

**Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei**

**A hiperinzulinémia és a metabolikus szindróma  
aritmogenezisre gyakorolt hatásainak és  
farmakológiai befolyásolási lehetőségeinek vizsgálata**

Dr. Drimba László Péter

Témavezető: Dr. Peitl Barna



**DEBRECENI EGYETEM**  
Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2013

## **A hiperinzulinémia és a metabolikus szindróma aritmogenezisre gyakorolt hatásainak és farmakológiai befolyásolási lehetőségeinek vizsgálata**

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében  
a gyógyszerészeti tudományok tudományágban

**Írta:** Dr. Drimba László Péter, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskolája  
(Farmakológia program) keretében

**Témavezető:** Dr. Peitl Barna, Ph.D.

### **A doktori szigorlati bizottság:**

elnök: Prof. Dr. Tótsaki Árpád, az MTA doktora  
tagok: Dr. Káplár Miklós, Ph.D.  
Dr. Lénárd László, Ph.D.

### **A doktori szigorlat helye és időpontja:**

DE OEC Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme  
2013. november 7., 13.00 óra

### **Az értekezés bírálói:**

Prof. Dr. Halmos Gábor, Ph.D.  
Dr. Balla Zsolt, Ph.D.

### **A bírálóbizottság:**

elnök: Prof. Dr. Tótsaki Árpád, az MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Halmos Gábor, Ph.D.  
Dr. Balla Zsolt, Ph.D.  
Dr. Káplár Miklós, Ph.D.  
Dr. Lénárd László, Ph.D.

### **Az értekezés védésének helye és időpontja:**

DE OEC Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme  
2013. november 7., 14.30 óra

## 1. BEVEZETÉS

Az inzulinrezisztencia, az obezitás, a diszlipidémia, valamint a hipertónia kórállapotainak egymással való, jellegzetes kombinációja eredményeként létrejövő metabolikus szindróma korunk egyik legjelentősebb népegészségügyi problémájának tekinthető. Egyes becslések szerint a világ népességének körülbelül 20-25%-a szenved metabolikus szindrómában, ezáltal a kóregyüttes vezető helyet foglal el az ún. nem-fertőző betegségek (*non-communicable diseases /NCD/*) sorában. A metabolikus szindróma prevalenciája a fejlett és fejlődő országokban egyaránt magas és a kóregyüttes előfordulási gyakorisága folyamatosan és robbanásszerűen növekszik. A metabolikus szindróma legfőbb komponense, az inzulinrezisztencia incidenciájának populáción belüli permanens emelkedése kiemelten fontos szereppel bír a kóregyüttes „járványszerű” terjedésében. Bizonyos becslések alapján világszerte 371 millió ember (a teljes népesség 8,3%-a) érintett a cukorbetegség (*diabétesz mellitusz /DM/*) valamelyik formájában. Figyelembe véve azt, hogy a cukorbetegség eseteinek nagyságrendileg 90%-át a *II. típusú diabétesz mellituszban (T2DM)* szenvedő betegek alkotják, joggal tekinthetjük az inzulinrezisztencia állapotának növekvő incidenciáját az egyik legfontosabb mozgatórugónak a metabolikus szindróma eseteinek explozív emelkedésében.

A metabolikus szindrómás betegek fokozott szív- és érrendszeri kockázattal bírnak, ugyanis a kóregyüttesben szenvedőkben az egészséges populációhoz viszonyítva kétszer nagyobb eséllyel alakul ki kardiovaszkuláris betegség (*KVB*). Hasonló tendencia figyelhető meg a cukorbetegség esetén is, mivel a *DM* mortalitásának körülbelül 80%-áért a kórállapot következményeként létrejövő *KVB*-ek felelősek. Azok a tanulmányok, amelyek a fent említett kórállapotok és a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás közötti kapcsolatot vizsgálták, a *KVB*-ek közül elsősorban az iszkémiás szívbetegség (*ISZB*) és a perifériás artériás betegség (*PAB*) eseteit vették figyelembe. Erősen limitált azon preklinikai és klinikai kutatások száma, amelyek az inzulinrezisztencián alapuló kórállapotok kardiális aritmogenezisre

gyakorolt hatásait vizsgálták. Következésképpen jelenleg sem tisztázott teljesen az, hogy a szívritmuszavarok mekkora szereppel bírnak a fenti metabolikus abnormalitásokhoz társuló emelkedett kardiovaszkuláris morbiditásban és mortalitásban. Mindezek alapján könnyen érthető, hogy az inzulinrezisztencián alapuló kórállapotok széles gyógyszeres terápiás arzenálja miatt nem tartalmaz olyan farmakont, amely kifejezett antiaritmiás hatásspektrummal rendelkezik.

## **2. CÉLKITŰZÉS**

Az inzulinrezisztencia preklinikai és klinikai kifejlődésének szekvenciáját (kompenzatórikus hiperinzulinémia, manifeszt inzulinrezisztencia) szigorúan szem előtt tartva, tudományos kutatásaimban a következő célokat fogalmaztam meg:

A hiperinzulinémia, valamint a metabolikus szindróma patofiziológiai tüneteit stabilan és megbízhatóan expresszáló állatmodelleken a fenti kórállapotokhoz társuló

- ritmuszavar-kiválthatóság,
- az aritmiák kifejlődésének hátterében álló patomechanizmusok,
- a ritmuszavar-kiválthatóságot feltehetőleg hatékonyan csökkenteni képes farmakonok,
- valamint azok lehetséges kardioprotektív hatásmechanizmusainak

preklinikai vizsgálata.

## **3. METODIKÁK (ANYAG ÉS MÓDSZER)**

### **3.1. Általános szempontok**

Tanulmányunk vizsgálatait az inzulinrezisztencia, mint kórállapot preklinikai és klinikai progressziója alapján két alapvető részre osztottuk („*Hiperinzulinémia protokoll*” és „*Metabolikus szindróma protokoll*”). Az alkalmazott kísérleti eljárások végrehajtása a *Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatkísérletes Bizottság (DE MÁB)* engedélyével történt (6/2007 DE MÁB, 13/2007 DE MÁB).

