

# Utjecaj glikanskog statusa na težinu motoričkih i nemotoričkih simptoma u bolesnika sa Parkinsonovom bolesti

---

**Tomas, Franciska**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:780056>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Franciska Tomas**

**UTJECAJ GLIKANSKOG STATUSA NA**  
**TEŽINU MOTORIČKIH I**  
**NEMOTORIČKIH SIMPTOMA U**  
**BOLESNIKA S PARKINSONOVOM**  
**BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Franciska Tomas**

**UTJECAJ GLIKANSKOG STATUSA NA**  
**TEŽINU MOTORIČKIH I**  
**NEMOTORIČKIH SIMPTOMA U**  
**BOLESNIKA S PARKINSONOVOM**  
**BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Diplomski rad je ostvaren na Klinici za neurologiju Medicinskog fakulteta Osijek, u sastavu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor: doc. dr. sc. Svetlana Tomić, prim. dr. med.

Diplomski rad ima 26 listova, 7 tablica i 1 sliku.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Svetlani Tomić, prim. dr. med. na statističkoj obradi podataka i pomoći u pisanju ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojim najmilijima na podršci i strpljenju tijekom cijelog školovanja.*

*Rad posvećujem svome djedu Tomislavu.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Parkinsonova bolest .....	1
1.2. Etiologija .....	1
1.3. Patogeneza .....	2
1.4. Klinička slika .....	2
1.5. Dijagnoza .....	3
1.6. Liječenje .....	4
1.6.1. Liječenje motoričkih simptoma .....	4
1.6.2. Liječenje nemotoričkih simptoma .....	5
1.7. Imunoglobulin G .....	5
1.7.1. IgG glikoforme i njihova upalna svojstva .....	6
1.7.2. Zreli glikan (G0) .....	6
1.7.3. Glikan mladosti (G2) .....	7
1.7.4. Glikan zdravlja (GS) .....	7
2. CILJEVI .....	8
3. ISPITANICI I METODE .....	9
3.1. Ustroj studije .....	9
3.2. Ispitanici .....	9
3.3. Metode .....	9
3.4. Statističke metode .....	10
4. REZULTATI .....	11
5. RASPRAVA .....	17
6. ZAKLJUČCI .....	20
7. SAŽETAK .....	21
8. SUMMARY .....	22

9. LITERATURA..... 23

10. ŽIVOTOPIS ..... 30

## **POPIS KRATICA**

COMT – katehol-O-metiltransferaza (prema engl. catechol-O-methyltransferase)

DA – dopamin

GABA – gama-aminomaslačna kiselina (prema engl. *gamma-aminobutyric acid*)

GBA – beta-glukocerebrozidaza

GlcNAc – N-acetilglukozamin (prema engl. *N-Acetylglucosamine*)

IgG – imunoglobulin G

LEDD – dnevna ekvivalentna doza levodope (prema engl. *levodopa equivalent daily dose*)

MAO B – monoaminooksidaza B

MBL – lektin koji veže manozu (prema engl. *manose binding lectin*)

MDS-UPDRS – *Movement Disorders Society*-skala za procjenu motoričkih simptoma (prema engl. *Movement Disorders Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*)

MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

NMSS – skala za procjenu nemotoričkih simptoma (prema engl. *Non-Motor Symptoms Scale*)

PB – Parkinsonova bolest

PEG – polietilen glikol

SNpc – kompaktni dio supstancije nigre (prema lat. *substantia nigra pars compacta*)



## 1. UVOD

### 1.1. Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest (PB) druga je najčešća neurodegenerativna bolest u starijoj populaciji s većom prevalencijom kod muškaraca. Pogađa približno od 1,5 do 2,0 % starije populacije iznad 60 godina i 4 % starijih od 80 godina neovisno o rasi i društvenoj klasi. Neurodegeneracija zahvaća brojne strukture centralnog i perifernog živčanog sustava, a bolest se dijagnosticira na temelju motoričkih simptoma koji nastaju kao posljedica degeneracije supstancije nigre i pada razine dopamina (1).

### 1.2. Etiologija

Parkinsonova bolest je multifaktorijalna bolest pri čemu i genetski i okolišni čimbenici igraju ulogu. Dob je najveći čimbenik rizika i incidencija bolesti raste s dobi, s prosječnom dobi početka bolesti od 60 godina (2). Osim toga, postoje međukulturalne varijacije s većom prevalencijom bolesti u Europi te Sjevernoj i Južnoj Americi, u usporedbi s azijskim, arapskim i afričkim zemljama (3). Neki etiološki čimbenici poput pušenja i upotrebe kofeina smanjuju rizik od oboljenja. Smatra se da aktivacija nikotinskih acetilkolinških receptora na dopaminergičkim neuronima (nikotinom ili selektivnim agonistima) ima neuroprotektivno djelovanje u eksperimentalnim modelima (4, 5). Kofein je antagonist adenozičkih  $A_{2A}$  receptora za koje se smatra da su protektivni u PB-u (6), a zabilježen je 25 % manji rizik od oboljenja kod konzumacije kofeina (7). Bolest može biti uzrokovana i okolišnim toksinima poput pesticida, herbicida i teških metala. Poznato je da 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) dovodi do nigrostriatalne degeneracije metabolizacijom u neurotoksin koji selektivno uništava dopaminergičke stanice u supstanciji nigri (8). Genetika igra ulogu u 10 – 15 % slučajeva (PB je generalno idiopatski poremećaj), a oko 5 % slučajeva se nasljeđuje po Mendelovom principu nasljeđivanja (9). Do danas je otkriveno 23 gena za koje se smatra da su povezani s PB-om i nasljeđuju se autosomno dominantno ili autosomno recesivno. Heterozigotna mutacija na GBA genu poznata je kao najučestaliji uzrok genske forme PB-a (10).

### 1.3. Patogeneza

Makroskopski najizraženija morfološka promjena na mozgu bolesnika s PB-om je gubitak pigmentacije u kompaktnom dijelu supstancije nigre (SNpc, prema lat. *substancija nigra pars compacta*). Gubitak pigmentacije proporcionalan je gubitku dopaminskih neurona u SNpc-u te rezultira denervacijom nigrostrijatalnih puteva i smanjenjem razine dopamina u strijatumu koja je odgovorna za primarne motoričke simptome bolesti (11). Procjenjuje se da je u vrijeme postavljanja dijagnoze do 60 % dopaminergičkih neurona već izgubljeno (12). U manjoj mjeri zahvaćeni su hipotalamus, olfaktorni bulbus i druge subkortikalne jezgre: *nucleus raphe medianus*, *locus coeruleus*, *nucleus basalis*, *nucleus dorsalis nervi vagi* i *nucleus pedunculopontinus* (13). Zahvaćeni su i nedopaminski neurotransmiterski sustavi poput kolinergičkog, glutaminergičkog, GABA-nergičkog, adenozinergičkog, serotoninergičkog, noradrenergičkog i histaminergičkog (14). Smatra se kako degeneracija u tim sustavima doprinosi pojavi nekih nemotoričkih simptoma koji ne reagiraju dobro na zamjensku dopaminsku terapiju (15). Histopatološko obilježje PB-a je prisutnost abnormalnih citoplazmatskih depozita koji su imunoreaktivni na  $\alpha$ -sinuklein i nazivaju se Lewyjevim tjelešcima (16). Lewyjeva tjelešca su netopivi, okrugli, intraneuralni, eozinofilni konglomerati koji su izgrađeni od 90 proteina, a glavne komponente su mu  $\alpha$ -sinuklein i ubikvitin (17). U PB-u  $\alpha$ -sinuklein adaptira amiloidu sličnu strukturu koja je sklona agregaciji. Podlogom konformacijskih promjena koje dovode do abnormalne agregacije smatraju se serinska 129 fosforilacija, ubikvitinacija i C-terminalno skraćivanje (18). Međuprodukti ovog procesa agregacije su toksični oligomerni i protofibrilarni oblici koji oštećuju mitohondrijske, lizosomske i proteosomalne funkcije, biološke membrane i citoskelet te mijenjaju sinaptičku funkciju i dovode do degeneracije neurona. Fosforilirani  $\alpha$ -sinukleini pronađeni su i u leđnoj moždini, cervikalnim i torakalnim simpatičkim ganglijima, retini, uterusu, mokraćnom mjehuru, koži te kardiovaskularnom i gastrointestinalnom sustavu, što ukazuje na veliku uključenost perifernog živčanog sustava i postavlja pitanje podrijetla  $\alpha$ -sinukleina. Drugi mehanizmi koji su uključeni u patologiju bolesti, ali nisu još u potpunosti razjašnjeni su abnormalni klirens proteina, mitohondrijska disfunkcija, poremećaj funkcije ubikvitinsko-proteosomskog sustava i neuroinflamacija (19).

