

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A CORONÁRIA MICROEREK VAZOMOTOR MŰKÖDÉSÉNEK
VIZSGÁLATA METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN SZENVEDŐ
BETEGEKBEN**

Dr. Fülöp Tibor



**DEBRECENI EGYETEM
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
KARDIOLÓGIAI INTÉZET
KLINIKAI FIZIOLÓGIAI TANSZÉK**

Debrecen

2008

**“With an excess of fat diabetes begins,
and from an excess of fat diabetics die...”**

EP Joslin, 1927

1. BEVEZETÉS

Az obesitást, kóros mértékű elhízást ma már pándémiának tekintik, mely az egész világon, egyre több fejlett országban terjed. Világszerte 1,7 milliárd ember túlsúlyos, és az elhízás prevalenciája folyamatosan nő; ma már a fiatal felnőttek és gyermekek körében is igen elterjedt. Az Egyesült Államok felnőtt lakosságában az elmúlt négy évtizedben 44,8 %-ról 65,2 %-ra nőtt az előfordulása. Az elhízás mértékének jellemzésére, meghatározására a testtömeg-index (BMI) van segítségünkre, mely a testsúlykilogramm és a méterben meghatározott testmagasság négyzetének hányadosa határoz meg. Túlsúlyosnak tekinthető az a felnőtt, akinek a BMI értéke 25 – 29,9 között van, míg elhízásról 30 feletti BMI esetében beszélünk.

Közismert tény, hogy a BMI növekedésével a 2-s típusú diabetes mellitus kialakulásának rizikója exponenciálisan növekszik és hasonló összefüggés mutatható ki a BMI és a kardiovaszkuláris betegségek mortalitása között is. A kardiovaszkuláris betegségek tekintetében kiemelkedő szereppel bír egy metabolikus eltéréseket, szívérrendszeri rizikófaktorokat magába foglaló entitás, a metabolikus szindróma, tekintettel arra, hogy a kardiovaszkuláris halálozás rátája a rizikó faktorok számával arányosan növekszik.

A kardiovaszkuláris betegségek tekintetében kiemelkedő szereppel bír a metabolikus szindróma. A Magyar Diabetes Társaság metabolikus Munkacsoportja 2002-be közzétett állásfoglalásában szereplő definíció szerint a metabolikus szindróma egy civilizációs népbetegség, genetikai predispozíció, helytelen életmód és táplálkozás hatására tünetszegényen, lappangva kialakuló

anyagcserezavar, amely atherosclerotikus elváltozásokat okoz és korai kardiovaszkuláris halálozással jár. A folyamat hátterében inzulin rezisztencia áll, mely hyperinzulinaemiával, hypertóniával, centrális elhízással atherogén dyslipidaemiával valamint glükóz intoleranciával társulhat, de együtt járhat más anyagcsere és hemosztázis zavarral is. Az utóbbi időben bizonyos hangsúly eltolódás jelentkezett a szindróma alkotó elemei között, és a középpontba a centrális típusú elhízás került. Az international Diabetes Federation által megalkotott legújabb definíció szerint, a szindróma diagnózisa akkor állítható fel, ha a centrális obesitas mellett legalább két fentebb említett metabolikus eltérés megtalálható. A centrális elhízás meglétét európai férfiak esetében a 94 centiméternél, míg európai nők esetén a 80 centiméternél nagyobb vagy egyenlő has körfogat esetén mondhatjuk ki. A metabolikus szindróma megléte esetén mintegy 3,51-szeresére emelkedik az újonnan fellépő 2-es típusú diabetes mellitus kialakulási valószínűsége. Egy másik tanulmány alapján metabolikus szindróma esetében 2,07-szeresére, míg diabetes mellitus együttes fennállása esetén 3,53-szeresére, a két betegség együttes fennállása esetén 8,19-szeresére emelkedik a kardiovaszkuláris mortalitás. Itt említenénk meg a Haffner féle ketyegő óra elméletet, mely szerint az óra akkor kezd el ketyegni, amikor kialakul az inzulin rezisztencia, gyorsabban kezd ketyegni, amikor magas vércukor szint kialakul, és még gyorsabban lejár, amikor manifest diabetes mellitus alakult ki. A 2-es típusú diabetes mellitus diagnózisának felállításakor a betegek több mint 50 %-a már manifest kardiovasskuláris megbetegedésben szenved, és ezen diabeteses betegek több mint 80%-a kardiovaszkularis okból hal meg. Epidemiológiai vizsgálatok alapján a a metabolikus szindroma talaján kialakuló 2-es típusú diabetes mellitus fennállása 2-4-szeres rizikófokozódást jelent a különböző kardiovaszkularis események kialakulásában. Megdöbbenő statisztikai adat, hogy diabetes mellitusban a szívinfarktus kialakulásának kockázata a már korábban egyéb okból szívinfarktuson átesett betegek rizikófokozódásával egyenlő nagyságú.

Jól ismert, hogy a hosszú ideig fennálló humán metabolikus szindróma és a következményesen kialakuló 2-es típusú diabetes mellitus következtében a coronária nagyerekben ún. felgyorsult atherosclerosis alakul ki, amely nagymértékben hozzájárul a kardiovaszkularis mortalitás növekedéséhez. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a nagy coronaria ágakat érintő atheroscleroticus elváltozások előtt, illetve azzal párhuzamosan metabolikus szindrómában károsodik a coronaria mikroerek működése, ami a coronaria főágak elzáródása előtt is a szív szöveti keringésének megváltozásához, végsőoron ischaemiás szívkárosodáshoz vezethet. A metabolikus szindrómában szenvedő betegekben a coronaria mikroér működés természete és a hátterében álló pontos kórélettani mechanizmusok azonban nem kellően ismertek.

2. CÉLKITŰZÉS

A metabolikus szindróma multifaktoriális eredetű és feltehetőleg az azt jellemző fő kórállapotok, mint például a kóros mértékű elhízás, magasvérnyomás és diabetes mellitus együttesen hatással van az kardiovaszkuláris rendszer működésére. Az, hogy az egyes, metabolikus szindrómában fennálló kórállapotok hogyan változtatják meg a coronária erek vazomotor működését még nem kellően ismert. Mindezek alapján tudományos kutatásaimban az alábbi célkitűzéseket fogalmaztam meg.

1. Vizsgáljam a szívsebészeti műtéten átesett betegekből származó, izolált coronaria mikroerek vazomotor működését.
2. Feltárjam, hogy metabolikus szindrómában, az egyes kórállapotok, mint például az elhízás, a magasvérnyomás és a diabetes mellitus jelenléte milyen hatással van a coronaria mikroerek vazomotor működésére.

3. Továbbá, hogy vizsgáljam az elváltozások háttérében álló endothel- és simaizom sejtek által közvetített mechanizmusokat.