### **3.1.1. A kísérleti állatok**

Kísérletsorozatainkban 3-3,5 kilogramm (kg) súlyú *New Zealand White* (NZW) fajtájú nyulakat (*Charles-Rivers Laboratories*, Isaszeg, Magyarország) alkalmaztunk.

### **3.1.2. A sebészi beavatkozás (Pacemaker-implantáció)**

A kísérletsorozatainkban végrehajtott elektrofiziológiai mérések valamint a *programozott elektromos ingerlés (PEI)* megvalósításának előfeltétele volt az állatokba történő *pacemaker* elektród-katéter (*Eledyn 2/F4 S<sup>®</sup>*, *B. Braun Melsungen AG, Melsungen*, Németország) beültetése.

### **3.1.3. Elektrofiziológiai és hemodinamikai mérések**

#### ***Detektálás, rekordálás, kiértékelés***

A preklinikai modellek elektrofiziológiai paramétereinek, valamint az indukált szívritmuszavarok detektálásához 12-elvezetéses *EKG* készüléket (*EXP-ECG-P*, *Experimetria Kft.*, Budapest, Magyarország) használtunk. A mellkasi (prekordiális) és a végtagi (standard) *EKG* elvezetések pozícionálása és rögzítése a humán klinikai gyakorlatban alkalmazott módon történt. A kísérletek során az experimentális modellek elektrofiziológiai és hemodinamikai változóinak folyamatos detektálása, rekordálása és későbbi analízise *Haemosys* szoftver (*Experimetria Kft.*, Budapest, Magyarország) segítségével történt. Az elektrofiziológiai paraméterek pontos meghatározásához legalább harminc, ritmuszavar-mentes szív ciklus jelátlagolt *EKG* regisztrátumát használtunk fel. A kiértékelés folyamatánál abszolút prioritást kaptak a prekordiális  $V_2$  és  $V_3$  elvezetésekből nyert regisztrátumok.

#### ***A vizsgált elektrofiziológiai és hemodinamikai paraméterek***

A *QT* intervallum hangsúlyos indikátora a fenyegető ritmuszavaroknak és meghatározása alapvetően fontos az egyén proaritmiás kockázatának felmérésében. A *QT* szakasz meghatározásánál a Q-hullám kezdetétől a T-hullám végéig tartó

időtartamot vettük alapul. A T-hullám végpontját a tangenciális módszer szerint határoztuk meg. Mivel a  $QT$  szakasz jelentős frekvenciafüggést mutat, így annak szívfrekvenciára korrigált értékét ( $QT_c$ ) is meghatároztuk. A számítást a *Bazett-formula* alapján végeztük.

Egy adott miokardiális régió rétegeinek repolarizációs ideje közötti különbség, azaz a *transzmurális repolarizációs diszperzitás (TDR)* amplifikációja különösen nagy szereppel bír számos veleszületett és szerzett proaritmiás állapothoz társuló ventrikuláris eredetű ritmuszavar kialakulásában. Az utóbbi időben számos tanulmány igazolta, hogy a *TDR* szorosan korrelál a T-hullám csúcsa és vége között mért időtartammal ( $T_{peak}-T_{end} / T_p-T_e$ ). A T-hullám csúcsának ( $T_{peak} / T_p$ ) meghatározásánál annak legmagasabb pontját vettük figyelembe. Bifázisos T-hullám esetén a hullám első komponensének legmagasabb (negatív irányultság esetén legmélyebb) pontját tekintettük a  $T_p$ -nak. A T-hullám végpontját ( $T_{end} / T_e$ ) szintén a tangenciális módszer alkalmazásával határoztuk meg. A  $T_p-T_e$  meghatározását a prekordiális (transzverzális) pozíciójú elvezetésekől ( $V_2, V_3, V_4$ ) nyert *EKG* regisztrátumokon végeztük, hiszen ezek azok az elektródok, amelyek a szívre a koronális síkból tekintenek, tehát mintegy „keresztüllátnak” a kamrafalon (transzmurálisan).

$QT_{peak}$  intervallumnak ( $QT_p$ ) a Q-hullám kezdőpontjától a T-hullám csúcsáig terjedő szakaszt tekintettük.

A *Ventrikuláris Effektív Refrakter Periódus (VERP)* meghatározásánál *PEI-t* alkalmaztunk. Programozható elektromos stimulátor (*ST-02*, Experimetria Kft., Budapest, Magyarország) segítségével 12 darab (db), 1,5 milliszekundum (ms) időtartamú, 200 ms ciklushosszú, az ingerküszöb kétszeresének megfelelő amplitúdójú négyszögimpulzussal ( $S_1$ ) ingereltük a jobb kamrát az implantált *pacemaker* elektródán keresztül. Az ingerlési sorozatok végén 1db programozott stimulust ( $S_2$ ) alkalmaztunk, amely kapcsolási idejét ingerlési sorozatonként fokozatosan 2 ms-val csökkentettük. Azon programozott stimulus kapcsolási idejét, amelyhez már nem tartozott az *EKG*-n detektálható kamrai aktivációs jel, *VERP*-nek tekintettük.

Az *RR távolság* meghatározásánál két, egymást követő R-hullám közötti időtartamot használtuk fel. Az *RR távolságokból* ismert formula alapján határoztuk meg a kísérleti állatok aktuális szívfrekvencia (*HR*) értékét.

Az *artériás középnyomás (Mean Arterial Blood Pressure /MABP/)* folyamatos monitorizálásához a kísérleti állat fülartériájába (*arteria auricularis*) perkután kanült (*Vasofix Braunüle® G22, B. Braun Melsungen AG, Németország*) helyeztünk. A kanült fiziológiás sóoldattal légmentesen feltöltött polietilén infúziós vezetéken (*Original Perfusor®*, *B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Németország*) keresztül transzducer (*Statham P23DB®*, *Statham-Gould Ltd., Valley View, OH, Amerikai Egyesült Államok*) közbeiktatásával elektromanométer egységhez (*EXP-D2, Experimetria Kft., Budapest, Magyarország*) csatlakoztattuk.

