Beta-cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 388-396. doi:10.1210/clinem/dgaa863.
31. Hawkins CL, Davies MJ: Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J Biol Chem* 2019; 294: 19683-19708. doi:10.1074/jbc.REV119.006217
32. Molnár GA, Wagner Z, Markó L, et al.: Urinary ortho-tyrosine excretion in diabetes mellitus and renal failure: Evidence for hydroxyl radical production. *Kidney Int* 2005; 68: 2281-2287. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00687.x
33. Szijártó IA, Molnár GA, Mikolás E, et al.: Elevated vascular level of ortho-tyrosine contributes to the impairment of insulin-induced arterial relaxation. *Horm Metab Res* 2014; 46: 749-752. doi:10.1055/s-0034-1387701
34. Sélley E, Kun Sz Kürthy, M, et al.: Para-tyrosine supplementation improves insulin- and liraglutide-induced vasorelaxation in cholesterol-fed rats. *Protein Pept Lett* 2015; 22: 736-742. doi:10.2174/0929866522666150610093039
35. Szélig L, Kun Sz, Woth G, et al.: Time courses of changes of para-, meta-, and ortho-tyrosine in septic patients: A pilot study. *Redox Rep* 2016; 21: 180-189. doi:10.1179/1351000215Y.0000000028
36. Kun SZ, Mikolás E, Molnár GA, et al.: Association of plasma orthotyrosine/para-tyrosine ratio with responsiveness of erythropoiesis-stimulating agent in dialyzed patients. *Redox Rep* 2014; 19: 190-198. doi:10.1179/1351000214Y.0000000090
37. Kopple JD: Phenylalanine and tyrosine metabolism in chronic kidney failure. *J Nutr* 2007; 137(Suppl. S1): 1586S-1590S; discussion 1597S-1598S. doi:10.1093/jn/137.6.1586S
38. Rodgers KJ, Wang H, Fu S, et al.: Biosynthetic incorporation of oxidized amino acids into proteins and their cellular proteolysis. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 766-775. doi:10.1016/s0891-5849(02)00768-2
39. Ozawa K, Headlam MJ, Mouradov D, et al.: Translational incorporation of L-3,4-dihydroxyphenylalanine into proteins. *FEBS J* 2005; 272: 3162-3171. doi:10.1111/j.1742-4658.2005.04735.x
40. Wang Z, Matthews H: Translational incorporation of modified phenylalanines and tyrosines during cell-free protein synthesis. *RSC Adv* 2020; 10: 11013-11023. doi:10.1039/d0ra00655f
41. Zer H, Mizrahi H, Malchenko N, et al.: The Phytotoxicity of meta-tyrosine is associated with altered phenylalanine metabolism and misincorporation of this non-proteinogenic Phe-analog to the Plant's Proteome. *Front Plant Sci* 2020; 11: 140. doi:10.3389/fpls.2020.00140

42. Mikolás E, Kun Sz Laczy, B, et al.: Incorporation of ortho- and meta-tyrosine into cellular proteins leads to erythropoietin-resistance in an erythroid cell line. *Kidney Blood Press Res* 2013; 38: 217-225. doi:10.1159/000355770
43. Houstis N, Rosen ED, Lander ES: Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440: 944-948. doi:10.1038/nature04634
44. Kun SZ, Molnár GA, Sélley E, et al.: Insulin therapy of nondiabetic septic patients is predicted by para-tyrosine/phenylalanine ratio and by hydroxyl radical-derived products of phenylalanine. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 839748. doi:10.1155/2015/839748
45. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, et al.: Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr* 2011; 106: 383-389. doi:10.1017/S0007114511000316
46. Kertész M, Kun Sz, Sélley, E, et al.: A breakthrough-like effect of metformin reduces peripheral resistance to triiodothyronine in euthyroid, non-insulin-resistant, type 2 diabetic patients. *Endocr Connect* 2021; 10: 782-788. doi:10.1530/EC-21-0218
47. Szijártó IA, Molnár GA, Mikolás E, et al.: Increase in insulin-induced relaxation of consecutive arterial segments toward the periphery: Role of vascular oxidative state. *Free Radic Res* 2014; 48: 749-757. doi:10.3109/10715762.2014.904507
48. Molnár GA, Mikolás E, Szijártó IA, et al.: Tyrosine isomers and hormonal signaling: A possible role for the hydroxyl free radical in insulin resistance. *World J Diabetes* 2015; 6: 500-507. doi:10.4239/wjd.v6.i3.500
49. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, et al.: Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 794-800. doi:10.1093/ndt/gfl716
50. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, et al.: A clinical trial about a food supplement containing  $\alpha$ -Lipoic acid on oxidative stress markers in type 2 diabetic patients. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1802. doi:10.3390/ijms17111802
51. Capasso I, Esposito E, Maurea N, et al.: Combination of inositol and alpha lipoic acid in metabolic syndrome-affected women: A randomized placebo-controlled trial. *Trials* 2013; 14: 273. doi:10.1186/1745-6215-14-273
52. Zhang Y, Han P, Wu N, et al.: Amelioration of lipid abnormalities by  $\alpha$ -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1647-1653. doi:10.1038/oby.2011.121
53. García-Martínez BI, Ruiz-Ramos M, Pedraza-Chaverri J, et al.: Influence of age and dose on the effect of resveratrol for glycemic control in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Molecules* 2022; 27: 5232. doi:10.3390/molecules27165232
54. Hamid DZA, Nienaa YA, Mostafa TM: Alpha-lipoic acid improved anemia, erythropoietin resistance, maintained glycemic control, and reduced cardiovascular risk in diabetic patients on hemodialysis: A multi-center prospective randomized controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26: 2313-2329. doi:10.26355/eurrev\_202204\_28461
55. D'Arrigo G, Baggetta R, Tripepi G, et al.: Effects of vitamin E-coated vs. conventional membranes in chronic hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Blood Purif* 2017; 43: 101-122. doi:10.1159/000453444
56. Lyu X, Yan K, Wang X, et al.: A novel anti-obesity mechanism for liraglutide by improving adipose tissue leptin resistance in high-fat diet-fed obese mice. *Endocr J* 2022; 69: 1233-1244. doi:10.1507/endocrj.EJ21-0802
57. Ge Z, Zhang P, Hong T, et al.: Erythropoietin alleviates hepatic insulin resistance via PPAR $\gamma$ -dependent AKT activation. *Sci Rep* 2015; 5: 17878. doi:10.1038/srep17878
58. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
59. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
60. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X
61. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
62. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark, M, et al.: Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118
63. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al.: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776-785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9