### 1.4. Klinička slika

Kliničku sliku čine motorički i nemotorički simptomi. Najčešći motorički simptomi su bradikinezija, rigidnost, tremor i gubitak posturalnih refleksa. Bradikinezija je najkarakterističniji primarni motorički simptom PB-a, a definirana je usporenim pokretima,

smanjenjem amplitude pokreta i poteškoćama s izvođenjem finih motoričkih radnji. Pacijenti imaju problema sa izvođenjem simultanih radnji, a često dolazi i do problema s gutanjem, hipomimije i smanjene frekvencije treptanja (20). Rigidnost je drugi najčešći primarni motorički simptom i opisuje se ukočenošću i nefleksibilnošću udova, trupa i vrata. Kod rigidnosti dolazi do ograničenja u opsegu pokreta kao posljedica ukočenosti i nedostatka relaksacije mišića (21). Bolnost u ramenima je tipičan simptom koji nastaje kao posljedica rigidnosti i često se krivo dijagnosticira (22). Tremor je nevoljna ritmička kontrakcija antagonističkih mišićnih skupina koja primarno zahvaća ekstremitete, ali se može proširiti i na usta, bradu i čeljust. Tremor u mirovanju se obično može smanjiti fizičkom aktivnošću ili spavanjem. Poremećaji balansa koji nastaju kao rezultat gubitka posturalnih refleksa obično se javljaju u uznapredovaloj fazi bolesti i najčešći su uzrok padova i fraktura kukova kod pacijenata s PB-om (23). S obzirom na vremenski tijek pojave simptoma, PB možemo podijeliti na predklinički, prodromalni i klinički stadij. Prodromalni stadij karakterizira izostanak motoričkih i pojava nekih nemotoričkih simptoma, a može se javiti i više od 10 godina prije pojave prvih motoričkih simptoma (21). Kada neuropatološka progresija rezultira gubitkom otprilike polovice stanica u kaudalnoj supstanciji nigri, javljaju se motorički simptomi (24) i započinje klinički stadij bolesti. Manjak biomarkera koji bi pomogli u postavljanju rane dijagnoze najčešće dovodi do dugogodišnje neurodegeneracije i dijagnoze bolesti tek nakon pojave prvih motoričkih simptoma što naglašava važnost ranog prepoznavanja prodromalnih simptoma u dijagnozi bolesti. Prodromalni nemotorički simptomi uključuju poremećaje ponašanja REM faze spavanja, poremećaje bulbomotorike, hiposmiju, konstipaciju, depresiju i anksioznost (21). Ovi simptomi nisu specifični za PB, ali kada se istovremeno pojave povećava se rizik za dijagnozu, posebice pojava poremećaja ponašanja REM faze spavanja (25). Ortostatska hipotenzija, urinarni simptomi, diskinezije, halucinacije i demencija se uglavnom javljaju u prijelaznoj ili uznapredovaloj fazi bolesti (21).

### **1.5. Dijagnoza**

Dijagnoza se primarno temelji na fizikalnom pregledu i povijesti bolesti koja uključuje motoričke i nemotoričke simptome kao i obiteljsku anamnezu (25). Dijagnoza se postavlja kada bolesnik ima simptome bradikinezije u kombinaciji s tremorom u mirovanju i/ili rigidnošću. Također, trebaju biti zadovoljena najmanje dva od četiriju potpornih kriterija: tremor u mirovanju, dramatično poboljšanje na levodopu, prisutnost diskinezija izazvanih levodopom i prisutnost ili gubitka njuha ili denervacije simpatičkog sustava srca na scintigrafiji srca pomoću jod-123-meta-jodobenzilguanidina (slikovna pretraga kojom se procjenjuje unos noradrenalina

u srce koji ovisi o intaktnoj postganglijskoj simpatičkoj funkciji neurona koja je smanjena kod PB-a) (26). Diskinezije su nevoljni plesni koreoatetoidni pokreti koji se javljaju u sklopu motoričkih komplikacija i fluktuacija terapije kao nuspojava na terapiju levodopom i to obično godinama nakon što su lijekovi za PB uvedeni (27). Radioizotopna pretraga DaT SPECT identificira presinaptičku dopaminsku neuralnu disfunkciju i vrlo je precizna (od 98 % do 100 %-tna osjetljivost i specifičnost) u otkrivanju gubitka nigrostrijatalnih stanica, ali ne može razlikovati PB od drugih parkinsonizama (npr. multipla sustavna atrofija, progresivna supranuklearna paraliza, kortikobazalna degeneracija, demencija s Lewyjevim tjelešcima) (28). Magnetska rezonancija obično nije od pomoći za dijagnosticiranje PB-a, ali specifični nalazi također mogu poslužiti u diferencijalnoj dijagnozi (29). Sigurna dijagnoza ne može se postaviti za života jer zahtijeva patohistološku procjenu uz identifikaciju Lewyjevih tjelešaca koji sadrže  $\alpha$ -sinuklein (30).

## **1.6. Liječenje**

### **1.6.1. Liječenje motoričkih simptoma**

Farmakološko liječenje motoričkih simptoma bazira se na nadoknadi dopamina bilo prekursorom u obliku levodope ili dopaminskih agonista te lijekovima koji povećavaju dostupnost i poluvijek trajanja dopamina (monoaminoooksidaza B (MAO B) inhibitori, katehol-O-metiltransferaza (COMT) inhibitori, prema engl. catechol-O-methyltransferase) ili na neki drugi način utječu na razinu dopamina (amantadin). Antikolinergici se zbog kognitivnih nuspojava ne koriste kod starije populacije, zbog čega se primarno koriste za liječenje PB-a kod mlađih osoba koje imaju tremor kao dominantni simptom (31). Fizioterapija, radna terapija i govorna terapija (za govor i gutanje) mogu pomoći u poboljšanju i održavanju motoričkih simptoma, ravnoteže i hoda te pružiti strategije za rješavanje hipofonije i disfagije (31, 32). Bolest se u procesu liječenja dijeli na ranu i uznapređovalu fazu. Dok se liječenje rane faze bazira na primjeni i kombinaciji lijekova, u uznapređovalu se fazu uvode specifični oblici liječenja: levodopa/karbidopa i levodopa/karbidopa/entekapon intestinalni gel za primjenu putem polietilen glikola (PEG), apomorfinski pen i apomorfinska pumpa za supkutanu primjenu te kirurško liječenje primjenom duboke mozgovne stimulacije. Osim ovih metoda, koristi se još i fokusirani ultrazvuk za leziju talamusa kod tremor dominantnih formi bolesti. Duboka mozgovna stimulacija i fokusirani ultrazvuk mogu smanjiti tremor koji je otporan na lijekove (31, 33).