### ***Aritmia indukció***

Preklinikai experimentális állatmodellünkben a szívritmuszavarok kiváltásához *PEI*-t alkalmaztunk. A *PEI* során alkalmazott ingerlési sorozatok paraméterei megegyeztek a *VERP* meghatározásánál alkalmazott beállításokkal, azzal a különbséggel, hogy a 12 db impulzust ( $S_1$ ) tartalmazó ingerlési sorozat végén nem 1, hanem 2 db programozott stimulust ( $S_2$  &  $S_3$ ) alkalmaztunk. Az első programozott stimulus kapcsolási ideje ( $S_1$ – $S_2$  távolság) a korábban meghatározott *VERP* időtartamának 110-120%-a volt. A második programozott stimulus kapcsolási idejét ( $S_2$ – $S_3$  távolság) további 10%-val növeltük. Minden kísérleti állatban adott vizsgálatonként 10 ingerlési sorozatot ( $12 \times S_1 + S_2 + S_3$ ) alkalmaztunk, sorozatonként 40 másodperc (*mp*) szünetet tartva, amikor a kiváltott aritmiák detektálása történt

A kísérletsorozat során nyert *EKG* regisztrátumok kiértékelése során a kiváltott szívritmuszavarokat mennyiségileg és minőségileg is elemeztük, amiből következtettünk az adott állapotok és kezelések pro-, illetőleg antiaritmiás hatásaira.

Az aritmiák kvantitatív meghatározása során azt vettük alapul, hogy az alkalmazott ingerlési sorozatok ( $12 \times S_1 + S_2 + S_3$ ) 10 epizódjából hány alkalommal sikerült szívritmuszavart kiváltani az adott kísérleti állatban. A két érték hányadosát (kiváltott

aritmiák száma/10 epizód ingerlési sorozat) százalékos arányban adtuk meg és „*Aritmia incidencia*”-ként definiáltuk.

Az aritmiák kvalitatív értékeléséhez a *Lambeth*-féle konvenciókat alkalmaztuk, tehát a kiváltott szívritmuszavarok típusainak pontos definiálása és osztályozása időtartamuk és *EKG* morfológiájuk szerint történt.

### **3.2. A „*Hiperinzulinémia protokoll*”**

A protokoll kivitelezése során 30 db kísérleti állatot (N=30) használtunk fel. A *pacemaker*-elektród implantáció utáni 1 hetes rehabilitációs periódust követően a kísérleti állatokban mesterségesen hiperinzulinémiás állapotot indukáltunk a *Hiperinzulinémiás Euglikémiás Glükóz Clamp (HEGC)* módszer alkalmazásával. A folyamatos inzulininfúzió koncentrációja alapján az állatokat két kísérleti csoportra osztottuk (n=10), valamint létrehoztunk egy kontrollcsoportot (n=10) is, amely a *HEGC* során kizárólag fiziológias sóoldatban részesült. Az euglikémiás hiperinzulinémia létrejöttét a kísérlet során nyert vérminták glükóz- és inzulinkoncentrációinak meghatározásával igazoltuk. A vércukorszintet a klinikai gyakorlatban is alkalmazott vércukormérő-készülék (*Accu-Check Active*<sup>®</sup>, *Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország*) segítségével állapítottuk meg. A minták inzulintartalmának meghatározásához a *szilárdfázisú immunoradiometrikus assay (IRMA)* módszerét alkalmaztuk.

Az elektrofiziológiai és hemodinamikai paraméterek hiperinzulinémiás állapothoz köthető változását, valamint a szívritmuszavarok kiválthatóságát a *HEGC* egyensúlyi állapotában (*steady state*) vizsgáltuk. A hiperinzulinémiához társuló aritmiák kialakulásáért felelős folyamatok feltérképezése céljából a kísérleti állatokból nyert vérmintákból catecholamin- és káliumkoncentrációt határoztunk meg. A catecholamin-szintet *HPLC* technikával (*Abl&E-Jasco HPLC*<sup>®</sup>, *JASCO Corporation, Tokió, Japán*), speciális készlet alkalmazásával (*p-Catecolamines kit, Bio-Rad Laboratories GmbH, München, Németország*) állapítottuk meg.



A magas koncentrációjú inzulininfúzióban részesülő kísérleti csoport állatainál a *HEGC steady state* periódusa során szelektív  $\beta R$ -blokkoló szert (*metoprolol*) alkalmaztunk 1mg/ttkg dózisban, intravénásan. A gyógyszeradás fő célja olyan terápiás befolyásolási lehetőség preklinikai tesztelése volt, amely alkalmas a kísérleti modellünkben kiváltott szívritmuszavarok előfordulási gyakoriságának csökkentésére. A szer hatásosságát az elektrofiziológiai és hemodinamikai paraméterek, valamint az aritmiák kiválthatóságának változásán keresztül vizsgáltuk és értékeltük.

### **3.3. A „Metabolikus szindróma protokoll”**

A protokoll megvalósítása során 54 db kísérleti állatot (N=54) használtunk fel. A kísérleti állatokban 8 hét alatt mesterségesen metabolikus szindrómát indukáltunk 1,5% koleszterin-tartalmú táp etetésével. A metabolikus szindróma létrejöttét a kísérleti állatok labor, metabolikus és hemodinamikai paramétereinek változása alapján igazoltuk.

Az állatokat az alkalmazott gyógyszeres terápia alapján 3 kísérleti csoportra osztottuk. Az első csoportba tartozó állatok (n=24) placebót (üres zselatin kapszula) kaptak, azokat kontrollnak tekintettük. Az elektrofiziológiai és hemodinamikai paraméterek valamint a szívritmuszavarok kiválthatóságának metabolikus szindrómához köthető változását a kontrollcsoporton teszteltük és a „*Hiperinzulinémia protokoll*” kontrollcsoportjába tartozó kísérleti állatok (egészséges állatok) hasonló paramétereivel hasonlítottuk össze. A kontrollcsoport vizsgálata során kapott eredmények további viszonyítási alapként szolgáltak a jelen protokollban alkalmazott gyógyszeres terápiák hatékonyságának megítélésében. A gyógyszeradás fő célja olyan terápiás lehetőség preklinikai tesztelése volt, amely alkalmas a metabolikus szindrómás kísérleti modellünkben kiváltott szívritmuszavarok előfordulási gyakoriságának csökkentésére, így a második kísérleti csoportba tartozó állatok (n=24) *cikletanint* (*cicletanine*, *Tenstaten*<sup>®</sup>, *Beafour Ipsen Pharma*, Franciaország) kaptak. A *cikletanin* dózisát a humán klinikumban alkalmazott vérnyomáscsökkentő és inzulinérzékenyítő adagja alapján határoztuk meg, tehát a kísérleti állatok azt napi 2