A kísérleteink eredményei és az azokból levonható következtetések segíthetnek a humán metabolikus szindrómában kialakuló coronária mikroér funkciózavar kórélettani folyamatainak megismerésében, valamint hozzájárulhatnak a megváltozott mikroér működés és feltehetőleg annak következtében kialakuló kardiális rizikó csökkentésére irányuló gyógyszeres terápiás elvek pontosabb kidolgozásához.

3. METODIKÁK

3.1. A betegek jellemzése

Kísérleteink során a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Etikai Bizottsága által jóváhagyott protokolloknak megfelelően jártunk el. Minden beteg írásbeli tájékoztatást kapott és írásbeli jóváhagyást adott a humán minta kísérletes felhasználásáról.

Vizsgálataink első részébe 38 szívsebészeti beavatkozáson átesett beteget vontunk be. A betegeket a dokumentáltan ismert magasvérnyomás betegség megléte (HT) illetve annak hiánya (non-HT) alapján két csoportra osztottuk. További analízisek során mind a normotenzív mind hipertóniás betegcsoportokban, az elhízás mértéke alapján további alcsoportokat alkottunk (normal testsúly: testömeg index (BMI) < 25, valamint elhízás: BMI > 30). Más vizsgálatainkban a betegek külön csoportjában (25 beteg) az alapján osztottuk két csoportra, hogy anamnéziséjük és dokumentációjuk alapján fennált-e a diabetes mellitus (DM+) vagy sem (DM-).

3.2. Izolált humán coronaria mikroértechnika

Izolált mikroér kísérleteinket coronaria arteriolákon (~100 µm átmérő) végeztük. A coronaria arteriolákat coronaria bypass műtét vagy billentyűcsere során eltávolított jobb fülcsé darabból izoláltuk. A jobb fülcsét egy hideg (0-4°C, pH 7,4) Krebs-oldatot (110,0 mmol/L NaCl, 5,0 mmol/L KCl, 2,5 mmol/L CaCl₂, 1,0 mmol/L MgSO₄, 1,0 mmol/L KH₂PO₄, 5,5 mmol/L glükóz és 24,0 mmol/L NaHCO₃) tartalmazó szilikon alapú Petri-csészében tűkkel rögzítettük, majd sztereomikroszkóp (Nikon SMZ 600) segítségével, mikrosebészeti eszközökkel az elsőrendű coronaria arteriola 2-3 mm-es szakaszát izoláltuk. Az izolált arteriolát először egyik végén (ez lett a proximális vég) megkanyarítva rögzítettük, majd 20 Hgmm-es perfúziós nyomással a lumenből a vérsejteket eltávolítottuk. Ezután az ér disztális végét is megkanyarítottuk, és miután egy mikrocsonk segítségével beállítottuk az eredeti érhosszt, egy állandó hőmérsékletű (T=37°C, pH=7,4) szervfürdőbe helyeztük. A szervkamrát folyamatosan oxigenizált (O₂: 10%, CO₂: 5%, N₂: 85%) Krebs-oldattal áramoltattuk át (40 ml/min). Az intraluminális nyomást egy nyomás kontrolláló perisztaltikus pumpa (Living Systems Instrumentation, VT, USA) segítségével lassan 80 Hgmm-re emeltük és körülbelül 60 percig ott tartottuk, amíg az ér állapota stabilizálódott. Közben az intraluminális nyomást folyamatosan nyomástranzducerrel mértük. A felvételek egy mikroszkóphoz (Nikon, Eclipse 80i) rögzített digitális kamerával (CFW1310, Scion Corp, USA) készültek. Az izolált arteriola belső átmérőjét az Image J software-rel mértük (NIH Image, MD, USA).

3.3. A humán coronaria arteriolák működésének vizsgálata vazoaktív szerekkel

Az izolált coronaria arteriolán az egyórás inkubáció során spontán myogén tónus alakult ki a 80 Hgmm-es intraluminális nyomás hatására. Kísérleteinkben az izolált coronaria mikroerek válaszait ismert hatásmechanizmusú, endothel-függő

és endothel-független vazoaktív farmakonokkal teszteltük. A protokollok során az alkalmazott vazoaktív anyagokat az ismert térfogatú (15 mL) perfundált kádba megfelelő végkoncentrációkban adtuk. Kumulatív koncentrációkat alkalmazva folyamatosan regisztráltuk az egyes szerek megfelelő koncentrációjának érátmérőre gyakorolt maximális hatását.

Az első kísérleti sorozatban az endothel-függő vazodilatátor, bradikinin (0,1 nmol/L – 1 μ mol/L), majd az endotheltől függetlenül, a simaizomsejteken közvetlen ható vazodilatátor, nátrium nitroprusszid (SNP; 0,1 nmol/L – 1 μ mol/L) hatására kialakuló átmérőváltozásokat mértük. Az egyes kumulatív dózis-hatás görbéket kimosási periódus és 30 perc inkubáció követte, melynek során az arteriolák visszanyerték kiindulási tónusukat.

Bizonyos protokollokban az agonista-kiváltotta (bradikinin, SNP) érválaszokat megfigyeltük a nem-szelektív COX-gátló, indomethacin (10 μ mol/L, 30 percig inkubálva) és a szelektív COX-2-gátló, NS-398 (10 μ mol/L, 30 percig inkubálva) jelenlétében is, mely eredményekből az agonista válaszok kialakításában szerepet játszó prosztaglandin metabolitok szerepére következtettünk.

3.4. Immunhisztokémia

Diabeteses betegeken végzett kísérletekben funkcionális vizsgálatainkat immunhisztokémia kísérletekkel is kiegészítettük. A nem diabeteses [DM(-), n=8] és a diabetes mellitusban szenvedő [DM(+), n=8] betegekből származó jobb fülcse darabokat ún. OCT anyagba (Tissue Tek, Electron Microscopy Sciences) ágyasztuk be, majd fagyasztottuk. Acetonos fixálás után 10 μ m vastagságú metszetek készültek, melyeket polyclonalis COX-2-ellenanyaggal (1:100 hígítás, Cayman Chemicals) jelöltünk. Az immunfestődést az avidin-biotin tormaperoxidáz rendszerben diaminobenzidin tetrahydrochlorid (DAB) festés segítségével tettük láthatóvá (Vectastain Kit, Vector Laboratories). Az immunfluoreszcens jelölést COX-2 és simaizom α -aktin elleni primer

(Novocastra) és FITC (Vector Laboratories) vagy Texas Red (Jackson Immuno Research) jelölt szekunder antitesttel végeztük. Magfestésre DAPI-t használtunk. A nem specifikus kötődés kimutatására a elsődleges antitestet kihagytuk a kontroll protokollokban. A felvételeket Nikon Eclipse 80i típusú mikroszkóphoz csatolt digitális kamerával (CFW 1310C, Scion Scorp) készítettük.