### 1.6.2. Liječenje nemotoričkih simptoma

Simptomatsko liječenje nemotoričkih simptoma slično je liječenju opće populacije. *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) preporuča rivastigmin kao klinički koristan lijek, a donepezil i galantamin kao potencijalno učinkovite lijekove u liječenju demencije kod PB-a (34). U liječenju depresije mogu biti korisni inhibitori ponovne pohrane serotonina, inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, triciklički antidepresivi i pramipeksol (34) te nefarmakološki pristupi kao što su kognitivno-bihevioralna terapija i ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija. Ne postoje randomizirana klinička ispitivanja za liječenje anksioznosti kod PB-a pa se pristup liječenju obično temelji na općim smjernicama. Liječenje psihoze trebalo bi započeti ukidanjem lijekova koji joj potencijalno doprinose, kao što su antikolinergici, amantadin, agonisti dopamina, MAO-B inhibitori i ponekad levodopa (34). Ako je potrebno liječenje, preporučuju se pimavanserin, klopazapin i kvetiapin, a ostale antipsihotike treba izbjegavati zbog rizika od nuspojava uključujući pogoršanje parkinsonizma i smrt (34 – 36). Sve antipsihotike treba primjenjivati s oprezom kod osoba s demencijom. Nesanica, umor i pospanost tijekom dana česti su nemotorički simptomi i mogu biti onesposobljujući (33, 36). Pristupi nesanicama su oni koji se koriste za opću gerijatrijsku populaciju. RBD liječi se melatoninom kao lijekom prve linije i klonazepamom ako je potrebno (38). Fludrokortizon, midodrin i droksidopa mogu biti korisni kod ortostatske hipotenzije (34). Probiotici i prebiotička vlakna, makrogol i lubiproston imaju ograničene dokaze za liječenje opstipacije kod PB-a, zbog čega se često koriste razni prokinetici i laksativi (39). Sildenafil je koristan za liječenje seksualne disfunkcije. Za liječenje sijaloreje najučinkovitije su injekcije botulinum toksina, ali se koriste i glikopiroilat i sublingvalni atropin (34, 40). Odabir optimalne terapije za nemotoričke simptome ovisi o ravnoteži učinkovitosti i nuspojava (24). Antikolinergici mogu poboljšati urinarnu disfunkciju ili sijaloreju, ali doprinose konfuziji i halucinacijama osobito kod osoba s kognitivnim oštećenjem. Slično tome, benzodiazepini mogu pomoći kod problema sa spavanjem ili tjeskobe, ali mogu pogoršati kognitivnu funkciju. Trenutno nema farmakološke terapije koja sprječava ili odgađa progresiju PB-a (24).

### 1.7. Imunoglobulin G

Imunoglobulini (IgG) su skupina glikoproteina uključenih u urođenu i stečenu imunost i čine približno 20 % svih proteina plazme među kojima je IgG najzastupljeniji (41). IgG ima sposobnost ispoljavanja protuupalnih i proupalnih odgovora, a to svojstvo moduliraju dva N-glikana koja se vežu za N-glikozilacijsko mjesto (Asn297) u CH2-84.4 domeni oba teška lanca

Fc regije (ovo mjesto glikozilacije vrijedi za sve IgG podklase (IgG1-4)) (42). Ova dva IgG-Fc N-glikana kontroliraju upalna svojstva IgG-a mijenjajući konformaciju Fc fragmenta i afinitet za broj receptora i lektina, npr. Fc $\gamma$ -receptora IIIa (Fc $\gamma$ RIIIa) i lektina koji veže manozu (MBL), a oba su uključena u inicijaciji upale (43 – 45). Čak i najmanje promjene u sustavu glikana mogu doprinijeti patogenezi bolesti mijenjajući proupalna ili protuupalna svojstva ovog protutijela (46). Postoji više od 30 IgG glikoformi identificiranih u ljudskom serumu (47). Mikroheterogenost N-glikana proizlazi iz prisutnosti ili odsutnosti nereducirajuće terminalne fukoze, galaktoze, ostataka sijalinske kiseline ili N-acetilglukozamina (GlcNAc, prema engl. *N-Acetylglucosamine*). Profili glikozilacije IgG-Fc regije ovise i o brojnim okolišnim, epigenetskim i genetskim čimbenicima, dobi, spolu i patološkim stanjima te mogu biti promijenjeni zbog pojave i progresije mnogih upalnih bolesti (41, 48). IgG bez Fc N-glikana ima zatvorenu konformaciju koja može spriječiti vezanje receptora (44). S druge strane, IgG prepoznaje antigene putem Fab regija koje povremeno iskazuju N-glikane zbog čega glikozilacija Fab regije može utjecati na vezanje antigena ovisno o položaju glikana (41). Proučavanje ovih glikana ima biološki važnu ulogu u smislu doprinosa IgG-a upalnom procesu i patogenezi PB-a. Prvo istraživanje IgG glikana u sklopu PB-a provedeno 2017. godine, dokazalo je različite glikanske profile pacijenata oboljelih u odnosu na kontrolnu skupinu, a promjene su upućivale na povišeni proupalni potencijal (43).

### **1.7.1. IgG glikoforme i njihova upalna svojstva**

CH2-84.4-vezani glikan može se općenito klasificirati kao G0, G1 ili G2. G0 glikani nemaju galaktoznih ostataka, G1 glikani su monogalaktozilirani, a G2 glikani završavaju s dva ostatka galaktoze. CH2-84.4 glikani također mogu biti sijalinizirani ili fukozilirani što protutijelima može dati protuupalna svojstva jer te modifikacije smanjuju afinitet IgG-a za Fc $\gamma$ RIII i dopuštaju interakciju s endogenim lektinima na stanicama koje prezentiraju antigen (42). Proupalni glikani povezani su s povećanim rizikom kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih te metaboličkih i autoimunih bolesti (49).

### **1.7.2. Zreli glikan (G0)**

Zreli glikan ili *Glycan Mature* je indeks koji opisuje strukture IgG N-glikana koje završavaju s GlcNAc i stoga nemaju ostatke galaktoze. G0 glikani imaju veći afinitet za Fc $\gamma$ RIII i uglavnom se smatraju proupalnim. Niska razina galaktozilacije, a time i povećan ili visok omjer agalaktoziliranih (G0) struktura u cijelom IgG glikomu obilježje je starenja (1) kao i mnogih drugih bolesti i stanja uključujući autoimune i upalne bolesti, karcinome, kardiometabolički sindrom i druge (29).

### 1.7.3. Glikan mladosti (G2)

Glikan mladosti ili *Glycan Youth* opisuje podskup struktura koje su digalaktozilirane, što znači da završavaju s dva ostatka galaktoze. Ove glikanske strukture uočene su u velikim količinama kod mladih i zdravih osoba (1) i smatra se da djeluju protuupalno. Važno je napomenuti da će mnogi digalaktozilirani glikani također imati druga strukturna obilježja, kao što je prisutnost ili odsutnost sijalinske kiseline ili raspolovljenja GlcNAc koji mogu modificirati krajnji učinak takvih galaktoziliranih struktura na imunološki sustav. Postoje neke bolesti kod kojih je zabilježeno povećanje galaktozilacije u usporedbi sa zdravim kontrolama. Jedan primjer je Parkinsonova bolest kod koje su neutralni agalaktozilirani (G0) glikani smanjeni, dok su neutralni (bez sadržaja sijalinske kiseline) monogalaktozilirani (G1) i digalaktozilirani glikani (G2) povećani u usporedbi s kontrolnom skupinom (50).

### 1.7.4. Glikan zdravlja (GS)

Glikan zdravlja ili *Glycan Shield* opisuje strukture koje sadrže barem jednu galaktozu i dodatno su proširene s jednom ili više sijalinskih kiselina (S glikani). Sijalinizirani IgG N-glikani predstavljaju najsloženije strukture prisutne na IgG-u, a mogu se također karakterizirati drugim strukturnim značajkama kao što je raspolovljenje GlcNAc i/ili fukožilacija. Prisutni su kod mladih i zdravih osoba, a općenito se smatra da djeluju protuupalno. Smatra se da jedinice sijalinske kiseline imaju protuupalni učinak na imunološki sustav modulirajući afinitet interakcije između Fc $\gamma$  receptora i Fc regije IgG. Osim toga, postoje neki proturječni rezultati koji upućuju na moguću proupalnu funkciju sijaliniziranog N-glikana Fc regije IgG-a koja se odnosi na vezanje na C1q komponentu komplemента i citotoksičnost ovisnu o komplementu.