alkalommal 50 mg/ttkg dózisban kapták. A harmadik kísérleti csoportba tartozó állatokat (n=12) egy ismert antiaritmiás szerrel (*sotalol*, *Sotalex Mite*<sup>®</sup>, *Brystol-Myers Squibb Ltd.*, Egyesült Királyság) kezeltük napi 2 alkalommal 25 mg/ttkg dózisban és kísérleti protokollunkban referenciaként szerepeltek. A *sotalol* dózisát a humán klinikumban alkalmazott antiaritmiás adagja alapján számítottuk ki. A gyógyszeres kezelés minden kísérleti csoportnál szájon keresztül, gyomorszonda segítségével történt és 5 napig tartott. A szerek hatékonyságát az elektrofiziológiai és hemodinamikai paraméterek, valamint a szívritmuszavarok kiválthatóságának változásán keresztül vizsgáltuk és értékeltük.

A metabolikus szindrómához társuló aritmiák kialakulásában feltehetőleg szerepet bíró mechanizmusok identifikálása valamint az alkalmazott gyógyszeres terápia (*cikletanin*) pontos hatásmechanizmusának feltérképezése céljából a placebo és a *cikletanin* terápiában részesülő kísérleti állatok egy-egy alcsoportjának (n=12) közvetlenül az elektrofiziológiai és hemodinamikai mérések előtt 10 mg/ttkg metilénkéket (*methylene-blue /MB/*) adtunk intravénásan. Továbbá a kontroll, valamint a *cikletanin* kezelésben részesülő kísérleti állatokból nyert miokardium mintákból *ciklikus guanozin-3',5'-monofoszfát (cGMP)*, *ciklikus adenozin-3',5'-monofoszfát (cAMP)*, és *nitrogén-monoxid (NO)* szintet határoztunk meg. A minták ciklikus nukleotid (*cGMP*, *cAMP*) tartalmának meghatározásához a *radioimmunoassay (RIA)* módszerét alkalmaztuk. A miokardiális *NO* tartalmat az *elektronspin-rezonancia spektroszkópia (ESR)* módszerével állapítottuk meg.

### **3.4. Statisztikai analízis**

A kísérletsorozatok során nyert eredményeket átlag  $\pm$  SEM formában tüntettük fel. Az eredmények statisztikai értékelését *SPSS* szoftver segítségével végeztük. A metabolikus-, hemodinamikai-, elektrofiziológiai- és laborparaméterek statisztikai értékeléséhez egyszempontos varianciaanalízist (*One-Way ANOVA*) alkalmaztunk, amit *Bonferroni*-féle *post hoc* módosítással egészítettünk ki. Az aritmiák előfordulási gyakoriságának (*Aritmia incidencia*) statisztikai analízisét *Fisher*-féle egzakt próbával

(Fisher's exacttest) végeztük. A ciklikus nukleotid (*cGMP*, *cAMP*), valamint a *NO* szintek statisztikai értékeléséhez *Kruskal-Wallis* tesztet alkalmaztunk, amit *Dunn*-féle *post hoc* módosítással egészítettünk ki. Az átlagértékek különbségeit  $p < 0,05$ -nél tekintettük szignifikánsnak.

#### 4. EREDMÉNYEK

##### 4.1. A „Hiperinzulinémia protokoll” eredményei

A *HEGC* egyensúlyi állapotában mindhárom kezelési csoport vércukorértékei tartósan euglikémiás szinten maradtak. A plazma-inzulinszint mind az alacsony (5 mNE/ttkg/perc) mind a magas koncentrációjú (10 mNE/ttkg/perc) inzulininfúzióban részesülő kísérleti csoportban szignifikánsan emelkedett a kontrollcsoport értékeihez képest ( $35 \pm 4,3$ ;  $103 \pm 7,5$  vs.  $18,1 \pm 4,4$   $\mu\text{U/ml}$ ). További szignifikáns növekedés igazolódott a magas koncentrációjú inzulininfúziót kapó kísérleti állatok plazma-inzulinszintjeinek az alacsony koncentrációjú inzulininfúzióban részesülő csoport értékeivel való összehasonlítása során ( $103 \pm 7,5$  vs.  $35 \pm 4,3$   $\mu\text{U/ml}$ ).

A *QT* idő ( $187 \pm 5$ ;  $195 \pm 6,1$  vs.  $174 \pm 7$  ms), a *QT<sub>c</sub>* ( $349 \pm 14$ ;  $377 \pm 15$  vs.  $308 \pm 13$ ) és a *T<sub>p</sub>-T<sub>e</sub>* ( $69 \pm 12$ ;  $81 \pm 11$  vs.  $49 \pm 9$  ms) szignifikáns növekedést mutatott a *HEGC steady state* periódusa során az alacsony és a magas koncentrációjú inzulininfúzióban részesülő csoportok állatainál egyaránt, a kontrollcsoport értékeihez viszonyítva. Jelentős mértékű csökkenés volt megfigyelhető a *QT<sub>p</sub>* ( $118 \pm 4,3$ ;  $114 \pm 2,3$  vs.  $125,5 \pm 4$  ms) és a *VERP* tekintetében ( $104,8 \pm 2,9$ ;  $101,4 \pm 1,7$  vs.  $110 \pm 3,7$  ms) mind az alacsony, mind a magas koncentrációjú inzulininfúzióban részesülő kísérleti csoport állatainál a kontrollcsoportban mért értékekhez képest. A *HR* szignifikánsan emelkedett a magas koncentrációjú inzulininfúziót kapó kísérleti csoport állatainál a *HEGC* egyensúlyi állapota alatt ( $247 \pm 33$  vs.  $227,5 \pm 37,5$  Hgmm). A *MABP* értékeinél nem tapasztaltunk jelentős változást egyik kísérleti csoportban sem.