3.5. Az eredmények statisztikai értékelése

Az érátmérő adatok a mért értékek átlagértékei $\pm$ SEM. A vazoaktív szerek hatására kialakuló átmérőváltozásokat a Ca^{2+} -mentes oldatban, 80 Hgmm-es intraluminális nyomáson megfigyelt passzív átmérő százalékában fejeztük ki. Az adatokat az NCSS statisztikai program segítségével értékeltük ki (Kaysville, Utah, USA). A statisztikai analízisek a különböző mért változók normal eloszlásának a Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével történő vizsgálata előzte meg. A betegcsoportokban mért adatokat egy utas variancia analízissel vizsgáltuk (one way ANOVA), majd a statisztikailag fennálló különbségeket a Tukey-Kramer posthoc teszt elvégzésével állapítottuk meg. A Kolmogorov-Smirnov teszt alapján a mért változók normál elosztást mutattak, ezért a folytonos változók vizsgálatára a Pearson korrelációs tesztet alkalmaztuk. Bizonyos protokollokban a kategórikus változók vizsgálatára két utas ANOVA-t és azt követő Tukey-Kramer posthoc tesztet alkalmaztunk, ahol az egyik faktorként a kategórikus változó a másik faktorként a magasvérnyomás megléte vagy hiánya szerepelt. Bizonyos esetekben a változók lineáris regressziós vizsgálatára is sor került, ahol a regressziós vonalak meredekségének összehasonlító vizsgálata is megtörtént. A szignifikancia határának minden esetben a $P < 0,05$ -t tekintettük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A magasvérnyomás és elhízás hatása a coronaria arteriolák vazomotor működésére

A magasvérnyomás és elhízás coronaria erek vazomotor működésére gyakorolt hatását coronaria bypass vagy billentyűműtéten átesett betegekből ($N=38$) származó ereken vizsgáltuk. A hipertóniás betegcsoportban az aktuális vérnyomásértékek magasabbak voltak, ami azonban nem érte el a statisztikai különbséget. A két csoport között nem volt különbség a testtömegindex (BMI) mértékében, valamint nem találtunk eltérést a társbetegségek, gyógyszerek, műtétek típusa, a kor és nem tekintetében sem.

Az endothel-függő vazodilatátor, bradikinin ($0,1 \text{ nmol/L} - 1 \text{ } \mu\text{mol/L}$) és az NO-donor nitroprusszid nátrium (SNP, 1 nmol/L and $10 \text{ } \mu\text{mol/L}$) adására az izolált coronaria arteriolák jelentős mértékű vazodilatációja alakult ki. Azt találtuk, hogy nem volt szignifikáns különbség a bradikinin-kiváltott és az SNP-indukált coronaria dilatáció mértékében a normotenzív és hipertóniás betegcsoportban. Ezzel szemben, amikor a coronaria válaszokat elkülönítettük annak alapján, hogy az erek sovány ($\text{BMI}<25$) vagy kövér ($\text{BMI}>30$) betegekből származnak érdekes, nemvárt különbségekre derült fény a normotóniás és hipertóniás betegcsoportokban. A két utas ANOVA szerint a bradikinin-indukálta dilatáció szignifikánsan csökkent a kövér, normotóniás betegekben a sovány, normotóniás betegekhez ($P=0,013$), valamint a kövér, hipertóniás betegekhez ($P=0.025$) viszonyítva. Meg kell jegyezni, hogy az ANOVA szignifikáns interakciót is igazolt a magasvérnyomás és kövérség között ($P=0,001$). Továbbá, ezekben a vizsgálatokban azt is találtuk, hogy az NO-donor, SNP-kiváltotta dilatáció mértéke szignifikánsan csökkent a sovány hipertóniás betegekben a sovány normotenzívokhoz ($P=0,017$) valamint érdekes módon a kövér, hipertóniás betegekhez ($P=0,021$) viszonyítva. Ebben az esetben

az ANOVA lehetséges interakciót mutatott ($P=0,083$) a hipertónia és kövérség érműködésre gyakorolt hatása között.

Ezen, részben nemvárt eredményeink felvetették, hogy a kövér, hipertóniás betegekből származó coronaria mikroerekben az agonista szerek által kiváltott dilatáció mértéke inkább megnőtt, mintsem tovább csökkent volna, ahogy azt korábbi irodalmi adatok alapján feltételeztük. A jelenséget tovább vizsgálva Pearson korrelációval tanulmányoztuk a testtömegindex hatását a coronaria dilatáció mértékére a normotóniás és hipertóniás betegcsoportokban. Szignifikáns, pozitív korrelációt találtunk a bradikinin-kiváltotta dilatáció és BMI között a hipertóniás csoportban, míg negatív korrelációt a normotenzív betegeknél. Hasonlóan, pozitív korrelációt találtunk az NO donor, SNP-indukálta dilatáció és BMI között hipertóniás csoportban, míg nem volt ilyen jellegű összefüggés kimutatható a normotenzív betegeknél. A korrelációs vizsgálatokban szignifikáns különbségeket találtunk a normotóniás és hipertóniás betegek válaszait jellemző regressziós vonalak között mind a bradikinin-kiváltotta ($P=0,008$), mind az SNP-indukálta ($P=0,041$) érdilatáció tekintetében.

További statisztikai analízis során nem találtunk szignifikáns különbséget más független változó és a bradikinin-kiváltott dilatáció mértéke között, (kor: $P=0,617$; férfi nem: $P=0,341$, diabetes mellitus: $P=0,496$, coronaria betegség: $P=0,809$, magas koleszterin szint: $P=0,418$, β -blokkoló: $P=0,477$, ACE-inhibitor: $P=0,269$, nitrát: $P=0,640$, diuretikum: $P=0,670$, lipid csökkentő gyógyszeres terápia: $P=0,444$). Ezen túlmenően az NO donor, SNP-indukálta válaszok esetében sem volt szignifikáns különbség ebben a tekintetben, (kor: $P=0,406$; férfi nem: $P=0,612$, diabetes mellitus: $P=0,147$, coronaria betegség: $P=0,793$, magas koleszterin szint: $P=0,340$, β -blokkoló: $P=0,516$, ACE-inhibitor: $P=0,934$, nitrát: $P=0,739$, diuretikum: $P=0,410$, lipid 1 csökkentő gyógyszeres terápia: $p=0,115$).

4.2. Diabetes mellitus hatása a coronaria arteriolák vazomotor működésére

Elsőként az endothel-függő vazodilatátor, bradikinin kumulatív dózisait alkalmazva (BK; 0,1 nmol/L – 1 μ mol/L) a humán coronaria arteriolák dilatációja alakult ki mindkét csoportban, azonban szignifikánsan nagyobb mértékű volt a diabeteses betegek coronariáin, mint a diabetesben nem szenvedő betegekből izolált ereken. Az endotheltől független, direkt NO-donor, nátrium-nitroprusszid növekvő koncentrációjának (SNP; 0,1 nmol/L – 1 μ mol/L) hatására kialakult vazodilatáció mértéke vizsgálatainkban nem különbözött a két betegcsoport coronaria mikroerein. A vizsgálatokban bevont csoportokban nem volt szignifikáns különbség egyéb fennálló betegség, gyógyszeres kezelés és a műtét típusának vonatkozásában. Erdeményeink továbbá azt is mutatják, hogy a többszörös regressziós analízisben csak a diabetes mellitus jelenléte volt szignifikáns hatással a bradikinin-kiváltotta dilatáció nagyságára.