## 2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su:

- Ispitati povezanost različitih tipova glikana s demografskim parametrima (dob, spol, dužina trajanja bolesti) u bolesnika s Parkinsonovom bolesti
- Ispitati povezanost različitih tipova glikana s količinom dopaminergičke terapije u bolesnika s Parkinsonovom bolesti
- Ispitati povezanost različitih tipova glikana s težinom motoričkih simptoma u bolesnika s Parkinsonovom bolesti
- Ispitati povezanost različitih tipova glikana s težinom nemotoričkih simptoma u bolesnika s Parkinsonovom bolesti



### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao presječno istraživanje (51).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 30 bolesnika s dijagnozom idiopatske Parkinsonove bolesti koji se liječe i kontroliraju u Ambulanti za poremećaje pokrete i Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je provedeno od 1. lipnja do 31. srpnja 2023. godine. Nemotorički simptomi ispitali su se u obliku telefonske ankete te su kontakti pacijenata dobiveni iz registra ambulante. Iz medicinske dokumentacije ispitanika preuzeti su podatci o težini motoričkih simptoma sa zadnjeg neurološkog pregleda. Ispitanici su potpisali suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

#### 3.3. Metode

Demografski podatci ispitanika ispitali su se upitnikom koji je konstruiran za potrebe istraživanja. Upitnik je obuhvaćao pitanja o dobi, spolu, visini, težini, duljini trajanja bolesti, dopaminergičkoj terapiji, ostaloj terapiji, komorbiditetima i pušenju. Svakom ispitaniku uzeta je mala količina uzorka krvi za suhu kap u dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek za test glikanske dobi (*Glycan Age*). Analiza glikana vršila se u GenOs laboratoriju u Zagrebu. *GlycanAge* je patentirani test koji određuje biološku dob na temelju glikanskog sata koji je zapravo spoj utjecaja gena, starenja i životnog stila. Test uzima u obzir samo one glikanske strukture za koje je znanstveno dokazano da imaju značajnu povezanost sa dobi i dobno ovisnim zdravljem. Primjena multivarijabilnog polinomskog regresijskog modela rezultira izračunom biološke starosti temeljene na glikanu. Postoji više osnovnih podataka koji se koriste za izračun *GlycanAge-a* poput dobi, spola te geografskog i etničkog podrijetla. Također je važno napomenuti da se rezultat biološke dobi *GlycanAge-a* ne izračunava kombinacijom svih indeksa predstavljenih u izvješću, već je to zapravo zasebna mjera koja uzima u obzir samo strukture koje su najrelevantnije za staranje: G0, G2 i GS (50). Za potrebe ovog istraživanja analizirala su se tri tipa glikana: zreli glikan (G0), glikan zdravlja (GS) i glikan

mladosti (G2). Bolesnicima je izračunata dnevna ekvivalentna doza levodope (LEDD, prema engl. *Levodopa Equivalent Daily Dose*) korištenjem online kalkulatora za izračunavanje LEDD-a (52). Svakom bolesniku izračunat je i indeks tjelesne mase (BMI, prema engl. *body mass indeks*) (53). Za procjenu težine motoričkih simptoma koristila se *Movement Disorders Society Unified Parkinson Disease Rating Scale III* (MDS-UPDRS III.) (54). MDS-UPDRS III boduje zasebno svaki motorički simptom (tremor, bradikinezija, rigor, posturalna stabilnost, hod, mimika, govor). Što je veći zbroj, teža je klinička slika. Pomoću Hoehn&Yahr skale (55), bolesnici su se gradirali u stupnjeve težine bolesti. Ti podatci dobiveni su iz medicinske dokumentacije sa zadnje neurološke kontrole. Za testiranje nemotoričkih simptoma koristila se *Non-Motor Symptoms Scale* (NMSS) (56). Upitnik se sastoji od 30 pitanja pomoću kojih se evaluira težina i učestalost pojedinih nemotoričkih simptoma kroz devet segmenata: kardiovaskularni sustav, spavanje/umor, raspoloženje/spoznaja, vidni problemi / halucinacije, pažnja/memorija, gastrointestinalni trakt, urinarne tegobe, seksualna funkcija i razno. Što je veći zbroj, teže su izraženi nemotorički simptomi.

### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirane su Shapiro-Wilk testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Korelacije su testirane korištenjem Spearmanovog ili Pearsonovog test korelacije, ovisno o normalnosti raspodjele. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

#### 4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 30 ispitanika, od kojih je 24 ispitanika (80 %) muškog spola i 6 ispitanika (20 %) ženskog spola. Medijan dobi ispitanika je 62 (interkvartilnog raspona od 55 do 67.25 godina). Središnja vrijednost dužine trajanja bolesti iznosi 5 (interkvartilnog raspona od 2.75 do 8). Medijan glikanske dobi iznosi 62 (interkvartilnog raspona od 52.25-72) (Tablica 1).

Tablica 1. Medijan i interkvartilni rasponi za dob, duljinu trajanja bolesti, BMI, LEDD, NMSS, MDS-UPDRS III, G0, GS, G2 i glikansku dob

	Medijan (*IQR)
Dob	62 (55 - 67,25)
Duljina trajanja bolesti	5 (2,75 - 8)
<sup>†</sup> BMI	26,61 (24,44 - 30,15)
<sup>‡</sup> LEDD	400 (300 - 871,25)
<sup>§</sup> NMSS	46 (17,5 - 65,75)
<sup>  </sup> MDS-UPDRS III	10,5 (6 - 17,5)
<sup>¶</sup> G0	0,3215 (0,2705 - 0,3708)
<sup>**</sup> Gs	0,1275 (0,105 - 0,188)
<sup>††</sup> G2	0,157 (0,144 - 0,188)
Glikanska dob	62 (52,25 - 72)

\*IQR – interkvartilni raspon; <sup>†</sup>BMI – body mass index; <sup>‡</sup>LEDD – levodopa equivalent daily dose;

<sup>§</sup>NMSS – Non motor symptoms scale; <sup>||</sup>MDS-UPDRS III – Movement Disorder Society Unified Parkinson`s Disease Rating Scale part III; <sup>¶</sup>G0 – zreli glikan; <sup>\*\*</sup>Gs – glikan zdravlja; <sup>††</sup>G2 – glikan mladosti

Uočena je pozitivna korelacija zrelog glikana i duljine trajanja bolesti. Nije uočena korelacija između dobi, indeksa tjelesne mase, težine motoričkih i nemotoričkih simptoma te ovisnosti o dopaminergičkoj terapiji i zrelih glikana (Tablica 2).

Tablica 2. Korelacija dobi, duljine trajanja bolesti, BMI-a, LEDD-a, NMSS-a i MDS-UPDRS-a III s rezultatima G0 (Zreli glikan)

	*Rho	P
Dob	0,192	0,310
Duljina trajanja bolesti	<b>0,531</b>	<b>0,003</b>
†BMI	-0,321	0,083
‡LEDD	0,352	0,056
§NMSS	0,133	0,482
MDS-UPDRS III	-0,054	0,778

\*Rho – Spearman koeficijent korelacije; †BMI – body mass index; ‡LEDD – levodopa equivalent daily dose; §NMSS – Non motor symptoms scale; ||MDS-UPDRS III – Movement Disorder Society Unified Parkinson`s Disease Rating Scale part III

Uočena je negativna korelacija glikana mladosti s duljinom trajanja bolesti i količinom dopaminergičke terapije. Nije uočena korelacija između dobi, indeksa tjelesne mase, težine motoričkih i nemotoričkih simptoma i glikana mladosti (Tablica 3).

Tablica 3. Korelacija dobi, duljine trajanja bolesti, BMI-a, LEDD-a, NMSS-a i MDS-UPDRS-a III s rezultatima G2 (glikan mladosti)

	*Rho	P
Dob	-0,242	0,197
Duljina trajanja bolesti	<b>-0,531</b>	<b>0,003</b>
†BMI	0,321	0,084
‡LEDD	<b>-0,397</b>	<b>0,030</b>
§NMSS	-0,232	0,218
MDS-UPDRS III	0,103	0,587

\*Rho – Spearman koeficijent korelacije; †BMI – body mass index; ‡LEDD – levodopa equivalent daily dose; §NMSS – Non motor symptoms scale; ||MDS-UPDRS III – Movement Disorder Society Unified Parkinson`s Disease Rating Scale part III

Nije uočena korelacija između dobi, duljine trajanja bolesti, indeksa tjelesne mase, težine motoričkih i nemotoričkih simptoma te ovisnosti o količini dopaminergičke terapije i glikana zdravlja (Tablica 4).

Tablica 4. Korelacija dobi, duljine trajanja bolesti, BMI-a, LEDD-a, NMSS-a i MDS-UPDRS-a III s rezultatima Gs (Glikan zdravlja)

	*Rho	P
Dob	0,078	0,684
Duljina trajanja bolesti	-0,340	0,066
†BMI	0,274	0,143
‡LEDD	-0,096	0,613
§NMSS	0,131	0,490
MDS-UPDRS III	-0,070	0,712

\*Rho – Spearman koeficijent korelacije; †BMI – body mass index; ‡LEDD – levodopa equivalent daily dose; §NMSS – Non motor symptoms scale; ||MDS-UPDRS III – Movement Disorder Society Unified Parkinson`s Disease Rating Scale part III

Uočena je pozitivna korelacija glikanske dobi i duljine trajanja bolesti. Nije uočena korelacija između glikanske dobi i dobi, indeksa tjelesne mase, težine motoričkih i nemotoričkih simptoma te količine dopaminergičke terapije (Tablica 5).