A kísérleti csoportokban *PEI*-vel *VPB*-t és *NSVT*-t sikerült kiváltanunk. *SVT*-t egyik experimentális csoport állatában sem sikerült indukálnunk a *PEI* során

alkalmazott ingerlési beállításokkal. A *VPB* és *NSVT* előfordulási gyakorisága jelentősen megemelkedett az alacsony és magas koncentrációjú inzulininfúzióban részesülő kísérleti csoportok állataiban a kontrollcsoportban mért értékekhez képest. További szignifikáns növekedés igazolódott a magas koncentrációjú inzulininfúziót kapó kísérleti állatok *VPB* és *NSVT* incidenciáinak tekintetében az alacsony koncentrációjú inzulininfúzióban részesülő csoport értékeivel való összehasonlítás során. A *VPB* kategórián belül szoliter, valamint kapcsolt monomorf kamrai extraszisztolét figyeltünk meg. Az *NSVT* kategóriába sorolt szívritmuszavarok közül kamrai tachikardiát és *torsade de pointes (TdP)* típusú kamrai tachikardiát (mindkettő 15 mp-en belül spontán megszűnt) sikerült kiváltanunk. A szívritmuszavarok előfordulási gyakorisága a kísérleti állatok plazma-inzulinszintjével koncentrációfüggő módon változott.

A magas koncentrációjú inzulininfúzióban részesülő kísérleti csoport állatainál a *HEGC* egyensúlyi állapotában az 1 mg/ttkg dózisban, intravénásan alkalmazott *metoprolol* a *QT* időt ( $168,5 \pm 14,1$  vs.  $195 \pm 6,1$  ms), a *QT<sub>c</sub>*-t ( $309,7 \pm 23,5$  vs.  $377 \pm 15$ ) és a *T<sub>p</sub>-T<sub>e</sub>*-t ( $59,5 \pm 8,9$  vs.  $81 \pm 11$  ms) szignifikánsan csökkentette a hiperinzulinémia *steady state* periódusában mért értékekhez képest.

Jelentős csökkenés volt megfigyelhető *metoprolol* hatására a *PEI*-vel kiváltott aritmiák előfordulási gyakoriságának tekintetében, mind a *VPB*, mind az *NSVT* típusú szívritmuszavarok esetén.

A plazma-katecholaminszintek tekintetében az *adrenalin* koncentrációja csökkenést, a *noradrenaliné* emelkedést mutatott az alacsony és magas koncentrációjú inzulininfúzióban részesülő kísérleti csoport állataiban a *HEGC steady state* periódusa során a kontroll csoportban mért értékekhez képest, azonban ezen változások egyike sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

Kismértékű csökkenést tapasztaltunk a két különböző koncentrációjú inzulininfúziót kapó kísérleti csoport állatainak a *HEGC* egyensúlyi állapota során mért plazma káliumszintjeiben a kontrollcsoport értékeivel való összehasonlítás során, azonban ez a változás sem érte el a statisztikailag szignifikáns szintet.

#### 4.2. A „Metabolikus szindróma protokoll” eredményei

A  $QT$  idő ( $140,4 \pm 10,1$  vs.  $174 \pm 7$  ms), a  $QT_c$  ( $288,4 \pm 23,22$  vs.  $308 \pm 13$ ) a  $QT_p$  ( $100,8 \pm 7$  vs.  $125,5 \pm 4$  ms) és a  $VERP$  értékek ( $100,2 \pm 1,24$  vs.  $110 \pm 3,7$  ms) tekintetében szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a metabolikus szindrómás kontrollcsoportban a „*Hiperinzulinémia protokoll*” kontroll állatainak (egészséges állatok) hasonló paramétereivel való összehasonlítása során. A  $T_p-T_e$  is csökkent a metabolikus szindróma tüneteit manifesztáló kísérleti csoport állataiban, azonban ez a változás a statisztikailag szignifikáns szintet nem érte el. A metabolikus szindrómás kísérleti állatok nyugalmi  $HR$  értékeiben emelkedést tapasztaltunk, ez a növekedés szintén nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A  $MABP$  értéke jelentősen növekedett a metabolikus szindrómás kísérleti csoportban a „*Hiperinzulinémia protokoll*” kontroll állatainak hasonló paraméteréhez képest ( $105,1 \pm 3,6$  vs.  $76,9 \pm 10,8$  Hgmm).

A metabolikus szindróma kontrollcsoportjának állataiban  $VPB$ -t,  $NSVT$ -t és  $SVT$ -t sikerült kiváltanunk a  $PEI$  során alkalmazott ingerlési beállításokkal. A  $VPB$  és  $NSVT$  előfordulási gyakorisága jelentősen megemelkedett a metabolikus szindrómás kísérleti csoport állataiban a „*Hiperinzulinémia protokoll*” kontrollcsoportjának hasonló értékeivel való összehasonlítása során. A  $VPB$  kategórián belül a metabolikus szindrómás állatokban szoliter és kapcsolt monomorf kamrai extraszisztolét figyeltünk meg. A  $NSVT$  kategóriába sorolt szívritmuszavarok közül kamrai tachikardiát és *torsade de pointes* típusú kamrai tachikardiát (mindkettő 15 mp-en belül spontán megszűnt) sikerült kiváltanunk. A  $SVT$  osztályba sorolt aritmiák közül kamrai tachikardiát ( $VT$ ) és *torsade de pointes* ( $TdP$ ) típusú kamrai tachikardiát (mindkettő 15 mp-nél hosszabb ideig tartott), valamint kamrafibillációt ( $VF$ ) tudtunk indukálni a metabolikus szindrómás állatokban a  $PEI$  során használt ingerlési beállításokkal.