Hogy mi állhat a fokozott endothel-mediált válaszkészség hátterében, nem pontosan ismert. Ismert, hogy a nitrogén monoxid (NO) és az endothelialis hiperpolarizáló faktor (EDHF) mellett a bradikinin által kiváltott coronaria válaszok hátterében dilatátor természetű prosztaglandinok (prosztaciklinek) is szerepet kapnak. A továbbiakban ezen prosztaglandinok bradikinin-indukált dilatációban betöltött szerepét vizsgáltuk. Az előzőekben ismertetett kísérleteket elvégeztük a nem-szelektív COX-inhibítor, indomethacin (10 μ mol/L, 30 percig) jelenlétében is. A nem diabeteses (DM-) csoportban a bradikinin-indukált dilatáció indomethacin hatására nem változott, míg a diabeteses betegekből (DM+) izolált coronaria arteriolákon a kiváltott dilatáció a kontroll szintre csökkent.

Ismert, hogy a prosztaglandinok szintézisében mind a konstitutívan expresszáldó COX-1, mind az indukálható COX-2 izoforma szerepet játszhat. Mivel korábbi vizsgálatok szerint a diabetesben megfigyelt érfali gyulladás gyakran társul a COX-2 enzim upregulációjával, a továbbiakban a szelektív COX-2-gátló, NS-398 jelenlétében is (10 μ mol/L, 30 percig) vizsgáltuk a

válaszokat. Míg a nem diabeteses betegek arterioláin a szelektív COX-2-gátló nem befolyásolta jelentősen a bradikinin-indukálta érválaszokat, addig a diabetes mellitusban szenvedő betegek coronaria arterioláiban szignifikáns mértékben csökkentette azokat.

Az immunhisztokémiai vizsgálatok alapján a DM(-) betegek coronaria arterioláin nem volt számottevő COX-2 festődés kimutatható, a DM(+) betegekből izolált erek falában a festődés jelentősen fokozott volt mind az endothel, mind a simaizom rétegben.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Az elhízás és magasvérnyomás hatása a koronária mikroerek vazomotor működésére

Korábbi vizsgálatok szerint a kóros mértékű elhízás fokozza a coronaria betegségek kialakulásának rizikóját. Az obesitas coronaria vazomotor funkcióra gyakorolt hatása, különösen más betegségek, mint például a hypertonia együttes jelenlétében nem kellő mértékben ismert. Általános az egyetértés abban, hogy hypertóniában vaszkuláris dysfunkció alakul ki, amely szintén szerepet játszik a fokozott kardiovaszkuláris rizikó kialakulásában. A vazomotor dysfunkciót elsődlegesen a csökkent endothel-dependens dilatáció jellemzi mind a nagy artériákban, mind a rezisztencia arteriolákban. Hypertóniásoknál már korábban kimutatták, hogy csökken a brachialis artéria hyperaemiás, ún. áramlás-mediálta relaxációja (FMD). Obesitasban a vaszkuláris dysfunkció korai kialakulása már szintén leírásra került. Érdekes megfigyelés, hogy a nagy arteriosclerotikus rizikójú egyébként egészséges, kövér gyermekeknél már csökkent az FMD és nitroglycerin-indukálta brachialis artéria relaxáció. Mindezen klinikai megfigyelések alapján feltételezhető, hogy mind a kövérség, mind a hypertonia a nagy artériák kóros dilatációs működésével járnak együtt. Mivel korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a brachialis artéria, kóros körülmények között jelentkező funkcionális eltérései gyakran tükröződnek a coronaria artériák

megváltozott vazomotor működésében feltételeztük, hogy a hipertonia és obesitas együttes előfordulása esetén a coronaria mikroerek vasomotor dysfunkciója súlyosabb formában jelentkezik. A coronaria mikroerek funkcionális elváltozásai hypertóniában és elhízásban nagyrészt feltáratlanok.

Jelen vizsgálatban ezért szív-műtéten átesett betegekből izolált coronária arteriolák vazomotor működésének vizsgálatát tűztem ki célul. Célom volt, hogy feltárjam az elhízás és a magasvérnyomás hatásait a coronaria mikroerek vazomotor működésére. Továbbá, vizsgáltam az elváltozások háttérében álló endothel- és simaizom sejtek által közvetített mechanizmusokat is.

Vizsgálataink során az izolált coronária arteriolákban nem találtunk különbséget az endothel-függő vazodilatátor, bradikininre és az NO-donor, nitroprusszid nátriumra adott dilatáció mértéke között normotenzív és hypertenziós betegek között. Mivel nem volt jelentős különbség a két csoport között az egyéb vizsgált paraméterek tekintetében, úgy tűnt, hogy a hipertonia önmagában nincs jelentős hatással a coronária arteriolák dilatációjára ebben a betegpopulációban. Ugyanakkor, amikor eredményeinket további alcsoport analízisnek tettük ki és a coronária dilatáció mértékét kövér és sovány betegeknél vetettük össze, jelentős különbség mutatkozott a normotenzív és a hypertóniás betegcsoport között. Azt találtuk, hogy normotenzív egyéneknél a kövérség az agonista-indukálta coronária dilatáció mértékének csökkenésével járt együtt (mind a bradykinin indukálta endothel dependens, mind a nitroprussid nátrium kiváltotta endothelium független dilatáció esetében). Azt is megfigyeltük, hogy sovány hypertóniásoknál a coronária dilatáció mértéke csökkent. Ezen, coronaria ereken végzett vizsgálataink összecsengenek a korábbi, elsősorban nagyereken végzett kísérletes adatokkal azokat kiterjesztve igazolja, hogy mikroerek szintjén is a hipertonia és obesitas káros hatást fejt ki az erek vasomotor válaszára.

Azonban további vizsgálatinkban egy előre nem várt eredményt kaptunk, miszerint a hipertonia és obesitas együttes jelenlétében a coronária arteriola

dilatáció (mind bradikinin és az NO-donor nitroprussid natrium hatására kialakuló) jelentősen fokozódott és a dilatáció mértéke szignifikáns, pozitív korrelációt mutatott a betegek testtömeg indexével (BMI-vel). Ezen nemvárt megfigyeléseink úgy gondoljuk, hogy magyarázhatják azt az eredményt miszerint a coronária dilatáció átlagolt adataiban nem volt különbség a normotensív és hypertóniás betegcsoport között, amikor is a különböző testsúlyú betegek adatait átlagoltuk. Összességében jelen eredményeink azt sugallják, hogy hypertóniás betegeknél a túlsúly és az obesitas szoros összefüggésben van egy fokozott, esetleg adaptív artériolás dilatációval.

Az obesitas, hypertonia coronaria mikroerek vazomotor funkciójára gyakorolt hatásainak feltételezett mechanizmusa véleményünk szerint összetett lehet, annak pontos tisztázása további vizsgálatokat igényel. Ismert, hogy a bradykinin indukált coronária arteriola dilatáció részben az endothelből felszabaduló relaxációs faktoroktól, a NO felszabadulás mértékétől, míg a nitroprusszid natrium-indukálta dilatáció részben a vasculáris simaizom NO érzékenységétől függ. Mivel mind az endothel-dependens, mind a független coronária arteriola dilatáció fokozódott elhízott, hypertóniás betegeknél, valószínű, hogy elsődlegesen a vaszkuláris simaizom fokozott NO érzékenysége felelős az általunk észlelt jelenségért. Mindazonáltal a endotheliális kompenzatórikus mechanizmusának érintettsége nem zárható ki teljesen vizsgálataink alapján. Érdekes módon új állatkísérletes vizsgálatokban is azt találták, hogy elhízásban a coronaria mikroerek vasomotor funkciója megtartott vagy éppen fokozott mértékű is lehet. Ezzel kapcsolatos az a mostani klinikai megfigyelés is, miszerint az extrém kövér betegeknél a gyors testsúly csökkentés a NO szintézis csökkenésével jár együtt. Ezen vizsgálatok, összhangban az általunk megfigyelt eredményekkel azt erősítik, hogy bizonyos kórállapotokban a kövérség adaptív vasculáris mechanizmusokat képes aktiválni, megtartva vagy javítva ezzel az artériák vasodilatációs funkcióját.

Az általunk megfigyelt coronaria funkcionális eltérések élettani, kórélettani és klinikai jelentősége nem pontosan tisztázott. Az esszenciális hypertoniára jellemző a teljes peripheriás vaszkuláris ellenállás fokozódása. Tény, hogy a testtömeg növekedésével (legyen az akár muszkuláris típusú vagy zsírszövet jellegű testtömeg gyarapodás), a perctérfogat növekedése kell, hogy társuljon fokozott intravaszkuláris térfogattal, hogy a keringés megfeleljen a fokozott metabolikus igényeknek. A coronaria arteriolák megnövekedett dilatációs képessége a fokozott coronária áramlást és metabolizmust tükrözheti a hypertonia és obesitas korai ún. hiperdinámiás keringéssel járó szakaszában. További, érdekes korábbi megfigyelés, hogy a kövérség hipertóniás betegnél csökkenti a hypertonia célszerv károsodásait.

Összefoglalva vizsgálataink első részét elmondhatjuk, hogy szoros összefüggést mutattunk ki a kövérség és a coronária microvasculatura vazodilatációs képessége között hipertóniás betegeknél. Feltételezzük, hogy az elhízás és hypertonia vaszkuláris mechanizmusokat aktiválhat a coronaria mikroerekben, ami egy adaptációs válasz lehet obesitas és hypertonia együttes jelenléte esetén, és ami óvatosságot igényel, ezen betegcsoportok érműködéseinek vizsgálatakor.

5. 2. Diabetes mellitus hatása a koronária mikroerek vazomotor működésére

Bár a klinikai tapasztalat egyértelműen azt mutatja, hogy diabetes mellitusban a mortalitás és morbiditás jelentős hányadáért a coronaria betegség kialakulása tehető felelőssé, a háttérben húzódó mechanizmusok még mindig nem teljesen tisztázottak. Még kevesebb ismeretünk van a rezisztencia erek szintjén játszódó változásokról. Korábban azt feltételezték, hogy a diabetesben csökkent coronaria áramlás fő oka a nagyerek atherosclerosis. Nitenberg és mtsai bebizonyították, hogy diabetesben a coronaria áramlási rezervkapacitás csökkenése már azelőtt igazolható, mielőtt még az angiographián, vagy a bal

kamra szisztolés funkciójában valami kóros változás megjelenne. Mindezek alapján feltételezték, hogy a diabetesben látható coronariaáramlási rezerv csökkenésért nem az epicardialis erek atherosclerosisra tehető felelőssé, hanem a coronaria microvasculatura csökkent dilatátor kapacitása. Az érfal-függő vazoregulátor mechanizmusok megváltozását a diabetes állatkísérletes modelljeiben már korábban kimutatták: bizonyítottan csökkent az áramlás és agonista által kiváltott, endothel-függő dilatáció. A nagy konduktancia artériák szintjén az endothel-függő vasodilatáció csökkent volta már a humán diabeteses mintákban is kimutatott. Azonban a diabetes mellitus kiserekre, főként a humán coronaria arteriolákra kifejtett hatásáról keveset tudunk még.

Diabeteses betegekből izolált coronaria arteriolákon Miura és mtsai azt tapasztalták, hogy a hypoxia által kiváltott dilatáció csökkent, feltételezéseik szerint az ATP-függő K^+ -csatorna kóros működése miatt. Kísérleteikben a nitrogén monoxid (NO) szintáz és COX-inhibitor egyidejű jelenlétekor a bradikinin által kiváltott endothel eredetű hiperpolarizáló faktor (EDHF)-mediált dilatáció megtartott volt a diabeteses coronaria arteriolákon. Ismert, hogy a NO és EDHF mellett prosztaglandinok (mint pl.: prosztaciklin) is részt vesznek a bradikinin által indukált coronaria válaszokban. A bradikinin által kiváltott prosztaciklin felszabadulás különösen fontos abban az esetben, amikor az egyéb vazodilatátor útvonalak (pl.: a NO-mediált) gátoltak. Jól ismert a prosztaglandinok szerepe a vaszkularis homeosztázis fenntartásában is: gátolják a thrombocytá aggregációt, a proliferációt és vazodilatátor hatásúak. Mind állati, mind humán erekben a prosztaciklin fő forrása a COX-2. Így olyan kóros körülmények között, amikor a COX-2 expresszió jelentősen megemelkedett, a fokozott prosztaciklin szintézis is jelentőséggel bírhat. Nemrég diabeteses egerekben kimutatták, hogy a jelentősen megnövekedett COX-2 expresszió is hozzájárul a bradikinin által kiváltott coronaria arteriola válasz megváltozásához. Ezek alapján feltételezhető, hogy diabetesben a humán coronaria arteriolákon is fokozott a COX-2 expresszió, ami befolyásolhatja a

prostaglandin-mediált válaszokat. Kísérleteinkben azt tapasztaltuk, hogy a diabeteses betegekből izolált coronaria arteriolákon a bradikinin által indukált dilatáció mértéke fokozott, mégpedig feltételezhetően a megemelkedett COX-2-mediált dilatátor prostaglandin termelés következtében. Kísérleteinkben a prostaglandin szintézis farmakológiai inhibitorait használva vizsgáltuk izolált humán coronaria arteriolákon a prostaglandinok bradikinin-mediált vazodilatációban betöltött szerepét. Azt találtuk, hogy a nem-szelektív COX-inhibitor, indomethacin a nem diabeteses csoportban nem befolyásolta jelentős mértékben a bradikinin által kiváltott vasodilatációt, míg a diabeteses betegekből származó arteriolákon szignifikánsan csökkentette a bradikininre adott válaszokat. Ezzel párhuzamosan, a COX-2 szelektív gátlása (NS-398) szintén csak a diabeteses csoportban csökkentette a dilatáció mértékét, a kontroll csoportban nem befolyásolta a kiváltott válaszokat. Miután a szelektív gátlóval elért hatás megegyezett az indomethacin által kiváltott hatással feltételeztük, hogy diabeteses betegek coronariáin a bradikinin által felszabadított prostaglandinok főként COX-2 eredetűek. A funkcionális kísérleteinket immunhisztokémiai vizsgálatokkal egészítettük ki, hogy a COX-2 arteriolaris expresszójában létrejövő változásokat detektáljuk. A nem diabeteses betegek arterioláival ellentétben a diabeteses coronaria arteriolákon fokozott COX-2 immunfestődés volt kimutatható mind az endothel, mind a simaizom rétegben. Ezek a megfigyelések egybevágnak a korábban a diabetes állatkísérletes modelljén tapasztaltakkal. Eredményeink azt mutatják, hogy a diabeteses betegek coronaria arterioláin is a fokozott COX-2 expresszió tehető felelőssé a dilatátor prostaglandinok (főként prosztaciklin) emelkedett mértékű szintéziséért, felszabadításáért.

Diabetes mellitusban számos kóros folyamat következtében vascularis diszfunkció alakulhat ki, ami végső soron a szöveti véráramlás károsodásában és az erek pathológiás morfológiai elváltozásaiban nyilvánul meg. Újabban felmerült az a hipotézis, hogy az emelkedett érfali COX-2 szint és

szövetspecifikus proszttaglandin termelés lehet a felelős a vaszkularis funkció és egyensúly fenntartásáért bizonyos pathológiás körülmények között. A feltételezések szerint a diabetes mellitus kialakulásával egyidejűleg a csökkent érfunkciót kompenzáló mechanizmusok lépnek fel. Az atheroscleroticus plakkok felszínén emellett a fokozott COX-2 enzimaktivitás és következményesen emelkedett prosztaciklin termelés szerepet játszhat a vérlemezkék aggregációjának és a thrombusképződésnek a gátlásában. Az atherosclerosis állatkísérletes modelljeiben pedig felvetődött a COX-2 eredetű proszttaglandinok szerepe az áramlás kiváltotta érfali átépülésben. Továbbá az is ismert, hogy a dilatátor proszttaglandinok jelentős szerepet töltenek be a bradikinin (a coronariaáramlást befolyásoló egyik fontos mediátor) által kiváltott vasodilatációban. Ezen, korábbi ismeretekkel vizsgálati eredményeinket összevetve feltételezhető, hogy az emelkedett COX-2 szint és bradikinin által kiváltott dilatátor proszttaglandin termelés hivatott diabetes mellitusban a szívizom vérellátását biztosítani a microcirculatio romlása ellenére, ezzel megelőzve a végzetes cardiovascularis szövődményeket. Ugyanakkor kísérleti eredményeink felvetik azt a hipotézist is, hogy a COX-2 farmakológiai gátlása interferálhat ezen adaptív mechanizmussal, károsítva a coronaria mikrokeringést kifejezetten a diabeteses populációban.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A metabolikus szindróma multifaktorilális eredetű és feltehetőleg az azt jellemző fő kórállapotok, mint például a kóros mértékű elhízás, magasvérnyomás és diabetes mellitus együttesen hatással van az kardiovaszkuláris rendszer működésére. Az hogy az egyes, kórállapotok hogyan változtatják meg a koronária erek vazomotor működését még nem kellően ismert. Tudományos kutatásaimban ezért célul tűztem ki, hogy vizsgáljam a szívsebészeti műtéten átesett betegekből származó, izolált coronaria mikroerek

vazomotor működését és hogy feltárjam az elhízás, magasvérnyomás és diabetes mellitus coronaria mikroerek vazomotor működésére gyakorolt hatásait. Vizsgálataink során az alábbi új megállapításokat tettem: 1) a normál vérnyomással jellemzett állapotban az izolált coronaria erek működése károsodik az elhízott betegekben, azonban 2) a hypertóniás betegekben izolált coronaria arteriolák agonista szerek hatására kialakuló vasodilatációja elhízott betegekben fokozódik, a normál testtömegű betegekhez viszonyítva. Ezek alapján feltételezem, hogy a coronaria arteriolák fontos adaptációs képessége alakul ki hypertonia és elhízás együttes előfordulása esetén. Kísérleteinkben más részében azt találtam, hogy 3) a diabetes mellitusban szenvedő betegek izolált coronaria arterioláiban a bradikinin fokozott dilatációt okoz a nem diabeteses betegekhez viszonyítva, aminek a hátterében a coronaria arteriolák fokozott ciklooxygenáz-2 expressziója és dilatátor prosztaglandin termelése áll.

Tudományos eredményeim szerint metabolikus szindrómában az egyes kórállapotok, mint a magasvérnyomás, elhízás és 2-es típusú diabetes mellitus eltérően hatnak a coronaria mikroerek vazomotor működésére. Annak ellenére, hogy a kórállapotok jelenléte minden bizonnyal károsítja a mikroerek működését, számolnunk kell olyan adaptív mechanizmusok jelenlétével is, amelyek szerepet játszanak a szív kóros körülményekhez alkalmazkodó mikrokeringésének fenntartásában.

KÖZLEMÉNYEK:

Az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények:

Fulop T, Jebelovszki E, Erdei N, Szerafin T, Forster T, Edes I, Koller A, Bagi Z. Adaptation of Vasomotor Function of Human Coronary Arterioles to the Simultaneous Presence of Obesity and Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007. 27(11):2348-54. impakt faktor: 6,883

Szerafin T*, Erdei N*, **Fulop T**, Pasztor ET, Edes I, Koller A, Bagi Z. Increased cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin-mediated dilation in coronary arterioles of patients with diabetes mellitus. *Circ Res.* 2006;99(5):e12-7. **társ elsőszerezős közlemény* impakt faktor: 9,854

Az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények összesített impakt faktora: 16,737

További *in extenso* közlemények:

Koszegi Z, Balkay L, Galuska L, **Fulop T**, Velok L, Voith L, Hegedus I, Edes I. Integration of Different Cardiological Investigations (echocardiography, coronarography, and SPECT) in a polar map display. *Computers in Cardiology* 1998, Los Alamitos IEEE: Computer Society Press 1998/25 429-432

Kulin L, Koszegi Z, Szuk T, Kun C, Csapo K, **Fulop T**, Voith L, Galuska L, Tron L, Vaszily M, Edes I. A myocardiális perfúzió javulása bal kamrai rezekciót követően *Orv Hetil.* 1999 Aug 8;140(32):1779-81.

Fülöp T. Val-HeFT Study J Am Coll Card. (Magyar Kiadás) I. évfolyam, 1. szám 2001.március

T. Fülöp, I. Hegedüs, I. Édes,: Examination of left ventricular Contractile Reserve by Doppler Myocardial Imaging in Patients with Dilated Cardiomyopathy. Congestív Heart Failure, July/August 2001.191-195

Galajda Z, **Fulop T**, Peterffy A. Subacute left ventricular rupture complicated by free wall rupture: repair with a TachoComb sheet and Tissucol glue. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Oct;122(4):836-7. IF: 3,141

Fülöp T., Édes I.: ValHeft. Az angiotenzin II receptor blokkoló valsartan szerepe a krónikus szívelégtelenség kezelésében. Tényeken alapuló orvoslás (TAO) 2002/1 IV. évf. 1. szám

Zs Köszegi , L Galuska , Sz Szakáll Jr , Sz Lehel , **T Fülöp** , I Edes , L Balkay
A metabolikus PET vizsgálatok helye a kardiológiai képalkotó eljárások között
Orv Hetil. 2002 May 26;143 (21 Suppl 3):1314-6

Cs Tóth , E Ujhelyi , **T Fülöp** , I Edes Clinical predictors of early left ventricular thrombus formation in acute myocardial infarction. Acta Cardiol. 2002 Jun ;57 (3):205-11 IF: 0,529

Z Szabó , Gy Kakuk , **T Fülöp** , J Mátyus , J Balla , I Kárpáti , A Juhász , Cs Kun , Zs Karányi , I Lorincz Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. Nephrol Dial Transplant. 2002 Sep ;17 (9):1634-8 IF: 2,672

Czuriga I, Rieicansky I, Bodnar J, **Fulop T**, Kruzsicz V, Kristof E, Edes I, For
The NEBIS Investigators; NEBIS Investigators Group
Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in
hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). Cardiovasc
Drugs Ther. 2003 May;17(3):257-63 IF: 1,174

Zs Koszegi , R Kolozsvari , J Varga , L Galuska , T Szuk , K Csapo , **T Fulop** , I
Hegedus , D Apro , M Vaszily , A Peterffy , I Edes 99mTc-MIBI SPECT
assessment of the effects of aneurysm resection on the left ventricular
morphology. Acta Cardiol. 2004 Oct ;59 (5):541-6 IF: 0,529

Szentkirályi I, Galajda Z, Jagamos E, Papp Cs, Bodnár F, **Fülöp T** , Péterffy Á
Ebstein anomália - a felnőttkorban végzett műtétekkel kapcsolatos tapasztalatok
Orv Hetil. 2004 Nov 7;145 (45):2289-92

Fülöp T. Fokozódó szelektivitás, pleiotrop hatás, csökkenő mellékhatások:
nebivolol (Nebilet) Tényeken alapuló orvoslás (TAO), 2006/4 VII. évfolyam 4.
szám

Fülöp T. Normoglycaemia –mindegy milyen eszközzel ? Háziorvos
Továbbképző szemle 2007 12. 121-123

Fülöp T., Édes I. Kettős gátlás – egy tableta Metabolizmus IV. évf. Suppl.D
2007. szeptember

Koszegi Z, Balkay L, Galuska L, Varga J, Hegedus I, **Fulop T**, Balogh E, Jenei
C, Szabo G, Kolozsvari R, Racz I, Edes I. Holistic polar map for integrated
evaluation of cardiac imaging results. Comput Med Imaging Graph. 2007
Oct;31(7):577-86. IF: 1,031

Az *in extenso* közlemények összesített impact faktora: 25,813

Könyvfejezet:

Fülöp T, Hegedűs Ida Mitrális Vitiumok Echocardiographiás CD Atlasz
Minerva Budapest 2003, 29-36

Fülöp T, Czuriga I. Diabetes mellitus és a szívbetegségek, Kardiológia Melania
Kiadó Budapest 2007, 175-182

Idézhető absztraktok:

Rónaszéki A., Aubert AE., **Fülöp T.**, Van de Werf., De Geest H.: Individually different time relation of left atrial systole to the left ventricular early diastole at the same frequency and A-V delay in normal dog s heart Proceedings of American-French-Moroccan International Congress of Cardiology Marakesh 1988, 30.

Fülöp Tibor, Neuwirth Gyula, Bense Erzsébet: Cukorbetegség fájdalmas neuropathiája Diabetológia Hungarica 1994/suppl.

Fülöp Tibor, Takács Rita, Hegedűs Ida: Szívizom Doppler (DMI) vizsgálatok I. típusú cukorbetegségeken (IDDM) Cardiológia Hungarica 1997/suppl.

Hegedűs Ida, **Fülöp Tibor**, Bódi Annamária: Mitől függ a bal kamra kontrakció csúcssebessége? Cardiológia Hungarica 1997/suppl.

Hegedűs Ida, Bódi Annamária, **Fülöp Tibor**: Myocardial Doppler Examination in pulmonary hypertension. Echocardiography Vol.14, No.6 1997 Part 2 S66

Fülöp Tibor, Hegedűs Ida, Neuwirth Gyula: Szívom-Doppler (DMI) vizsgálatok I. típusú (IDDM) diabeteses betegeken. Diabetologia Hungarica 1998/suppl.

Fülöp Tibor, Csánky Eszter, Hegedűs Ida: Szívizom-Doppler vizsgálatok pulmonális hipertenzióban. Cardiologia Hungarica 1998/suppl.

Kőszegi Zsolt, Kerekes Sándor, Szűk Tibor, Balkay László, Emri Miklós, Galuska László, **Fülöp Tibor**, Hegedűs Ida, Csapó Kálmán, Voith László, Édes István: Kardiológiai vizsgáló eljárások (echocardiografia, coronarografia, és SPECT) eredményeinek integrálása polar map ábrázolásában. Cardiologia Hungarica, 1998/suppl.

Kőszegi Zsolt, **Fülöp Tibor**, Szakáll Szabolcs, Balkay László, Emri Miklós, Trón Lajos: Dinamikus 18FDG-PET vizsgálat a szívizom glukózfelvételének mérésére. Diabetologia Hungarica 1998/suppl.

T. Fülöp, I. Hegedűs: The characteristic features of the concentric and assymetric left ventricular hypertrophy with Doppler Myocardial Imaging (DMI) Echocardiography suppl. Vol. 15. No.8, 1998. Nov.

Fülöp T, Hegedűs I.: Bal kamrai kontraktilis rezerv meghatározása szívizom – Dopplerrel, Cardiologia Hungarica 1999/suppl. 2.

Balogh E., Kőszegi ZS., Szűk T., Balky L., Galuska I., **Fülöp T.**, Hegedűs I., Voith, L.: A hibernált és a remodelling miatt rosszul kontrahálódó szívizom elkülönítődése echocardiographia, coronarographia és SPECT/PET eredményeinek integrálásával, Cardiologia Hungarica 1999/suppl. 2.

Kertész A., Kőszegi Zs., **Fülöp T.**, Ondrejko ZS., Lengyel Zs., Balkay L., Trón L.: Insulin clamp-el végzett dinamikus 18 FDG-PET a szívizom anyagcsere vizsgálatára. *Cardiologia Hungarica* 1999/suppl. 2.

Kőszegi Zs., Kulin L., Szűk T., Capó K., **Fülöp T.**, Voith L., Galuska L., Vasziy M., Édes I.: A myocardialis perfúzió javulása bal kamrai resectiót követően. *Cardiológia Hungarica* 1999/suppl. 2.

Fülöp T.: Insulin rezisztencia, rizikótényezők Hypertonia és Nephrologia 1999,3 (S1)

Fülöp T., Bednárszky I., Kertész A.: Diabeteszes betegek invazív kivizsgálása során szerzett tapasztalataink a UKPDS tükrében. *Diabetológia Hungarica*, 2000/suppl.

Kertész A., Kőszegi Zs., **Fülöp T.**, Ondrejko Zs., Lengyel ZS., Balkay L., Trón L.: Insulin clampmel végzett FDG-PET vizsgálat a szívizom glükóz felvételének meghatározására. *Diabetologia Hungarica*, 2000/suppl.

Kun Cs., **Fülöp T.**, Neuwirth Gy.: Kamrai elektromos instabilitás cukorbetegben. *Diabetologia Hungarica*, 2000/suppl.

Fülöp T., Hegedüs I.: Mit jelent a késő-szistolés kontrakció? *Cardiologia Hungarica* 2000/3 suppl.

Kertész A., Hegedüs I., Bódi A., Bednárszky I., Péter A., Szokol M., Kun Cs., **Fülöp T.**, Bedő Z., Czuriga I., Horváth G., Péterffy Á.: Szöveti Doppler gyorsulás-mód kamrai ingerképzési és vezetési zavarokban. *Cardiologia Hungarica* 2000/3 suppl.

Kőszegi Zs., Kolozsvári R., Vaszily M., Szűk T., Varga J., Galuska L., **Fülöp T.**, Voith L., Édes I.: A bal kamrai aneurysma rezekció morfológiai és funkcionális eredményeinek felmérése TC-MIBI SPECT –tel. *Cardiológia Hungarica* 2000/3 suppl.

Daragó A., Kőszegi Zs., Balkay L., Galuska L., Hegedüs I., **Fülöp T.**, Trón L., Varga A.: EKG kapuzott FDG-PET vizsgálat bal kamrai myocardium metabolizmusának és kontrakciójának megítélésére. *Cardiológia Hungarica* 2000/3 suppl.

T. Fülöp, I. Hegedüs, I. Édes: Examination of Left Ventricular Contractile Reserve by Doppler Myocardial Imaging in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *European Journal of Echocardiography* 2000 Dec. suppl.

Hegedüs I., **Fülöp T.**, Kristóf É., Bódi A., Péter A., Édes I: Kamrai asynergia *Cardiologia Hungarica* 2001/2. suppl.

Rácz I., Páll D., Hegedüs I., **Fülöp T.**, Kristóf É., Bódi A., Péter A., KatonaÉ., Édes I.: Echocardiographiás vizsgálatok hypertóniás fiatalokon. *Cardiologia Hungarica*, 2001/2 suppl.

Bednárszky I., Páll D., Hegedüs I., **Fülöp T.**, Kristóf É., Bódi A., Péter A., Katona É., Édes I: Fiatal hypertóniások szívizom Doppler vizsgálata *Cardiológia Hungarica* 2001/2 suppl.

Fülöp T., Hegedüs I., Édes I., Rejtő L.: Doxorubicin indukálta kardiotoxicitás korai észlelése szöveti doppler (DMI) technikával. *Cardiologica Hungarica* 2001/2 suppl.

Juhász A., Balogh Z., Nagy E., **Fülöp T.**, Csongrádi É., Seres I., Karányi Zs., Parragh Gy.: A szívelégtelenség és az obesitas kapcsolatának komplex vizsgálata. Hypertonia és Nephrologia 2001, (5) S4: 174

Szabó Z, Kakuk Gy, **Fülöp T**, Mátyus J Balla J, Kárpári I, Juhász A, Kun Cs, Karányi Zs, Lőrincz I A hemodialízis hatása a 12 elvezetéses felületi EKG P hullám időtartamára és diszperziójára Cardiologia Hungarica 2002/1 suppl.

Páll D, Setakis G, Katona É, Hegedűs I, **Fülöp T**, Csiba L, Polgár P, Kakuk Gy, Fülesdi B Az angiotenzin konvertáló gén polymorphismus, a carotis média vastagság és a bal kamra tömeg index serdülőkori hypertoniában Cardiologia Hungarica 2002/1 suppl.

Fülöp T, Hegedűs I, Éeds I, Juhász A, Balogh Z, Nagy E, Csongradi É, Káplár M, Seres I, Karányi Z, Paragh Gy Echocardiographiás vizsgálatok obesitasban Cardiologia Hungarica 2002/1 suppl

Fülöp T, Hegedűs I, Kristóf É, Péter A, Édes I, Páll D Egészséges fiatalok vizsgálata szöveti Doppler (DMI) technikával. Normál érték Cardiologia Hungarica 2003/2 suppl.

Fülöp T, Hegedűs I, Kristóf É, Péter A, Páll D Hypertoniás fiatalok kardiális célszerv-károsodásai Hypertonia és Nephrológia 2003; 7 (S4): 97-150

Fülöp T., Hegedűs I, Bódi A, Kristóf É, Péter A, Kertész A Bal véna cava superior perzisztens Cardiologia Hungarica 2004/2 suppl. C

T Fulop, I Racz, Z Koszegi, A Peter, A Bodi, A Kertész, I Edes ,I Hegedus The rate of wall motion abnormality does not depend on the ischaemic time in the first hours of acute myocardial infarction. European Journal of Echocardiography Vol.6. suppl.1 2005 dec.

T Fulop, I Hegedus, I Edes, A. Juhasz Alterations in the Left and Right ventricular structural characteristics, systolis and diastolic functions during extreme obesity European Journal of Echocardiography Vol.6. suppl.1 2005 dec.

Hegedűs I, **Fülöp T**, Rácz I, Daragó A, Péter A, Kertész A, Bódi A, Kristóf É, Édes I Strain Rate Imaging vizsgálatok szívinfarktusbán Cardiológia Hungarica 2006/1 suppl

T Fulop, I Hegedus, I Edes, K. Barta, I Lorincz Can echocardiography early screening detect the doxorubicin induced cardiotoxicity ? European Journal of Heart Failure Vol. 5. Suppl.1. Jun. 2006

Bagi Z, **Fulop T**, Jebelovszki E, Erdei N, Szerafin T, Forster T, Koller A, Edes I. Adaptation of Coronary Arteriolar Dilations to The Simultaneous Presence of Obesity and Hypertension: Role of Increased Nitric Oxide Sensitivity. Circulation, Oct 2007; 116: II_230.