Tablica 5. Korelacija dobi, duljine trajanja bolesti, BMI, LEDD, NMSS i MDS-UPDRS III s rezultatima glikanske dobi

	*Rho	P
Dob	0,105	0,580
Duljina trajanja bolesti	<b>0,420</b>	<b>0,021</b>
†BMI	-0,230	0,221
‡LEDD	0,182	0,335
NMSS	-0,027	0,885
MDS-UPDRS III	-0,047	0,806

\*Rho – Spearman koeficijent korelacije; †BMI – body mass index; ‡LEDD – levodopa equivalent daily dose; §NMSS – Non motor symptoms scale; ||MDS-UPDRS III – Movement Disorder Society Unified Parkinson`s Disease Rating Scale part III

U tablici 6. prikazani su podatci o pušenju, terapiji levodopom, ostaloj terapiji i komorbiditetima. Većina bolesnika su bili nepušači i na terapiji levodopom. Od ostale terapije najviše su koristili ostalu terapiju, antihipertenzive, nesteroidne antireumatike i psihijatrijsku

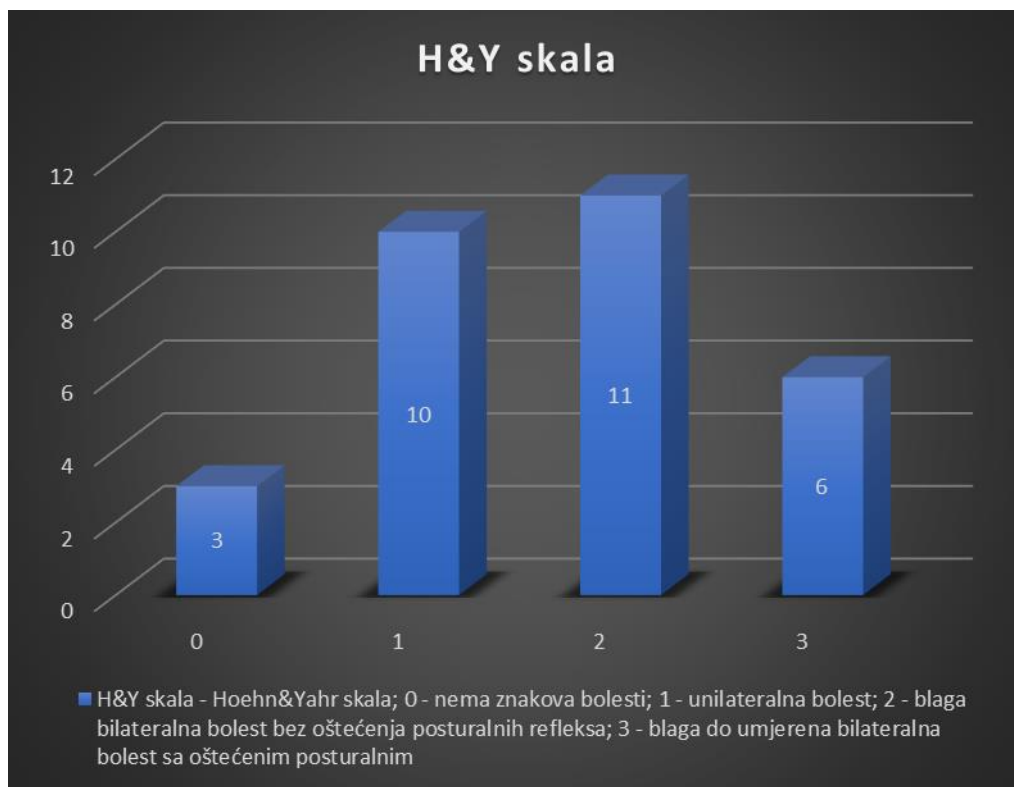
terapiju, a od komorbiditeta su najčešće imali ostale bolesti, bolesti metabolizma i vaskularne bolesti.

Tablica 6. Podatci o pušenju, terapiji levodopom, komorbiditetima i terapiji za komorbiditete

	NE (N/%)	DA (N/%)	UKUPNO (N/%)
Pušenje	22 (73,3)	8 (26,7)	30 (100)
Terapija levodopom	7 (23,3)	23 (76,7)	30 (100)
Antihipertenzivi	18 (60)	12 (40)	30 (100)
Hipolipemici	24 (80)	6 (20)	30 (100)
Hipoglikemici	28 (93,3)	2 (6,7)	30 (100)
*NSAIR	19 (63,3)	11 (36,7)	30 (100)
Opioidni analgetici	26 (86,7)	4 (13,3)	30 (100)
Psihijatrijska terapija	18 (60)	12 (40)	30 (100)
Ostala terapija	14 (46,7)	16 (53,3)	30 (100)
Bolesti metabolizma	14 (46,7)	16 (53,3)	30 (100)
Autoimune bolesti	29 (96,7)	1 (3,3)	30 (100)
†Deg. bolesti lokomot. sustava	26 (86,7)	4 (13,3)	30 (100)
Maligne bolesti	30 (100)	0 (0)	30 (100)
Vaskularne bolesti	19 (63,3)	11 (36,7)	30 (100)
Ostale bolesti	10 (33,3)	20 (66,7)	30 (100)

\*NSAIR – nesteroidni antireumatici; †deg. bolesti lokomot. sustava – degenerativne bolesti lokomotornog sustava

Za evaluaciju stadija bolesti korištena je Hoehn&Yahr skala. Većina ispitanika imala je blagu bilateralnu bolest bez narušenih posturalnih refleksa. Za uočavanje razlike u glikanskom statusu i glikanskoj dobi između pojedinih stadija korišten je Kruskall Wallis test. Nije uočena statistički značajna razlika između pojedinih stadija u glikanskom statusu niti u glikanskoj dobi (glikanska dob –  $p=0,427$ ; Gy  $p=0,116$ ; Gs  $p=0,720$ ; G0  $p=0,171$ ) (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela bolesnika prema rezultatima Hoehn&Yahr skale

Bolesnici oboljeli od metaboličkih i vaskularnih bolesti imali su statistički značajno veće vrijednosti glikana zdravlja. Nije uočena značajna razlika između pojedinih glikana ili glikanske dobi u ovisnosti o pušenju, terapiji levodopom, degenerativnim bolestima lokomotornog sustava, ostalih bolesti i uzimanju nesteroidnih antireumatika. Rezultati medijana i IQR-a su indeksi glikozilacije pojedinih imunoglobulina. (Tablica 7).

Tablica 7. Razlika u statusu glikana i glikanske dobi u ovisnosti o spolu, pušenju, terapiji levodopom, komorbiditetima i ostaloj terapiji

	*G0		†Gy		‡Gs		Glikanska dob	
	Medijan (§IQR)	P	Medijan (§IQR)	P	Medijan (§IQR)	P	Medijan (§IQR)	P
SPOL								
• muško	0,33 (0,27-0,37)		0,16 (0,14-0,19)		0,12 (0,1 - 0,14)		61 (49,25 -71)	
• žensko	0,31 (0,24-0,36)	0,938	0,16 (0,14-0,27)	0,815	0,12 (0,08-0,14)	0,500	70,5 (60-80)	0,118
PUŠENJE								
• ne	0,32 (0,2 -0,35)		0,16 (0,14-0,19)		0,13 (0,1-0,14)		62 (52,3-71,3)	
• da	0,34 (0,25-0,39)	0,482	0,15 (0,12-0,21)	0,527	0,13 (0,11-0,15)	0,439	65 (40,5-79)	0,796
LEVODOPA								
• ne	0,31 (0,24-0,38)		0,17 (0,15-0,22)		0,14 (0,11-0,14)		66 (60-80)	
• da	0,33 (0,27-0,37)	0,677	0,16 (0,14-0,19)	0,556	0,13 (0,11-0,14)	0,806	62 (50-72)	0,623
METABOLIČKE BOLESTI								
• ne	0,34 (0,27-0,38)		0,16 (0,14-0,19)		0,11 (0,09-0,13)		68,5 (80-57,3)	
• da	0,31 (0,27-0,34)	0,133	0,16 (0,15-0,19)	0,48	0,13 (0,11-0,15)	<b>0,032</b>	60 (50,8-69,8)	0,133
¶DEG. BOL. LOKOMOT.								
• ne	0,32 (0,27-0,37)		0,16 (0,14-0,19)		0,13 (0,1-0,14)		61 (52,3-71,3)	
• da	0,34 (0,29-0,38)	0,464	0,15 (0,12-0,18)	0,393	0,13 (0,11-0,15)	0,464	70,5 (54-78)	0,374
VASKULARNE BOLESTI								
• ne	0,33 (0,27-0,38)		0,15 (0,14-0,19)		0,11 (0,1-0,14)		62 (53-72)	
• da	0,31 (0,27-0,35)	0,389	0,16 (0,15-0,19)	0,636	0,13 (0,13-0,15)	<b>0,027</b>	62 (50-76)	0,829
OSTALE BOLESTI								
• ne	0,29 (0,24-0,35)		0,17 (0,14-0,20)		0,12 (0,08-0,14)		64 (54-73,3)	
• da	0,33 (0,29-0,37)	0,244	0,15 (0,15-0,18)	0,367	0,13 (0,11-0,14)	0,403	61 (50,8-72)	0,912
**NSAIR								
• ne	0,32 (0,26-0,37)		0,16 (0,14-0,19)		0,13 (0,1-0,14)		62 (50-72)	
• da	0,33 (0,28-0,38)	0,478	0,15 (0,15-0,18)	0,505	0,12 (0,11-0,15)	0,763	62 (53-72)	0,914