A *cikletanin* terápiában részesülő kísérleti csoport állatainál a  $VERP$  értékei szignifikánsan emelkedtek a kontrollcsoportban mért értékekhez képest ( $108,2 \pm 10,1$  vs.  $100,2 \pm 1,2$  ms). A *cikletanin* kezelést kapó kísérleti állatok  $QT$  idő,  $QT_c$ ,  $T_p-T_e$  és

$QT_p$  értékeiben növekedés volt megfigyelhető a kontrollcsoportban mért értékekkel való összehasonlítás során, azonban ez az emelkedés a statisztikailag szignifikáns szintet nem érte el. A *cikletanin* kezelés hatására szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a  $HR$  ( $212 \pm 13,1$  vs.  $253 \pm 17,1 \text{ min}^{-1}$ ) és a  $MABP$  értékeiben ( $72,4 \pm 4,3$  vs.  $105,1 \pm 3,6 \text{ Hgmm}$ ) a kontrollcsoportban mért értékekhez képest. A referenciaszerként alkalmazott *sotalol* a  $QT$  intervallum ( $180,4 \pm 10,6$  vs.  $140,4 \pm 10,1 \text{ ms}$ ), a  $QT_c$  ( $319 \pm 9,7$  vs.  $288,4 \pm 23,2$ ) és a  $VERP$  ( $124,8 \pm 1,4$  vs.  $100,2 \pm 1,2 \text{ ms}$ ) értékeit szignifikánsan megnövelte a kontrollcsoportban mért értékekhez képest. A  $VERP$  prolongáció a *cikletaninnal* kezelt csoportban mért értékkel összehasonlítva is szignifikánsnak bizonyult ( $124,8 \pm 1,4$  vs.  $108,2 \pm 1 \text{ ms}$ ). A  $HR$  ( $187 \pm 12,1$  vs.  $253 \pm 17,1 \text{ min}^{-1}$ ) és a  $MABP$  ( $79,6 \pm 6,1$  vs.  $105,1 \pm 3,6 \text{ Hgmm}$ ) értékeinek tekintetében a *cikletanin* kezeléshez hasonló, jelentős mértékű csökkenés volt megfigyelhető *sotalol* hatására a kontrollcsoportban mért értékekkel való összehasonlítás során.

A „*Metabolikus szindróma protokoll*” kísérleti csoportjainak állataiban *PEI*-vel *VPB*-t, *NSVT*-t és *SVT*-t sikerült indukálnunk. A ritmuszavarok előfordulási gyakorisága szignifikánsan csökkent a *cikletanin* és a *sotalol* kezelésben részesülő kísérleti csoport állataiban a kontrollcsoportban mért értékekhez képest. A *cikletanin* terápiában részesülő kísérleti csoport állataiban *SVT*-t nem sikerült indukálnunk a *PEI* során alkalmazott ingerlési beállításokkal. A *cikletaninnal* kezelt csoportban tapasztalt aritmia-redukció a *VPB* és a *NSVT* típusú aritmiák tekintetében szignifikánsan jelentősebb volt a *sotalol* terápiában részesülő csoportban mért értékekhez képest. *MB* kezelés hatására a kontrollcsoportban tapasztalt aritmia-kiválthatóság kismértékben emelkedett. A *cikletanin* terápiában részesülő kezelési csoportban alkalmazott *MB* az aritmia incidenciát szignifikánsan megnövelte a *cikletanin* kezelést kapó csoportban mért értékekhez képest.

A *cikletanin* kezelésben részesülő kísérleti állatokban a miokardiális *cGMP* koncentráció szignifikáns emelkedést mutatott a kontrollcsoport értékeivel való összehasonlítás során ( $0,16 \pm 0,029$  vs.  $0,09 \pm 0,013 \text{ pmol/mg} \times \text{ww}$ ). A *cikletaninnal* kezelt kísérleti állatok miokardiális *cGMP* szintjei *MB* hatására jelentős mértékben

csökkentek nemcsak a *cikletanin* ( $0,03 \pm 0,011$  vs.  $0,16 \pm 0,029$  pmol/mg x ww), hanem a kontrollcsoportban mért értékekhez képest is ( $0,03 \pm 0,011$  vs.  $0,09 \pm 0,013$  pmol/mg x ww). A *MB* kezelés a kontrollcsoportban mért miokardiális *cGMP* szintet is szignifikánsan csökkentette ( $0,04 \pm 0,012$  vs.  $0,09 \pm 0,013$  pmol/mg x ww). *Cikletanin* kezelés hatására szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a miokardiális *cAMP* szintekben a kontrollcsoportban mért értékekhez képest ( $1,46 \pm 0,116$  vs.  $1,88 \pm 0,099$  pmol/mg x ww). *MB* hatására a *cikletanin* terápiában részesülő kísérleti állatok miokardiális *cAMP* szintjei jelentős mértékben emelkedtek nemcsak a *cikletanin* ( $2,27 \pm 0,233$  vs.  $1,46 \pm 0,116$  pmol/mg x ww), hanem a kontrollcsoportban mért értékekhez ( $2,27 \pm 0,233$  vs.  $1,88 \pm 0,099$  pmol/mg x ww) képest is. A *MB* kezelés a kontrollcsoportban mért miokardiális *cAMP* koncentrációt is szignifikánsan megnövelte ( $2,34 \pm 0,196$  vs.  $1,88 \pm 0,099$  pmol/mg x ww).

A miokardiális *NO* tartalom a *cikletanin* terápiában részesülő kísérleti állatokban szignifikáns növekedést mutatott a kontrollcsoportban mért értékekhez képest ( $0,51 \pm 0,124$  vs.  $0,22 \pm 0,03$  nmol/g x ww). A *MB* kezelés a miokardiális *NO* koncentrációt a kimutatási határ alá csökkentette a kontroll és a *cikletanin* kezelésben részesülő kísérleti csoport állataiban egyaránt, így annak pontos értékét nem tudtuk meghatározni.

## 5. MEGBESZÉLÉS

### 5.1. A hiperinzulinémia és a metabolikus szindróma állapotainak mesterséges indukciója

A „*Hiperinzulinémia protokoll*”-ban alkalmazott kísérleti modell éhomi inzulin és vércukor eredményeiből tisztán látszik a hiperinzulinémiás, euglikémiás állapot sikeres megteremtése. A hiperinzulinémia mesterséges indukciója számos más módszer segítségével (pl.: bólus inzulin injekció, *Rapid Insulin Sensitivity Test /RIST/*) is kivitelezhető, azonban a jelen kísérletsorozat fő irányvonalait tekintve a *HEGC* módszere tűnt erre a célra a legalkalmasabbnak.

A metabolikus szindróma mesterséges indukciója a nyúlban, mint állatfajban elsősorban alimentáris módon, tehát a kísérleti állat étrendjének tudatos megváltoztatásával lehetséges. Az alimentáris módon létrehozott preklinikai állatmodelleknek –az inxpenzivitáson túl– fő előnyük az, hogy a metabolikus szindróma indukciójához alkalmazott étrend alapkomponeenseit tekintve (zsír és szénhidrát) nagymértékben hasonlít XXI. századi, nyugati-típusú táplálkozáshoz (*cafeteria diet*), ami számos tanulmány szerint bizonyítottan felelős a kóregyüttes humán populáción belüli magas előfordulási gyakoriságáért.

## **5.2. A hiperinzulinémiás állapot hatása a kardiális aritmogenezisre**

Preklinikai kísérletsorozatunkban igazoltuk, hogy a hiperinzulinémia állapota jelentős mértékben megnöveli a *PEI*-vel kiváltott kamrai eredetű aritmiák előfordulási gyakoriságát, továbbá a szívritmuszavarok indukálhatósága szorosán korrelál a plazma-inzulinszinttel.

Az elektrofiziológiai paraméterek ( $QT$  intervallum,  $QT_c$ ,  $T_p-T_e$ ) magas plazma-inzulinszint hatására létrejövő jelentős növekedése alapján azt feltételezzük, hogy a hiperinzulinémia állapota a *LQTS*-ban is megfigyelt aritmogénikus mechanizmuson, azaz a miokardiális akciós potenciál időtartamának kamrafalon belüli inhomogén prolongációján (*TDR*) keresztül képes facilitálni a szívritmuszavarok kiválthatóságát.

A vizsgált elektrofiziológiai paraméterek változásából, biokémiai méréseink eredményeiből, valamint az alkalmazott terápiás szer (*metoprolol*) kardiális hatásaiból arra következtetünk, hogy a hiperinzulinémia állapota jelen preklinikai modellben direkt és indirekt módon képes fokozni a miokardiális repolarizáció kamrafalon belüli inhomogenitását. Továbbá azt gondoljuk, hogy a szimpatikus idegrendszer aktivációja nagymértékben involvált az elektrofiziológiai markerek euglikémiás hiperinzulinémia által létrehozott prolongációjában, valamint az emelkedett ritmuszavar-kiválthatóságban.



### 5.3. A metabolikus szindróma hatása a kardiális aritmogenezisre

Preklinikai vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a metabolikus szindróma állapota jelentős mértékben fokozza a *PEI*-vel kiváltott kamrai eredetű szívritmuszavarok előfordulási gyakoriságát.

A kísérletsorozatban vizsgált elektrofiziológiai paraméterek változása alapján azt feltételezzük, hogy a preklinikailag indukált metabolikus szindrómához társuló kamrai eredetű szívritmuszavarok fokozott kiválthatóságáért a miokardiális akciós potenciál időtartamának kamrafalon belüli inhomogén rövidülése a felelős.

A kísérletsorozatunkban végzett biokémiai mérések eredményeit alapul véve azt gondoljuk, hogy a fenti elektrofiziológiai folyamatokért a miokardiális ciklikus nukleotid, valamint *NO* koncentráció metabolikus szindróma hatására létrejövő változásai nagymértékben felelősek. Feltételezésünket az is megerősíti, hogy a *cikletanin* kezelésben részesülő kísérleti csoport állatainak alacsony ritmuszavar-kiválthatóságához emelkedett miokardiális *cGMP* és *NO*, valamint lecsökkent *cAMP* koncentráció társult. Továbbá, a *cikletaninnal* kezelt preklinikai modell miokardiális *cGMP* és *NO* szintjének *MB* hatására létrejövő redukcója, valamint *cAMP* koncentrációjának emelkedése a preklinikai modell ritmuszavar-kiválthatóságát jelentős mértékben fokozta.

### 5.4. A metoprolol terápiás jelentősége hiperinzulinémiában

Preklinikai vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a *metoprolol* előnyös kardiális hatást fejt ki hiperinzulinémiában. Az alapján, hogy a preklinikai állatmodellünk elektrofiziológiai paraméterei, valamint ritmuszavar-kiválthatósága *metoprolol* alkalmazása után csaknem a kontrollcsoportban tapasztalt értékek szintjére módosultak, azt feltételezzük, hogy a hiperinzulinémiában jelentkező adrenerg túlsúly hatása a  $\beta_1$ -receptorokhoz kapcsolt molekuláris útvonalakon keresztül valósul meg.

### 5.5. A cikletanin terápiás jelentősége metabolikus szindrómában

A cikletaninnal kezelt kísérleti állatok biokémiai méréseinek eredményeit ritmuszavar-kiválthatóságukkal összevetve kitűnően látszik, hogy a cikletanin antiaritmias potenciáljának háttérében a farmakon miokardiális *cGMP* és *NO* koncentrációt fokozó, valamint *cAMP* szintet csökkentő hatása áll. Ezen megállapításunkat alátámasztja az a tény is, hogy a direkt *sGC* és *NOS* inhibitor tulajdonságú *MB cikletaninnal* történő együttes alkalmazása során a miokardiális *cGMP* és *NO* koncentráció jelentős mértékű csökkenéséhez és a *cAMP* szint számottevő emelkedéséhez a *PEI*-vel történő ritmuszavar-kiválthatóság szignifikáns növekedése párosult.

## 6. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

A hiperinzulinémia és a metabolikus szindróma állapotai jelentős mértékben növelik a kamrai eredetű aritmiák kiválthatóságát és a folyamatban a *transzmurális repolarizációs diszperzitás* amplifikációjának alapvető szerepe van.

A hiperinzulinémához társuló fokozott ritmuszavar-kiválthatóság háttérében nem szisztémás szimpatikus túlsúly áll, azonban a hiperinzulinémiában tapasztalt emelkedett aritmia-indukálhatósághoz az adrenerg aktiváció jelentős mértékben hozzájárul.

Metabolikus szindrómában a miokardiális *cGMP* és *NO* szint csökkenés, valamint a *cAMP* koncentráció növekedés nagymértékben felelős a fokozott aritmogenitásért.

A *metoprolol* kezelés a szelektív adrenerg gátláson keresztül előnyösen befolyásolja a hiperinzulinémiás állapothoz társuló emelkedett ritmuszavar-kiválthatóságot.

Az antihipertenzív, anti-iszkémiás és inzulinérzékenyítő hatással bíró *cikletanin* a miokardiális *cGMP* és *NO* szint emelésével, valamint a *cAMP* tartalom csökkentésével jelentősen képes redukálni a metabolikus szindrómához kapcsolódó megnövekedett aritmogenitást.

## 7. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Peitl Barnának, aki széleskörű ismereteivel és céltudatos iránymutatásával lehetővé tette, hogy sikeresen kivitelezem tudományos munkámat és elkészíthessem disszertációm.

Kiemelt köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet vezetőjének, Szilvássy Zoltán Professzor Úrnak, aki szakmai iránymutatásával felbecsülhetelen segítséget nyújtott kísérleteim elvégzésében, továbbá széles tudományos látóköre, valamint a kardiovaszkuláris farmakológia területén szerzett tapasztalatai mindig megoldást jelentettek a munkám során felmerülő elméleti és gyakorlati problémákra.

Külön köszönettel tartozom Dr. Németh Józsefnek, Dr. Pórszász Róbertnek és Dr. Sári Rékának, akik áldozatos munkájukkal, szakmai tanácsaikkal, logikus érveléseikkel folyamatosan támogattak tudományos munkám sikeres kivitelezésében.

Segítőkészségükért külön köszönet illeti a munkacsoportunk minden tagját, illetve a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet munkatársait: Hegedüs Csaba, Marics Balázs, Szegváriné Erdős Andrea, Hatvaniné Molnár Ilona, Szöllösi Éva, Szalai Andrea, Vatler Gabriella, Tömöri Zsolt.

Elmondhatatlanul hálás vagyok feleségemnek és kislányomnak, akik szeretetükkel mindvégig és töretlenül támogattak céljaim elérésében.

Hálával tartozom szüleimnek, akik odaadó munkájukkal és szeretetükkel lehetővé tették, hogy valóra válthassam gyermekkori álmaim.

A kísérletes munka kivitelezéséhez a NKFP\_07-A2-2008-0260, a GOP-1.1.2-07/1-2008-0004, a GOP-1.1.1-07/1-2008-0032, a GOP-1.2.1-08-2009-0023 és a TÁMOP-4.2.2-08/1-2008-0014 sz. projektek nyújtottak támogatást. A doktori képzési programot a TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024 sz. projekt támogatta.

## 8. FÜGGELÉK



DEBRECENI EGYETEM EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR  
KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁRA

Iktatószám: DEENKÉTK/198/2013.  
Tétele szám:   
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Drimba László

Neptun kód: WNR70S

Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Drimba, L.,** Dóbrónte, R., Hegedűs, C., Sári, R., Di, Y., Nemeth, J., Szilvássy, Z., Peitl, B.: The role of acute hyperinsulinemia in the development of cardiac arrhythmias.  
*Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 386 (5), 435-444, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-013-0845-4>  
IF:2.647 (2011)
2. **Drimba, L.,** Hegedűs, C., Yin, D., Sári, R., Németh, J., Szilvássy, Z., Peitl, B.: Beneficial Cardiac Effects of Cicletanine in Conscious Rabbits With Metabolic Syndrome.  
*J. Cardiovasc. Pharmacol.* 60 (2), 208-218, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0b013e31825c3c4c>  
IF:2.287 (2011)



### További Közlemények

3. **Drimba, L.**, Németh, J., Sári, R., Di, Y., Kovács, A., Szénási, G., Szilvássy, Z., Peitl, B.: In vivo preclinical evaluation of a promising antiarrhythmic agent, EGIS-7229.  
*Drug Dev. Res.* 74 (3), 173-185, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.21058>  
IF:1.193 (2011)
  
4. Hevér, T., Németh, N., Bráth, E., Tóth, L., Kiss, F., Sajtos, E., Mátyás, L., Szaszko, J., **Drimba, L.**, Peitl, B., Csiki, Z., Mikó, I., Furka, I.: Morphological, hemodynamical and hemorheological changes of mature artificial saphenous arterio-venous shunts in the rat model.  
*Microsurgery.* 30 (8), 649-656, 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/micr.20784>  
IF:1.555
  
5. Peitl, B., Döbrönte, R., **Drimba, L.**, Sári, R., Varga, A., Németh, J., Pázmány, T., Szilvássy, Z.: Involvement of cholecystokinin in baseline and post-prandial whole body insulin sensitivity in rats.  
*Eur. J. Pharmacol.* 644 (1-3), 251-256, 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.06.062>  
IF:2.737

**Összesített impact faktor: 10.419**

**Összesített impact faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 4.934**

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudásmetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2013.05.27.



**Az értekezés témájához kapcsolódó idézhető absztraktok:**

*Drimba L., Sári R., Németh J., Peitl B., Szilvássy Z.:*

Hyperinsulinemia induces cardiac arrhythmias in conscious rabbits  
Journal of Diabetes, 2013, 5 (Suppl. 1), 16-202

*Drimba L., Peitl B., Patonay T., Szilvássy Z.,,:*

Interaction between cicletanine and preconditioning in conscious rabbits with insulin resistance  
Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2010, 107 (Suppl. 1), 162–692

*Peitl B., Döbrönte R., Drimba L., Sári R., Németh J., Szilvássy Z.:*

Role of sensory neurons on pancreatic beta cell function and on development of insulin resistance  
BMC Pharmacology 2009, 9 (Suppl. 2) 54

**Az értekezés témájában bemutatott poszterek:**

*Drimba L., Sári R., Németh J., Peitl B., Szilvássy Z.:*

Hyperinsulinemia induces cardiac arrhythmias in conscious rabbits  
5th International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome, Bécs, 2013

*Drimba L., Sári R., Németh J., Lampé Zs., Szilvássy Z., Peitl B.:*

Elevated plasma insulin level is responsible for ventricular arrhythmias  
Diabetes and Obesity, EMBO/EMBL Symposium, Heidelberg, 2012

*Drimba L., Peitl B., Patonay T., Szilvássy Z.:*

Interaction between cicletanine and preconditioning in conscious rabbits with insulin resistance  
WorldPharma, Kopenhága, 2010