\*G0 – zreli glikan; †Gs – glikan zdravlja; ‡Gy – glikan mladosti; §IQR – interkvartilni raspon; ||P - Mann Whitney U test; ¶DEG. BOL. LOKOMOT. – degenerativne bolesti lokomotornog sustava; \*\*NSAIR – nesteroidni antireumatici



## 5. RASPRAVA

Ovim presječnim istraživanjem na 30 ispitanika s dijagnozom idiopatske Parkinsonove bolesti analizirali smo povezanost tri tipa glikana i glikanske dobi (G0, G2 i GS) s demografskim podacima (dob, duljina trajanja bolesti, BMI), količinom dopaminergičke terapije te težinom motoričkih i nemotoričkih simptoma.

Uočena je pozitivna korelacija glikanske dobi i G0 (zrelog glikana) s duljinom trajanja bolesti. Ovu povezanost objašnjavamo činjenicom da duže trajanje bolesti ide s većom neuroinflamacijom što se posljedično manifestira višim vrijednostima G0 glikana te bržim starenjem organizma, odnosno većom glikanskom dobi. G0 glikani smatraju se proinflatornima i većina istraživanja je pokazala veće vrijednosti G0 glikana u različitim kroničnim bolestima, uključujući upalne, autoimune i infektivne bolesti, karcinome, metabolički sindrom i slično, s izuzetkom Parkinsonove i nekih autoimunih bolesti (49). Prvim istraživanjem perifernog IgG glikoma u Parkinsonovoj bolesti 2017. godine na 94 pacijenta uočena je povećana galaktozilacija u odnosu na kontrolnu skupinu, odnosno snižene vrijednosti agalaktoziliranih glikana (G0) (43). U našem istraživanju pronašli smo suprotne rezultate, odnosno potvrdili smo da je duže trajanje bolesti povezano s proupalnim stanjem i većom glikanskom dobi koja je pokazatelj nepovoljnog zdravstvenog statusa. Korelacija G0 glikana i glikanske dobi sa životnom dobi, indeksom tjelesne mase, težinom motoričkih i nemotoričkih simptoma i ovisnosti o dopaminergičkoj terapiji nije uočena.

U slučaju G2 (glikana mladosti) uočena je negativna korelacija s duljinom trajanja bolesti i količinom dopaminergičke terapije, dok s dobi, indeksom tjelesne mase te težinom motoričkih i nemotoričkih simptoma nije uočena korelacija. G2 glikani generalno se smatraju protupalnima, ali njihov konačan učinak na imunološki sustav ovisi o drugim strukturnim obilježjima (npr. prisutnost/odsutnost sijalinske kiseline). Neke studije govore o proupalnom efektu IgG galaktozilacije, posebice u slučaju terminalne galaktozilacije (glikani završavaju s galaktozom i nisu dodatno prošireni sijalinskom kiselinom) (49). U našem istraživanju uočeno je da bolesnici s dužim trajanjem bolesti imaju niže vrijednosti glikana mladosti i ide u prilog tome da manjak ovih glikana povećava proupalni potencijal što korelira s dužim trajanjem bolesti. Niže vrijednosti G2 glikana povezane su i s povišenom razinom dopaminergičke terapije. Uzrok ovome je moguće dvojak. S jedne strane poznato je da duže trajanje bolesti dovodi do povećanja ukupne količine dopaminergičke terapije (57). S druge strane *in vitro* istraživanja o toksičnom utjecaju levodope na neurone pokazala su da levodopa ima

neurotoksični efekt koji pridonosi neurodegeneraciji (58), iako se na *in vivo* istraživanjima to nikada nije dokazalo (59). U našem istraživanju 23 od 30 (76,7 %) ispitanika je na terapiji levodopom, što su očekivane vrijednosti s obzirom na to da se levodopa smatra „zlatnim standardom“ u liječenju motoričkih simptoma i odgovor na terapiju levodopom jednim od kriterija za kliničku dijagnozu Parkinsonove bolesti (26, 53). Kada smo analizirali samo razliku u glikanskom statusu i glikanskoj dobi u ovisnosti o terapiji levodopom (LEDD uključuje i ostalu terapiju u kalkulaciju) nismo uočili statistički značajne razlike što bi ipak govorilo u prilog tome da je veći LEDD povezan s dužim trajanjem bolesti, a ne tome da je levodopa ispoljila neurotoksični efekt. No, daljnja istraživanja su potrebna kako bi se razjasnila moguća povezanost.

Nije uočena korelacija između GS (glikana zdravlja) i dobi, duljine trajanja bolesti, indeksa tjelesne mase, težine motoričkih i nemotoričkih simptoma te količine dopaminergičke terapije. GS glikani predstavljaju najkompleksnije strukture IgG-a i smatra se da generalno imaju protuupalno djelovanje, ali se također njihov konačan učinak određuje prisutnošću ili odsutnošću najčešće terminalno smještenih šećera. Russel i suradnici uočili su popratno smanjenje sijalinizacije kod pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti uslijed čega dolazi do smanjene inhibicije vezanja Fc regije i FcγRIIIa receptora te povećane aktivacije stanične citotoksičnosti ovisne o proututijelima (43).

Analizom motoričkih i nemotoričkih simptoma i glikanskog statusa nije uočena nikakva korelacija. Isto tako nismo uočili statistički značajnu razliku između pojedinih stadija bolesti i glikanskog statusa ili glikanske dobi. Pretraživanjem literature nismo pronašli radove na ovu temu te ne možemo komentirati o rezultatima drugih istraživanja.

Najučestaliji komorbiditeti kod naših ispitanika su bile bolesti metabolizma (hipertenzija, inzulinska rezistencija, dislipidemija, pretilost) koje su prisutne kod malo više od polovice pacijenata i vaskularne bolesti koje su prisutne kod gotovo dvije petine pacijenata. Kohortnom studijom 2018. godine u Južnoj Koreji istraživala se povezanost metaboličkog sindroma i rizika oboljenja od Parkinsonove bolesti. Rezultati upućuju na to da pacijenti s metaboličkim sindromom imaju 24 % veći rizik od incidencije bolesti u odnosu na kontrolnu skupinu. Također, svi rizični čimbenici (hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pretilost i abdominalna pretilost / obujam struka) bili su u pozitivnoj korelaciji s većim rizikom od razvoja bolesti (52).

U istraživanju smo uočili kontradiktorne rezultate vezano za komorbiditete. Naime, našli smo povišene vrijednosti GS (glikana zdravlja) u ispitanika s arterijskom hipertenzijom i

vaskularnim bolestima što druga istraživanja opovrgavaju. Istraživanja pokazuju da postoje promjene IgG N-glikozilacije u kardiovaskularnim i metaboličkim bolestima koje idu u prilog proupalnoj aktivnosti IgG glikana (60, 61). Promjene IgG-N-glikozilacijskog obrasca odnose se na agalaktozilaciju, asijalinizaciju i fukožilaciju N-glikana s raspolovljenim GlcNAc i prisutne su kod osoba s povišenim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (62 – 64). S druge strane, istraživanje provedeno 2018. godine navodi da su sijalinizirani glikani koji nemaju raspolovljeni GlcNAc negativno povezani s rizikom od kardiovaskularnih bolesti i prisutnosti aterosklerotskih plakova u karotidnim i femoralnim arterijama (65). Nismo uočili povezanost glikanskog statusa sa spolom, pušenjem, BMI-om i komorbiditetnom terapijom. Poznato je da spolni hormoni utječu na N-glikozilaciju te da estrogen ima važnu ulogu u modulaciji galaktozilacije IgG N-glikana (66). Povećanje galaktozilacije i sijalinizacije opaženo je kod žena u premenopauzi u odnosu na muškarce, dok je agalaktozilacija asocirana sa prijelazom u menopauzu (67). Neke studije navode kako pušenje utječe na IgG glikozilaciju putem DNA metilacije, ali su potrebna dodatna istraživanja za detaljniju analizu interakcije (68). BMI kao i omjer struka i bokova, jedni su on najvažnijih rizičnih faktora mnogih kroničnih bolesti, uključujući metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti. Kohortnom studijom 2019. godine pokazano je da su obje komponente povezane s promjenama u galaktozilaciji IgG-a te da upućuju na povećani proupalni potencijal (69).

Rezultati ovog istraživanja trebaju se interpretirati s oprezom jer istraživanje ima svoja ograničenja u vidu malog statističkog uzorka te su za jasnije rezultate potrebna daljnja istraživanja s većim brojem ispitanika. IgG glikani imaju sve veću pozornost u medicini kao potencijalni dijagnostički biomarkeri, prediktori terapijskog odgovora i meta novih lijekova. Poznato je da promjene u glikozilacijskom obrascu IgG protutijela imaju utjecaj na funkciju imunološkog sustava i patogenezu mnogih bolesti (49). S obzirom na to da je provedeno tek nekoliko istraživanja o ovisnosti glikana i Parkinsonove bolesti i da su podaci o glikanskim funkcijama u kontekstu ove bolesti ograničeni, nadamo se da će ovo istraživanje doprinijeti daljnjem razumijevanju utjecaja glikana na patogenezu i progresiju Parkinsonove bolesti.

## 6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- postoji negativna korelacija između G2 (glikan mladosti) glikana i duljine trajanja Parkinsonove bolesti te pozitivna korelacija glikanske dobi i G0 (zreli glikan) glikana s duljinom trajanja Parkinsonove bolesti
- postoji negativna korelacija između G2 glikana i količine dopaminergičke terapije
- nije uočena povezanost različitih tipova glikana ili glikanske dobi s težinom motoričkih simptoma u bolesnika s Parkinsonovom bolesti
- nije uočena povezanost različitih tipova glikana ili glikanske dobi s težinom nemotoričkih simptoma u bolesnika s Parkinsonovom bolesti

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ispitati povezanost različitih tipova glikana s demografskim parametrima (dob, spol, dužina trajanja bolesti), količinom dopaminergičke terapije i težinom motoričkih i nemotoričkih simptoma u bolesnika s Parkinsonovom bolesti

**Nacrt studije:** Presječna studija.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno na 30 bolesnika koji boluju od idiopatske Parkinsonove bolesti te se liječe i kontroliraju u Ambulanti za poremećaje pokreta i Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC-a Osijek. NMSS upitnik koristio se za procjenu težine nemotoričkih simptoma, a MDS-UPDRS III skala za procjenu težine motoričkih simptoma. U svrhu istraživanja konstruiran je upitnik kojim su se bilježili demografski podatci pacijenata.

**Rezultati:** Utvrđena je pozitivna korelacija G0 glikana i glikanske dobi s duljinom trajanja Parkinsonove bolesti, te negativna korelacija G2 glikana s duljinom trajanja Parkinsonove bolesti i količinom dopaminergičke terapije. Nije uočena povezanost G0 i GS glikana s dopaminergičkom terapijom, kao ni povezanost G0, G2 i GS glikana s dobi, indeksom tjelesne mase te težinom motoričkih i nemotoričkih simptoma.

**Zaključak:** Postoji negativna korelacija između G2 glikana i duljine trajanja Parkinsonove bolesti te pozitivna korelacija glikanske dobi i G0 glikana s duljinom trajanja Parkinsonove bolesti. Uočena je negativna korelacija između G2 glikana i količine dopaminergičke terapije. Nije uočena povezanost različitih tipova glikana s težinom motoričkih i nemotoričkih simptoma u bolesnika s Parkinsonovom bolesti.

**Ključne riječi:** *glikanski status; motorički simptomi; nemotorički simptomi; Parkinsonova bolest*

## 8. SUMMARY

### **The impact of the glycan status on the severity of motor and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease**

**Objectives:** To examine the association of different types of glycans with demographic parameters (age, sex, duration of disease), the amount of dopaminergic therapy and the severity of motor and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease

**Study design:** cross-sectional study

**Participants and methods:** The research was conducted on 30 patients suffering from idiopathic Parkinson's disease who are treated and monitored in the Clinic for Movement Disorders and the Day Hospital of the Neurology clinic of Clinical Hospital Centre in Osijek. The NMSS questionnaire was used to assess the severity of non-motor symptoms, and the MDS-UPDRS III scale was used to assess the severity of motor symptoms. For the purpose of the research, a questionnaire was constructed to record the demographic data of the patients.

**Results:** A positive correlation of G0 glycans and glycan age, and a negative correlation of G2 glycans was observed with the duration of Parkinson's disease. A negative correlation of G2 glycans and the amount of dopaminergic therapy was found. No association of G0 and GS glycans with dopaminergic therapy was found, nor was there an association of G0, G2 and GS glycans with age, body mass index, and the severity of motor and non-motor symptoms.

**Conclusion:** A negative correlation was found between G2 glycans and the duration of Parkinson's disease, and a positive correlation of G0 glycans and glycan age was found with the duration of Parkinson's disease. A negative correlation was observed between G2 glycans and the amount of dopaminergic therapy. No association was found between different types of glycans and the severity of motor and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease.

**Keywords:** *glycan status; motor symptoms; nonmotor symptoms; Parkinson's disease*

**9. LITERATURA**

1. Marino BLB, de Souza LR, Sousa KPA, Ferreira JV, Padilha EC, da Silva CHTP, i sur. Parkinson's Disease: A Review from Pathophysiology to Treatment. *Mini Rev Med Chem.* 2020;20(9):754–67.
2. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *The Lancet.* 2009;373(9680):2055–66.
3. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet.* 2015;386(9996):896–912.
4. Bordia T, McGregor M, Papke RL, Decker MW, Michael McIntosh J, Quik M. The  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist ABT-107 protects against nigrostriatal damage in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Exp Neurol.* 2015;263:277–84.
5. Srinivasan R, Henley BM, Henderson BJ, Indersmitten T, Cohen BN, Kim CH, i sur. Smoking-Relevant Nicotine Concentration Attenuates the Unfolded Protein Response in Dopaminergic Neurons. *J Neurosci.* 2016;36(1):65–79.
6. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, i sur. Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease. *JAMA.* 2000;283(20):2674–9.
7. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, i sur. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72(6):893–901.
8. Xu K, Xu Y, Brown-Jermyn D, Chen JF, Ascherio A, Dluzen DE, i sur. Estrogen Prevents Neuroprotection by Caffeine in the Mouse 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine Model of Parkinson's Disease. *J Neurosci.* 2006;26(2):535–41.
9. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev.* 2018;42:72–85.
10. Schulte C, Gasser T. Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression. *Appl Clin Genet.* 2011;4:67–80.
11. Dickson DW. Parkinson's disease and Parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8):a009258.

12. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):27–42.
13. Giguère N, Burke Nanni S, Trudeau L-E. On cell loss and selective vulnerability of neuronal populations in Parkinson's disease. *Front Neurol* [Internet]. 2018;9.
14. Kalia LV, Brotchie JM, Fox SH. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: Review of recent trials. *Mov Disord*. 2013;28(2):131–44.
15. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):235–45.
16. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839–40.
17. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*. 2012;9(1):13–24.
18. Barrett PJ, Timothy Greenamyre J. Post-translational modification of  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease. *Brain Res*. 2015;1628(Pt B):247–53.
19. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Codon Publications; 2018. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/>. Datum pristupa: 10.8.2023.
20. Berardelli A., Rothwell J.C., Thompson P.D., Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124:2131–2146.
21. Váradi C. Clinical Features of Parkinson's Disease: The Evolution of Critical Symptoms. *Biology*. 2020;9(5):103.
22. Riley D., Lang A.E., Blair R.D., Birnbaum A., Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1989;52:63–66. doi: 10.1136/jnnp.52.1.63.
23. Williams D.R., Watt H.C., Lees A.J. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: A retrospective study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006;77:468–473.



24. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548–60.
25. Berg D, Postuma RB, Adler CH, i sur. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-1611.
26. Postuma RB, Berg D, Stern M, i sur. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-1601.
27. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16(3):448-458.
28. Suwijn SR, van Boheemen CJ, de Haan RJ, Tissingh G, Booij J, de Bie RM. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. *EJNMMI Res*. 2015;5:12.
29. Prange S, Metereau E, Thobois S. Structural imaging in Parkinson's disease: new developments. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(8):50.
30. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]: Codon Publications; 2018. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/>. Datum pristupa: 10.8.2023.
31. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, i sur.; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248-1266.
32. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(11):689-703.
33. Wang L, Li J, Chen J. Levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2018;9:620.
34. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, i sur; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders

- Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019; 34(2):180-198.
35. Weintraub D, Chiang C, Kim HM, i sur. Association of antipsychotic use with mortality risk in patients with parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):535-541.
36. Iketani R, Kawasaki Y, Yamada H. Comparative utility of atypical antipsychotics for the treatment of psychosis in Parkinson's disease: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(11):1976-1982.
37. Elbers RG, Verhoef J, van Wegen EE, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10(10):CD010925.
38. Howell MJ, Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(6):707-712.
39. Barboza JL, Okun MS, Moshiree B. The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(16):2449-2464.
40. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(11):1109-1118.
41. Yagi H, Yanaka S, Kato K. Structure and Dynamics of Immunoglobulin G Glycoproteins. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1104:219-35.
42. Maverakis E, Kim K, Shimoda M, Gershwin ME, Patel F, Wilken R, i sur. Glycans in the immune system and The Altered Glycan Theory of Autoimmunity: A critical review. *J Autoimmun*. 2015;57:1-13.
43. Russell AC, Šimurina M, Garcia MT, Novokmet M, Wang Y, Rudan I, i sur. The N-glycosylation of immunoglobulin G as a novel biomarker of Parkinson's disease. *Glycobiology*. 2017;27(5):501-10.
44. Krapp S, Mimura Y, Jefferis R, Huber R, Sonderrmann P. Structural analysis of human IgG-Fc glycoforms reveals a correlation between glycosylation and structural integrity. *J Mol Biol*. 2003;325(5):979-989.

45. Nimmerjahn F, Anthony RM, Ravetch JV. Agalactosylated IgG antibodies depend on cellular Fc receptors for in vivo activity. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(20):8433–8437.
46. Radovani B, Gudelj I. N-Glycosylation and Inflammation; the Not-So-Sweet Relation. *Front Immunol.* 2022;13:893365.
47. Shade K-TC, Anthony RM. Antibody Glycosylation and inflammation. *Antibodies.* 2013;2(3):392–414.
48. Prenc E. N-glikozilacija imunoglobulina G u kroničnoj bolesti presatka protiv primatelja nakon presadbe alogeničnih matičnih krvotvornih stanica [Disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2019 [pristupljeno 30.08.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:922441>
49. Gudelj I, Lauc G, Pezer M. Immunoglobulin G glycosylation in aging and diseases. *Cell Immunol.* 2018;333:65–79.
50. GlycanAge. Partners. Dostupno na: <https://partners.glycanage.com/guidebook>. Datum pristupa: 20.8.2023.
51. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
52. Parkinson's Disease Measurement: PwP, surveys, trials, analysis. Dostupno na: <https://www.parkinsonsmeasurement.org/toolBox/levodopaEquivalentDose.html>. Datum pristupa: 24.8.2023.
53. Zierle-Ghosh A, Jan A. Physiology, Body Mass Index. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535456/>. Datum pristupa: 24.8.2023.
54. International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). Dostupno na: <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.html>. Datum pristupa: 25.8.2023.
55. Physiopedia. Hoehn and Yahr Scale. Dostupno na: [https://www.physio-pedia.com/Hoehn\\_and\\_Yahr\\_Scale](https://www.physio-pedia.com/Hoehn_and_Yahr_Scale). Datum pristupa: 25.8.2023.

56. International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease (NMSS). Dostupno na: <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/Non-Motor-Symptoms-Scale-for-Parkinsons-Disease-NMSS.html>. Datum pristupa: 25.8.2023.
57. Jenner P. Treatment of the later stages of Parkinson's disease – pharmacological approaches now and in the future. *Transl Neurodegener.* 2015;4(1):3.
58. Fahn S. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. U: Parvez H, Riederer P, urednici. *Oxidative Stress and Neuroprotection* [Internet]. Vienna: Springer; 2006. str. 1–15.
59. Jenner PG, Brin MF. Levodopa neurotoxicity: experimental studies versus clinical relevance. *Neurology.* 1998;50(6 Suppl 6):S39-43
60. Radovani B, Vučković F, Maggioni AP, Ferrannini E, Lauc G, Gudelj I. IgG N-Glycosylation Is Altered in Coronary Artery Disease. *Biomolecules.* 2023;13(2):375.
61. Kifer D, Louca P, Cvetko A, Deriš H, Cindrić A, Grallert H, i sur. N-glycosylation of immunoglobulin G predicts incident hypertension. *J Hypertens.* 2021;39(12):2527–33.
62. Wu Z, Guo Z, Zheng Y, Wang Y, Zhang H, Pan H, i sur. IgG N-Glycosylation Cardiovascular Age Tracks Cardiovascular Risk Beyond Calendar Age. *Engineering.* 2023;S2095809922008116.
63. D. Liu, Z. Zhao, A. Wang, S. Ge, H. Wang, X. Zhang, i sur. Ischemic stroke is associated with the pro-inflammatory potential of N-glycosylated immunoglobulin G J *Neuroinflammation.* 2018;15(1):p. 123.
64. X. Meng, M. Song, M. Vilaj, J. Štambuk, M. Dolikun, J. Zhang, i sur. Glycosylation of IgG associates with hypertension and type 2 diabetes mellitus comorbidity in the Chinese Muslim ethnic minorities and the Han Chinese *J Pers Med.* 2021;11(7):p. 614.
65. Menni C, Gudelj I, Macdonald-Dunlop E, Mangino M, Zierer J, Bešić E, i sur. Glycosylation Profile of Immunoglobulin G Is Cross-Sectionally Associated With Cardiovascular Disease Risk Score and Subclinical Atherosclerosis in Two Independent Cohorts. *Circ Res.* 2018;25;122(11):1555–64.

66. Ercan A., Kohrt W.M., Cui J., Deane K.D., Pezer M., Yu E.W., i sur. Estrogens regulate glycosylation of IgG in women and men. *JCI Insight*. 2017;2:e89703.
67. Deriš H., Kifer D., Cindrić A., Petrović T., Cvetko A., Trbojević-Akmačić I., i sur. Immunoglobulin G glycome composition in transition from premenopause to postmenopause. *iScience*. 2022;25:103897.
68. Wahl A, Kasela S, Carnero-Montoro E, van Iterson M, Štambuk J, Sharma S, i sur. IgG glycosylation and DNA methylation are interconnected with smoking. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj*. 2018;1862(3):637–48.
69. Liu D, Li Q, Dong J, Li D, Xu X, Xing W, i sur. The Association Between Normal BMI With Central Adiposity And Proinflammatory Potential Immunoglobulin G N-Glycosylation. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019;12:2373–85.

## 10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

Ime i prezime: Franciska Tomas

Datum i mjesto rođenja: 29. rujna 1998., Osijek, Hrvatska

Adresa stanovanja: Reisnerova 129, Osijek, Hrvatska

Telefon: 099 638 4524

E-mail: franciskatomas@yahoo.de, ftomas@mefos.hr

Školovanje:

2005. – 2013. Osnovna škola Ivana Filipovića, Osijek, 2005. – 2013.

2013. – 2017. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku, Osijek,

2017. – 2023. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicina