

A DIABÉTESZ SZÖVŐDMÉNYEINEK ÚJ ASPEKTUSAI: LÉGZŐRENDSZERI ÉS AGYI KÁROSODÁSOK

Dr. Südy Roberta

PhD értekezés tézisei

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet
Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet
Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők:
Prof. Dr. Babik Barna PhD
Prof. Dr. Peták Ferenc PhD DSc

Szeged, 2020

BEVEZETÉS

A diabétesz mellitusz (DM) olyan heterogén betegségcsoport melyben a krónikus hyperglikémia meghatározó. A betegség hátterében az inzulin szekréciójának, és/vagy hatásának zavara áll. A tartós hyperglikémia következtében kialakuló makro- és mikroangiopátia többszervi károsodáshoz vezet, klinikailag mint kardiológiai szövődmény, diabéteszes retinopátia, neuropátia jelenik meg. A perzisztáló hyperglikémia ozmotikus és oxidatív stresszhez vezet a sejtekben. Több patológiás intracelluláris jelút aktiválódik, melynek eredményeként károsodik az endothel, a simaizomsejtek és intracelluláris és extracelluláris fehérje diszfunkcióhoz vezet. A hyperglikémia többek között a reaktív oxigén-gyökök (ROS), a késői-glikációs végtermékek (AGEs) felszaporodásához, a protein-kináz C jelút aktiválódásához vezet, melyeknek számos következménye jelentkezik. Kapilláris okklúzióhoz, a vazokonstriktor és vazodilatátor faktorok egyensúlyának megbomlásához, fokozott érújdonképződéshez vezet. Ezek a hatások a légzőrendszert és a cerebrovaszkuláris rendszert is jelentős mértékben érinthetik.

Légzőrendszert érintő elváltozások

A DM által indukált szisztémás és lokális gyulladás hatására felszabaduló citokinek és a mátrix fehérjék fontos szerepet játszhatnak a pulmonális elváltozásokban. A diabétesz által érintett szervrendszerek funkcióját jelentősen ronthatja továbbá a szisztémás keringésben kialakuló angiopátia. A pulmonális keringés érintettségére irányuló vizsgálatok leginkább a nagy pulmonális artériák endotél funkciójának romlására fókuszáltak, és nem fordítanak kellő figyelmet az alveoláris szintű folyamatokra. Az extracelluláris mátrix, a bazálmembrán vagy az érfalak kollagén molekuláinak nem enzimatis glikáció révén létrejött strukturális átalakulása, mechanikai és funkcionális változásokhoz vezethet. A tüdő kollagénben igen gazdag szerv, ezért az AGE-termékek jelentős szerepet játszhatnak a tüdőt érintő károsodás kialakulásában, ezzel a légzőrendszeri mechanikai tulajdonságainak megváltozásához vezethetnek. Anyagcsere betegségek következtében a légutak falában és a tüdőszövetekben bekövetkező strukturális és funkcionális elváltozásokért felelős mechanizmusok feltárásában az utóbbi időben jelentős előrelépés történt. Az erre irányuló vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, így a metabolikus elváltozások légzőrendszeri hatásainak vizsgálatára irányuló eredmények sem egységesek. Egyes vizsgálatok spirometriával mért légzésfunkció romlását mutatták diabétesz jelenlétében, ugyanakkor más kutatások nem találtak ilyen elváltozásokat. Ennek háttérben a vizsgálat jellegéből adódóan az eredmények beteg-kooperáció függése, valamint a vizsgálati populációkban jelenlévő heterogenitás állhatnak. Továbbá a spirometriás paraméterek nem elég érzékenyek a DM által leginkább érintett perifériás légúti és szöveti kompartmentekben bekövetkező változások észlelésére.

Cerebrovaszkuláris károsodás

Az agy tömege a testtömeg 2%-a, ennek ellenére a keringő perctérfogat tizedét, a szervezet számára rendelkezésre álló oxigén ötödét használja fel, ezzel együtt minimális a kapacitása anyagcsere-metabolitok tárolására. Diabétesz mellitusz során a megváltozott ligand-mediált aktivitású arteriolák a neurovaszkuláris csatolás megbomlásához és károsodott autoregulációhoz, ezzel együtt nyomáspasszív agyi áramláshoz vezethetnek. A megváltozott vaszkuláris mintázat a cerebrovaszkuláris integritás csökkenését eredményezi. Mindezek háttérében az intima rétegének megvastagodása, főleg a kis erekben jelentős bazális lamina kiszélesedése és a vaszkuláris simaizomsejtek fenotípusának megváltozása áll. A kóros Rho-kináz (ROCK) szignál eredményeként bekövetkező fokozott miozin könnyű lánc foszforilációja így mint tartósabb erősebb kontrakció mutatkozik meg. A magas vércukorszint további kóros jelutakat aktivál, melynek eredményeként a nitrogén-monoxid (NO) szintézis zavart szenved, valamint a CO₂-ra adott válaszkészség csökken hozzájárulva a miogén tónus fokozódásához. A funkcionális és strukturális elváltozások következtében kialakult agyi keringési zavar emeli az agyi érkatasztrófák kialakulásának esélyét. Továbbá, az agy magas oxigén extrakciója miatt a centrális vénás vér (ScvO₂) az agyi szöveti szaturációt (CrSO₂) mintegy fiziológiás körülmények között is meghaladja, köztük szaturációs rés alakul ki (gSO₂). A kiváló globális oxigenizációs paraméternek számító ScvO₂ nem minden esetben lehet alkalmas arra, hogy tükrözze a regionális oxigénfelhasználást, így az agyszövetről sem nyújthat kielégítő információt. Mindezek együttesen felvetik a lehetőségét az CrSO₂ csökkenésének és a gSO₂ megváltozásának.

CÉLKITŰZÉSEK

Mivel a diabétesz egyes szervekre gyakorolt hatása még nem kellőképpen tisztázott, így két a diabétesz következményeinek kitett vitális szervre gyakorolt káros hatását vizsgáltuk transzlációs és klinikai körülmények között. Randomizált kontrollált állatkísérletes tanulmányunkban a légzőrendszer érintő változásokat vizsgáltuk. Az állatkísérletes modellből és a kísérleti elrendezésből adódóan lehetőség volt a DM légzőrendszerre gyakorolt hatásának tanulmányozására a társbetegségek és egyéb heterogén tényezők (pl: életkor, diabétesz kezdete) nélkül kontrollált intervenciók mellett. Klinikai tanulmányunkban a diabétesz agyi hatásaira fókuszáltunk, hiszen ezen betegpopuláció a perioperatív időszakban különösen kitett a regionális szöveti oxigénszaturációs változásoknak. A fennálló makro, - és mikroangiopátia miatt az agyi keringés is károsodott, így az potenciálisan exponált az oxigén ellátás és igény deficitnek. Ezért a CrSO₂ változásait vizsgáltuk altatott lélegeztett betegeken.

Állatkísérletes vizsgálatunkban célul tűztük ki a hosszútávú hiperglikémia hatásainak légúti és légzőrendszeri szöveti mechanikára, tüdőtérfogatokra, gázcsere paraméterekre és strukturális

elváltozásokra gyakorolt hatásának vizsgálatát a diabétesz egyes (T1DM) és kettős típusú (T2DM) rágszálómodelljében:

- I. Az inzultus mértéke különböző a két diabéteszes csoportban, így feltételezhetőek különbségek a vizsgált paraméterekben a két csoport között.
- II. A disszipatív és elasztikus légzőrendszeri szöveti viszkoelasztikus paraméterek is érintettek a diabétesz által.
- III. A légúti mechanikai paraméterekre gyakorolt káros hatás a légúti válaszkészség változásában is megjelenik.
- IV. A T1DM-ben, és T2DM-ben megjelenő funkcionális elváltozások hozzájárulnak a tüdőterefogatokban megjelenő változásokhoz.
- V. A diabétesz által indukált funkcionális és strukturális elváltozások így várhatóan mint csökkenő tüdőterefogat, romló gázcsere paraméterek és szövettani elváltozás jelennek meg. Ezért vizsgáltuk a funkcionális reziduális kapacitást (FRC), az artériás vér parciális oxigén tenziójának és a belégzett gáz oxigénkoncentrációjának hányadosát ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) az intrapulmonális söntfrakciót (Q_s/Q_t) és a kollagén mennyiségét szövettani mintákon.

Klinikai tanulmányunkban a hosszantartó hiperglikémia cerebrális hatásait vizsgáltuk. Mivel az agyszövet oxigénigénye a legmagasabb fiziológiás körülmények között, így a kevert vénás vér nem minden esetben lehet képes tükrözni a regionális változásokat a szöveti oxigénszaturációban. Így az ScvO_2 túlbecsülheti a regionális agyszöveti oxigénszaturációt. Valamint a DM szövődményeként károsodott cerebrovaszkuláris keringés miatt az agyszöveti oxigénszaturáció intraoperatív becslése különösen problémás lehet. Ezért a CrSO_2 monitorozása jelentős lehet a hipoxiás epizódok felismerésében és megfelelő ellátásában. Így a következő hipotéziseket vizsgáltuk:

- I. Hipotézisünk szerint a közeli infravörös fény spektroszkópiával (NIRS) mért CrSO_2 alacsonyabb szívsebészeti beavatkozásra kerülő diabéteszben szenvedő betegekben a diabéteszben nem szenvedő betegekhez képest
- II. Az ScvO_2 és CrSO_2 paraméterek közötti fiziológiásan is jelen levő szaturációs rés (gSO_2) kiszélesedett T2DM jelenlétében
- III. Az ScvO_2 , CrSO_2 , és gSO_2 paraméterek intraoperatív változást mutathatnak a beavatkozás minőségétől függően, így ezen paramétereket vizsgáltuk kardiopulmonális *bypass* (*cardiopulmonary bypass* - CPB) és dobogó szíven történő szívkoszorúér-áthidalás (*off pump coronary artery bypass* - OPCAB) procedúrák alatt T2DM-ben szenvedő és metabolikus státuszuk alapján kontroll csoportot képező betegekben

ANYAG ÉS MÓDSZER

Állatkísérletes tanulmány - a légzőrendszer vizsgálata

A diabétesz kialakítása

Fiatal, öt hetes, hím Wistar patkányokat (n=42) véletlenszerűen három csoportba osztottunk: kontroll csoport (C, n=14), egyes típusú diabéteszes csoport (DM1, n=14), valamint kettes típusú diabéteszes csoport (DM2, n=14). A DM2 csoport állatai magas zsírtartalmú diétában részesültek, míg a kontroll és DM1 csoport állatai mindvégig normál tápot (3,9% zsír, 20,1% fehérje) kaptak. Az T1DM-t magas dózisú (65 mg/ttkg) streptozotocin (STZ) egyszeri intraperitoneális (ip.) injekciójával hoztuk létre. A T2DM-t magas zsírtartalmú (high fat diet 47% zsír, 18% fehérje, 35%szénhidrát) diéta és alacsony dózisú STZ egyszeri (30 mg/ttkg) intraperitoneális adásával alakítottuk ki. A kontroll csoport állatai a STZ oldószerét kapták (citrát-puffer, pH 4.4). Amennyiben a vér glükózsztintje nem érte el az 7,8 mmol/l szintet az STZ kezelést a 7. napon megismételtük, erre összesen 4 esetben volt szükség. Az állatokat 12 héten keresztül megfigyeltük. A vizsgálat krónikus jellegéből adódóan az állatok jólétére különös figyelmet fordítottunk 3R elveknek megfelelően. Egy állatot a 7. héten feláldoztunk a T1DM csoportból izoláció, étvágytalanság és szőrvesztés miatt.

Az állatok előkészítése

Az STZ injekciót követő 12 hét elteltével, az anesztézia indukciójaként 45 mg/ttkg ip. Na-pentobarbitált alkalmaztunk, majd 5 mg/ttkg dózis 30 percenkénti intravénás adásával tartottuk fennt. Tracheosztómiát követően az állatokat 55-60/perc közötti lélegeztetési frekvencián, 8 ml/ttkg légzési térfogattal, és 21%-os belégzési oxigénfrakcióval (FiO₂) lélegeztettük. Centrális vénás és artériás kanüloket helyeztünk be vérnyomásmérés és gyógyszeradagolás céljából. Az állatokat melegítőpárnára helyeztük a testhőmérséklet kontrollálása érdekében (37 ± 0.5 °C). A kényszerített oszcillációs méréseket pipecuronium 30 percenkénti iv. adása mellett végeztük (0,1 mg/kg)

Funkcionális reziduális kapacitás

Az állatok FRC-jét teljes test pletizmográfal határoztuk meg. A mérés előtt az állatokat mesterségesen lélegeztettük és a szivárgásmentesen zárható plexidobozon egy szelepet nyitva tartottunk. Ezt követően kilégzés végén elzártuk a respirátort, lezártuk a doboz külvilággal kommunikáló szelepet, és spontán légzési erőfeszítések alatt mértük a nyomást a dobozban és az állat tracheájába vezetett tubusban. A Boyle-Mariott törvény segítségével meghatároztuk az állatok FRC-jét.

Légúti és légzőrendszeri szöveti mechanika

A légzőrendszeri mechanika megítélésére a kényszerített oszcilláció módszerét alkalmaztuk. A mérési elv a légzőrendszernek egy külső kis-amplitúdójú álvéletlen gerjesztő nyomásjellel szembeni bemenő mechanikai impedanciájának (Z_{rs}) leírásán alapul. A tracheakanült egy hullámcsövön

keresztül összekötöttük a jelgenerátorként szolgáló hangszórával. Kilégzésvégi állapotban a légzőkör felé elzárva a levegő útját egyidejűleg mértük a laterális nyomást a hullámcső trachea és hangszórá felőli végén, melyekből a hullámcső mechanikai terhelőimpedanciájának spektrumát számítottuk. Az impedancia spektrumokból számítógépes modellillesztéssel meghatározhatók a légutak és a légzőrendszeri szövetek mechanikai tulajdonságait jellemző paraméterek. Ezek a frekvencia-független légúti ellenállásból (R_{aw}) és inertanciából valamint a légzőrendszer viszkoelasztikus tulajdonságait jellemző szöveti csillapítási tényezőből (G) és szöveti rugalmassági tényezőből (H) állnak. A szöveti hiszterezivitást (η) a tüdőszövet disszipatív és elasztikus tulajdonságaiban mutatkozó kapcsolat megítélésére a G/H hányadosaként számítottuk. Kiszámítottuk az FRC-re vonatkoztatott normalizált légúti ellenállást (SR_{aw}), szöveti csillapítást (SG) és szöveti rugalmasságot (SH).

Az intrapulmonális söntfrakció és a PaO_2/FiO_2

Artériás és centrális vénás vérgázmintákból a kapilláris (CcO_2) artériás (CaO_2) és vénás (CvO_2) oxigén tartalom segítségével a módosított Berggren egyenlet alapján meghatároztuk az intrapulmonális söntfrakciót (Q_s/Q_t) ($Q_s/Q_t = (CcO_2 - CaO_2)/(CcO_2 - CvO_2)$). Az oxigenizáció megítélésére az artériás vér parciális oxigén tenziójának és a belégzett friss gáz oxigén frakciójának hányadosát (PaO_2/FiO_2) használtuk.

Szövettani vizsgálat

A kísérleti protokoll befejezését követően a tüdőket 4% formalinban fixáltuk, majd paraffinba ágyasztuk és az 5 μ m-es metszeteket megfestettük Picro Sirius Red festékkel a kollagén vizualizációja céljából. A metszeteket digitalizáltuk, majd metszetenként legalább három reprezentatív 0,15-mm² téglalap alakú területet vizsgáltunk. A kollagén szegmentálása egy vizsgáló által vakon történt a Trainable Weka Segmentation elnevezésű beépülő modul alkalmazásával a Fiji programban.

Vizsgálati protokoll

A DM indukcióját 12 héttel követően az állatokat elaltattuk és mesterségesen lélegeztettük. Megmértük az állatok FRC-jét, majd biztosítottuk az artériás és centrális vénás kanülöket. Az állatokat 3 H₂Ocm pozitív végkilégzési nyomás (PEEP) mellett lélegeztettük artériás és centrális vénás vérgázmintákat vettünk, majd elvégeztük a kényszerített oszcillációs méréseket. Ezt követően a méréseket megismételtük 0 és 6 H₂Ocm PEEP mellett is véletlenszerű sorrendben. Minden egyes PEEP váltást követően 3 perces időintervallumot vártunk az egyensúlyi állapot eléréséhez. A kísérlet első PEEP-függést vizsgáló részét követően a PEEP-et mindvégig 3 H₂Ocm-en tartottuk, és a légúti válasz-késég felmérése céljából emelkedő dózisú (2-4-8-16-32 μ g/kg/min) iv. metakolin (MCh)-provokáció mellett kényszerített oszcillációs méréseket végeztünk. A vizsgálati protokoll befejezését követően a tüdőket szövettani elemzésre kimetszettük.

Klinikai tanulmány - cerebrális hatások vizsgálata

Betegek

Prospektív leíró kohorsz vizsgálatunkba 139 elektív szívsebészeti beavatkozásra kerülő T2DM (T2DM-, n=48) és kontroll (C-, n=91) beteget vontunk be. A betegek közül a T2DM csoportba kerültek azok a páciensek, akiknek az anamnézisében dokumentáltan szerepelt DM, valamint azok, akiknek a hemoglobins A1c (HbA1c) értéke magasabb volt min 6,4%. Az operáció típusa és a metabolikus státusz alapján négy csoportot alakítottunk ki: OPCAB procedúrát igénylő beavatkozások kontroll és diabétesz mellitusban szenvedő betegcsoportját (C-OPCAB, n=31 és T2DM-OPCAB, n=24) valamint CPB procedúrát igénylő műtéti beavatkozások esetén kontroll és DM-ben szenvedő betegcsoportokat (C-CPB, n=60, T2DM-CPB, n=24). Kizárási kritériumot képzett az idős kor (>80 év), a rossz ejekciós frakció (<40 %), az egyoldali szignifikáns nyaki ütőér-szűkület, krónikus obstruktív tüdőbetegség és korábbi agyi érkatasztrófák. A vizsgálati protokollt a Szegedi Tudományegyetem Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (WHO 2788).

Anesztézia

Az anesztézia indukcióját megelőzően felhelyeztük a NIRS érzékelőket a páciensek homlokára. Továbbá az anesztézia mélységének monitorozására szolgáló EMG és EEG aktivitást figyelő szenzorokat is felragasztottuk, melyek segítségével meghatározható volt a gyártó által megadott „Response” (RE) és „State entropy” (SE) értéke. Az anesztézia indukciójaként iv. midazolamot (30 µg/kg), sufentanilt (0.4–0.5 µg/kg és propofolt (0.3–0.5 mg/kg) alkalmaztunk, majd iv. propofol (50 µg/kg/min) adásával tartottuk fenn. A neuromuszkuláris blokádot 30 percenkénti rocuronium (0.6 mg/kg, az indukcióhoz, majd and 0.2 mg/kg fenntartáshoz) biztosítottuk. Az endotracheális intubációt követően, a betegeket térfogatvezérelt üzemmódban lélegeztettük, csökkenő áramlással. A légzési térfogat 7 ml/kg, a PEEP 4 H₂Ocm és a légzési frekvencia 12-14 légvétel/min volt. A belégzett gáz oxigén tartalma CBP előtt, illetve az OPCAB procedúra alatt mindvégig 50 % volt, és 80 % CPB alatt és azt követően. A szívsebészeti anesztézia általános részeként mértük az *oesophagealis* és *rectalis* testhőmérsékletet. A jobb oldali véna *jugularis internát* és a bal *radialis* arteriát kanuláltuk vérgázmintavétel és artériás nyomásmérés céljából.

Az agyszöveti oxigénszaturáció meghatározása

A közeli infravörös fény spektroszkópia (NIRS) módszerét alkalmaztuk az CrSO₂ meghatározására. A páciensek homlokára két felnőtt méretű szenzort helyeztünk mindkét oldalra szimmetrikusan a szemöldök fölé, legalább 3 cm távolságra az orbita peremétől. Az agyszöveti oxigénszaturációt folyamatosan monitoroztuk a beavatkozások során és az adatokat rögzítettük a vizsgálati protokoll lépéseinek megfelelően. A két szenzor által mért CrSO₂ átlagát használtuk a további analízis során minden vizsgálati állapotban.

A centrális vénás oxigénszaturáció és vérgázparaméterek meghatározása

Az ScvO₂ értékét a véna *jugularis internába* helyezett kanülön vett centrális vénás vérmintából határoztuk meg. A parciális artériás oxigén (PaO₂), és szén-dioxid tenziót (PaCO₂), hemoglobin, pH és az artériás vér oxigén tartalmát (CaO₂) az artériás vérmintákból mértük minden vizsgálati állapotban.

Vizsgálati protokoll

Az artériás és perifériás véna biztosítását és a NIRS és alvásmélység monitorozó szenzorok felhelyezését követően az adatgyűjtést közvetlenül az anesztézia indukciója előtt kezdtük. Mivel a centrális vénát az anesztézia indukcióját követően biztosítottuk, így ScvO₂ és gSO₂ adatok nem állnak rendelkezésre az első vizsgálati állapotban. Az anesztézia indukcióját követően, a sebészi bemetszés előtt az összes mérést megismételtük. A CPB-re kerülő betegek esetében a méréseket a CPB megkezdését követően az aorta lefogása után, valamint a CPB előtt 5 perccel végeztük. Az OPCAB procedúrára kerülő betegek estében a méréseket az aorta és *vena saphena* első proximális anasztomózisának elkészítésekor végeztük. A sternum zárását követően újbóli adatrögzítést végeztünk. Az invazív és noninvazív adatokat szimultán rögzítettük minden esetben 3 perces egyensúlyi állapotot követően.

EREDMÉNYEK

Légzőrendszert érintő elváltozások

A kezelési időszak végére DM1 csoport állatainak szignifikánsan alacsonyabb volt a testtömege mind a DM2, mind a kontrollcsoporthoz képest ($p < 0,001$). Az állatok vércukorszintje szignifikánsan magasabb volt mindkét kezelt csoportban a kontroll csoporthoz képest ($p < 0,001$). A teljestest pletizmográfias mérések szignifikáns csökkenést mutattak a statikus légzési térfogatban a DM1 csoport állataiban ($p < 0,01$), azonban az FRC értékeket testtömegre normalizálva a DM1 csoportban szignifikánsan magasabb értékeket tapasztaltunk a másik csoport állataihoz képest ($p < 0,01$). A normalizált légúti és légzőrendszeri szöveti paraméterek szignifikánsan magasabbak voltak a DM1 és DM2 csoportban a kontroll csoporthoz képest ($p < 0,01$).

Változások a légzőrendszeri mechanikában

Az Raw szignifikánsan magasabb ($p < 0,001$) volt mindkét kezelt csoportban mindhárom PEEP állapotban (PEEP₀, 3, 6). A kétmintás ANOVA szignifikáns interakciót mutatott a csoportok és PEEP szintek között G ($p < 0,001$) és H ($p < 0,001$) tekintetében, utalva az STZ kezelés hatására ezen paraméterek PEEP függésében. A légzőrendszer disszipatív tulajdonságát tükröző G szignifikánsan alacsonyabb volt a DM csoportban PEEP₀ mellett. A légzőrendszeri rugalmasság mindkét kezelt csoportban csökkent, ami emelkedett H értékekben nyilvánult meg mind a DM1 ($p < 0,001$) mind a DM2 csoportban ($p = 0,039$) az összes PEEP állapot mellett, kifejezettebb különbségekkel alacsony

tüdőtérfogatok mellett. Ezen különbségek G és H tekintetében a η változását eredményezték mindkét kezelt csoportban. A DM1 csoportban szignifikánsan alacsonyabb η értékeket figyeltünk meg mindhárom PEEP szinten ($p < 0,001$), míg a DM2 csoportban ez a PEEP 3 és 6 H₂Ocm értékei ($p = 0,014$) mellett volt szignifikáns a kontroll csoporthoz képest.

A metakolinra adott válaszkészség

Az Raw szignifikánsan magasabb volt a DM1 csoportban a BL állapotban a MCh-provokáció előtt ($p < 0,05$). A DM2 és kontroll csoportban szignifikáns emelkedést figyeltünk a MCh 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p < 0,05$) dózisa mellett a BL-hoz képest, míg a DM1 csoportban csak a 16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ MCh okozott szignifikáns légútiellenállás-emelkedést ($p < 0,05$) a BL-hoz képest. A relatív légútiellenállás-változás a MCh legmagasabb 32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dózisa mellett szignifikánsan alacsonyabb volt a DM1 és DM2 csoportokban ($p = 0,001$), míg az abszolút értékek csak a DM1 csoportban értek el szignifikáns különbséget ($p < 0,01$). A MCh dózis-hatás görbékben létrejövő eltérések összhangban állnak a PD₅₀ érték szignifikánsan magasabb értékével a DM1 csoportban ($25,3 \pm 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) a kontroll csoporthoz ($8,9 \pm 3,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p = 0,001$) és a DM2 csoporthoz képest ($12,7 \pm 7,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p = 0,026$).

A PEEP gázcsere gyakorolt hatása

A gázcserét tükröző paraméterek közül a PaO₂/FiO₂ (>438 Hgmm) arány fiziológiás míg az intrapulmonális söntfrakció enyhén emelkedett (<9,3%) volt a kontroll állatokban, melyek a PEEP emelésével további javulást mutattak (PEEP3: $p < 0,02$, PEEP6: $p < 0,05$). A DM2 csoportban erős tendencia volt megfigyelhető a Qs/Qt csökkenésére PEEP6 mellett a kontroll csoporthoz képest ($p = 0,065$), míg a PaO₂/FiO₂ PEEP3 mellett alacsonyabbnak bizonyult ($p = 0,05$) és PEEP6 mellett csökkenő tendencia mutatkozott ($p = 0,069$). A DM1 csoportban a szignifikánsan magasabb Qs/Qt ($p < 0,001$) szignifikánsan alacsonyabb PaO₂/FiO₂ ($p < 0,001$) értékekkel társult mindhárom PEEP állapotban. Továbbá, a DM1 csoportban megfigyelt eltérések a gázcserét tükröző paraméterekben nem mutattak javulást a PEEP emelésével.

Szöveti elváltozások

A szöveti vizsgálatban meghatározott kollagén százalékos területe szignifikánsan magasabb volt mindkét DM csoportban a kontroll csoporthoz képest ($p < 0,001$) és szignifikánsan több kollagén ábrázolódot a DM1 csoportban a DM2 csoporthoz képest. ($p < 0,001$) Továbbá, a kollagén mennyisége szignifikáns korrelációt mutatott mindkét légzőrendszeri szöveti tényezővel, a G-vel ($r = 0,67$, $p < 0,001$) és H-val is ($r = 0,63$, $p < 0,001$).

Cerebrális hatások

HbA_{1c} szignifikánsan magasabb volt a T2DM-ben szenvedő betegek esetében, míg a többi paraméter (testtömeg, testmagasság, életkor, ejekciós frakció) nem mutatott szignifikáns eltérést.

A T2DM hatása a centrális vénás és agyszöveti oxigénszaturációra CPB és OPCAB során

Az ScvO₂ nem különbözött szignifikánsan a diabéteszben szenvedő és nem szenvedő betegek között egyik állapotban sem. Ezzel szemben a CrSO₂ szignifikáns különbség mutatkozott a T2DM-CPB és T2DM-OPCAB és azok kontroll csoportja között ($p < 0,001$ mindkét csoportot tekintve), amely mindvégig megmaradt a procedúrák során. Ez a különbség tükröződött a szignifikánsan magasabb gSO₂ értékekben a T2DM-CPB és T2DM-OPCAB csoportokban a kontroll csoportjaikhoz viszonyítva ($p < 0,001$, mindkét csoportot tekintve). A sebészi beavatkozás során a CPB kezdetén szignifikáns emelkedés jelentkezett az ScvO₂-ben ($p < 0,001$) melyhez kisebb mértékű ugyanakkor szignifikáns csökkenés társult a CrSO₂ tekintetében ($p < 0,05$), ezek a gSO₂ emelkedéséhez vezettek ($p < 0,001$). A CPB végére az ScvO₂ és gSO₂ paraméterek a kezdeti értékek felé tendáltak, azonban a C-CPB betegek esetében az anesztézia indukcióját követő állapotnak megfelelő értékek alá csökkentek ($p < 0,005$). Nem volt szignifikáns intraoperatív különbség megfigyelhető az oxigén szaturációs paraméterekben az OPCAB betegek esetében.

A T2DM hatása az agyi oxigén kínálatot és felhasználást meghatározó paraméterekre

A vizsgálati csoportok között csak a CaO₂ sebészeti procedúra előtti értékeiben ($p < 0,05$) a vércukorszintben a protokoll teljes ideje alatt ($p < 0,05$) és az artériás vér oxigén szaturációja és CrSO₂ különbségek ($p < 0,05$) értékeiben az anesztézia indukcióját követően mutatkozott szignifikáns különbség. Csoporton belüli intraoperatív különbségek főként a CPB procedúra során voltak megfigyelhetőek. A maghőmérséklet a CPB kezdete szignifikáns csökkenést mutatott mind a T2DM-CPB mind a C-CPB csoportok betegeiben ($p < 0,05$), azonban a sebészi beavatkozás végére visszatért a kiindulási állapotba. Továbbá a MAP és CaO₂ szignifikánsan csökkent mindkét csoportban ($p < 0,05$) a CPB kezdetkor majd visszatért a kiindulási állapotnak megfelelő értékre a mellkas zárását követően. Az anesztézia mélységét monitorozó RE és SE paraméterek minden vizsgálati csoportban egységesen szignifikáns csökkenést mutattak.

A T2DM centrális vénás és agyszöveti oxigénszaturáció közötti kapcsolatra gyakorolt hatása

A kontroll csoportban szignifikáns korreláció volt megfigyelhető az ScvO₂ és CrSO₂ paraméterek között ($r = 0,52$, $p < 0,0001$). Ezzel szemben a diabéteszben szenvedő betegek esetében nem volt azonosítható szignifikáns korreláció ezen paraméterek között ($r = 0,13$, $p = 0,34$)

MEGBESZÉLÉS

A diabétesz következményeként megjelenő molekuláris sejt és szövetszintű változások többszervi károsodáshoz vezetnek. Habár a diabétesz hatásai széleskörben tanulmányozottak a szervszintű káros hatások feltárásában vannak hiányosságok, Ezért két a diabétesz szövődményeinek kitett vitális szervet az agyat és a tüdőt érintő elváltozásokat vizsgáltuk. A krónikusan fennálló hiperglikémia patofiziológiás jelutak aktivációjához vezet, ami többek között ROS felszaporodásához, PKC

aktiválódáshoz, TGF- β overexpressziójához és glikációhoz vezet. Ezek együttesen intra-, - és extracelluláris protein, *epithel* és *endothel* károsodáshoz vaszkuláris és bronchiális simaizomsejt diszfunkcióhoz és kötőszöveti eltérésekhez vezetnek, egyaránt károsítva a cerebrovaszkuláris és respiratorikus rendszert. A légzőrendszert érintő változásokat validált állatkísérletes modellen vizsgáltuk, amely lehetővé tette a komplex vizsgálati technikák alkalmazását anélkül, hogy egyéb faktorokat jelen lennének. A cerebrális hatásokat egy a diabétesznek különösen kitett szívsebészeti beavatkozásra kerülő betegpopulációban vizsgáltuk. Mivel a diabétesz ennek a betegpopulációnak mintegy harmadát érinti, kiemelten fontos a CrSO₂ pontosabb megítélése. Ezért méréseinket az anesztézia indukciója előtt és a műtét alatt végeztük.

A diabétesz légzőrendszerre gyakorolt hatása – állatkísérletes tanulmány

A cukorbetegség által okozott légzőrendszert érintő elváltozások mint a légúti és a légzőrendszeri szöveti mechanikai és a gázcsere paraméterek romlása és a fokozott kollagén-expresszió jelentek meg, kifejezettebb manifesztációkkal a DM1 és DM2 csoportban. A DM csoportokban az emelkedett bazális légúti simaizom tónus romló disszipatív és elasztikus szöveti mechanikai paraméterekkel társult. Továbbá a T1DM modellben csökkent légúti válaszkészséget figyeltünk meg exogén kolinerg stimulus hatására. A mechanikai és funkcionális károsodáshoz emelkedő söntfrakciós és romló PaO₂/FiO₂ társult. Ugyanakkor a PEEP emelése jótékony hatásúnak bizonyult a légúti és szöveti mechanikát tekintve mindkét DM csoportban, miközben a gázcserében nem következett be kedvező változás.

Jelen vizsgálatban széleskörűen alkalmazott állatkísérletes modelleket adaptáltunk a T1DM és T2DM kialakítására. A DM1 csoportban alkalmazott egyszeri magas dózisú STZ kezelés következtében létrejövő hasnyálmirigy destrukció és a DM2 csoportban alkalmazott kombinált, alacsony-dózisú STZ és magas zsírtartalmú diéta által indukált diffúz degeneráció megmutatkozott a 12 hét elteltével mért magasabb vércukor értékekben. A DM1 csoport állatainak alacsonyabb testtömege a kialakult inzulin deficienciával magyarázható.

A diabétesz mellitusz légzőrendszeri mechanikára gyakorolt hatása

Az alapállapotban mért Raw romlása kifejezettebb volt a DM1 csoport állataiban. Mivel ez a változás megmutatkozott az SRaw értékeiben is, ezért a DM1 és DM2 csoport állataiban is a romló légúti mechanika nem magyarázható csak a tüdőterfogatokban megfigyelhető különbségekkel. Ezért az eredményért sokkal inkább a csökkent vágusztónus, az excesszív váladákszekréció, a *low-grade* krónikus gyulladás, a gyulladással járó kóros aktivációja, valamint a bronchiális simaizomsejt-proliferáció tehető felelőssé. Az emelkedett légúti tónus összhangban van a korábbi tudományos vizsgálatokkal, amelyek a légútiellenállás-változás vizsgálatával foglalkoztak alátámasztva a DM-ben lehetségesen kialakuló krónikus légúti obstrukciót.

A DM tüdőszöveti mechanikára gyakorolt hatásait csupán egyetlen korábbi *ex-vivo* tanulmány vizsgálta, és ez is csupán az elasztikus tulajdonságokra korlátozódott. *In vivo* vizsgálatunkban szignifikáns eltérések mutatkoztak a viszkoelasztikus légzőrendszeri mechanikai paraméterekben mindkét kezelt csoportban, egyaránt érintve a tüdő disszipatív és elasztikus tulajdonságait. Mivel ezek a különbségek az FRC értékekre való normalizálást követően is megmaradtak, így feltételezhető tüdőszövetben létrejövő károsodás mely ezen paraméterek romlásában nyilvánult meg. A kollagén jelentős meghatározója a tüdő viszkoelasztikus tulajdonságainak. A korábbi humán eredményekkel összhangban a kollagén mennyisége megemelkedett mindkét DM csoport állataiban, és szignifikáns pozitív korreláció mutatkozott a szövettani és szöveti mechanikai paraméterek között. Ez arra enged következtetni, hogy a kollagén túlprodukciója az egyik vezető oka lehet romló légzőrendszeri szöveti csillapítási és rugalmassági tényezőknek diabéteszben.

A PEEP hatása a légzésfunkcióra

Egyre több cukorbetegségben szenvedő páciens kerül gépi lélegeztetést is igénylő sebészi ellátásra, mely növekvő terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre. Különösen nagy odafigyelést követel ezen betegek megfelelő lélegeztetése, kiemelve a mellkasnyitással járó beavatkozásokat, ahol a PEEP titrálása elengedhetetlen. Azonban a PEEP hatása a pulmonális funkcióra nem tisztázott ebben a betegcsoportban. Vizsgálati eredményeink alapján a mérsékelt magas PEEP (6 H₂Ocm) normalizálta a légúti ellenállást és a tüdőszövet viszkoelasztikus tulajdonságait tükröző paramétereket (G és H) patkányokban. A légzőrendszeri mechanikai paraméterek kifejezett PEEP-függése összefüggésbe hozható a korábban már leírt csökkent surfactant funkcióval a DM modellekben. Mindezek arra engednek következtetni, hogy a PEEP alkalmazása jótékony hatású lehet ezekben a metabolikus eltérésekben. A mechanikai paraméterekben bekövetkező javulás megmutatkozott az intrapulmonális söntfrakció csökkenésében és a PaO₂/FiO₂ emelkedésében 3 H₂Ocm PEEP mellett. A PEEP emelésével megfigyelt különbségek a DM csoportokban, a cukorbetegségben megfigyelhető alveolo-kapilláris károsodás következményének tudhatók be.

Továbbá, a PaO₂/FiO₂ és Qs/Qt paraméterekben megfigyelt romlás a PEEP 6 H₂Ocm-re való emelését követően a pulmonális *endothel* a vaszkuláris simaizom sejtek kóros proliferációjával és a bazális lamina megvastagodásával magyarázható, amely következtében az intraacináris és alveoláris arteriolák kollapszushajlama megemelkedhet, így a PEEP emelése fokozza a kapilláris hálózatra gyakorolt külső mechanikai terhelést.

A légúti válaszkészség megváltozása exogén stimulusra

A DM1 csoportban megfigyelt MCh-ra adott csökkent légúti válaszreakció a bronchomotoros tónus csökkent alkalmazkodóképességére utal. Ebben a diabéteszes autonóm neuropátia következtében kialakuló csökkent vágusztónus, simaizomsejtdiszfunkció, és epiteliális károsodás is szerepet

játszhatnak. Valamint a hiperinzulinémia, inzulin-rezisztencia és hiperglikémia a légúti simaizomsejtek kóros proliferációjához, fenotípus váltásához és a trachea falának megvastagodásához is vezethet. Mindezekkel együtt ellentmondásos irodalmi adatok állnak rendelkezésünkre a DM légúti válaszkészségre gyakorolt hatásáról, jelen vizsgálatunk összhangban van a korábbi eredményekkel, melyek kolinerg hatásra csökkent válaszreakciót írtak le.

A diabétesz cerebrovaszkuláris hatásai – klinikai tanulmány

Az agyszöveti oxigénszaturáció szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkozott a T2DM-ben szenvedő betegeknél. Ez a regionális különbség nem nyilvánult meg különbségként az ScvO₂ értékeiben, így a rés az ScvO₂ és a CrSO₂ között kiszélesedett, továbbá a kapcsolat a két paraméter között meggyengült. Ez a kiszélesedett szaturációs rés a sebészi beavatkozás alatt mindvégig fenn állt a T2DM betegeknél.

A kontroll és a diabéteszben szenvedő betegek vizsgált paramétereinek közti különbségek

Az alacsonyabb kezdeti rSO₂ és az ehhez társuló kiszélesedett gSO₂ a T2DM-ben szenvedő betegeknél nem a demográfiai, antropometriai és/vagy a klinikai megjelenésben fellépő különbségek következménye. Az oxigénszükséglet feltételezetten egyformán alacsony tartományban volt minden vizsgálati csoportban, melyet alátámasztanak az alvásmélység monitorozását szolgáló paraméterek (RE, SE). Az anémia jelenléte és az alacsonyabb CaO₂ a T2DM betegeknél hozzájárulhat a diabéteszben szenvedő és kontroll betegek rSO₂ értékeinek közti különbségekhez. Ugyanakkor, az ScvO₂ nem különbözött a vizsgálati csoportok között alátámasztva, hogy az oxigénigény markánsan csökkent az anesztéziának és az izomrelaxánsnak köszönhetően. Tehát a globálisan csökkent oxigénfelhasználás akár károsodott mikrocirkuláció (pl. DM) mellett is kielégíthető. Továbbá a kiszélesedett szaturációs rés a CPB után is megmaradt annak ellenére, hogy már nem volt szignifikáns különbség a CaO₂ és MAP értékben a T2DM és kontroll csoportok között. Tehát a csökkent rSO₂ sokkal inkább a T2DM káros cerebrovaszkuláris hatásaival magyarázható. A hiperglikémia inzulin rezisztencia és a szabad zsírsavak emelkedett szintje kóros metabolikus közeget hoz létre. Az oxidatív stressz, az AGEs képződés, az inzulin szignálútvonalában bekövetkező változások mind hozzájárulnak a csökkent NO szintézishez ezáltal a vaszkuláris tónusfokozódáshoz. Továbbá az a krónikus gyulladási környezet, a protrombotikus faktorok felszaporodása elősegíti emelkedett értónus és a vaszkuláris remodelláció kialakulását, valamint plakk formációhoz vezethet. Ezek a folyamatok együttesen károsodott mikrokeringéshez vezetnek, amely megjelenhet az alacsonyabb agyszöveti oxigénszaturáció értékeiben.

Intraoperatív változások

Kifejezett intraoperatív változások voltak megfigyelhetőek a ScvO₂, CrSO₂ és gSO₂ paramétereket tekintve a CPB kezdetén. Az ScvO₂ értékeiben bekövetkező emelkedés a csökkent maghőmérséklettel és ezzel együtt az alacsonyabb oxigénszükséglettel hozható összefüggésbe.

Továbbá, az enyhe de szignifikáns csökkenés a diabéteszben szenvedő betegcsoport $CrSO_2$ értékeiben a csökkent MAP-pal és haemoglobin koncentrációval együtt járó pH emelkedés tükrében értelmezhető. Az $ScvO_2$ és $CrSO_2$ értékek ellentétes változása a CPB kezdetén megjelenik a gSO_2 markáns kiszéledésében, mitöbb DM betegeknél ez akár háromszor akkora emelkedést jelenthet a kontroll csoport közel fiziológiásnak tekinthető változásaihoz képest (kb. 10%-ról 30 %-ra). A csökkent $CrSO_2$ hozzájárulhat az emelkedő számú posztoperatív neurokognitív károsodáshoz és agyi érkatasztrófához T2DM betegeknél. A CPB procedura alatt bekövetkező jelentős változásokkal szemben az OPCAB procedura alatt nem jelentkező intraoperatív változás az oxigénszaturációs paraméterekben. Ez magyarázhatja azt is, hogy a posztoperatív agyi érkatasztrófa és kognitív diszfunkció előfordulási gyakorisága alacsonyabb OPCAB procedura esetén. A cerebrovaszkuláris keringés autoregulációja révén a magas oxigénigény és alacsony hypoxiás tolerancia ellenére biztosított az agy megfelelő oxigénellátása. Tehát jelentősen különbözhet a regionális agyszöveti oxigénszaturáció a szisztémás keringés többi szervétől. A NIRS egy egyszerű noninvazív monitorozási eszköz az agyszövet oxigenizációjának utánkövetésére, így alkalmas lehet a regionális különbségek megfigyelésére különösen a perioperatív időszakban.

A diabéteszben nem szenvedő betegek esetében is szignifikáns különbség mutatkozott a globális és regionális agyi oxigénszaturációs paraméterek között, ugyanakkor szignifikáns korrelációt mutattak egymással. Habár megfigyelhető a pontok szóródása, mely az interindividuális variabilitásnak tudható be, az $ScvO_2$ és $CrSO_2$ paraméterek közti pozitív korreláció felveti $CrSO_2$ $ScvO_2$ paraméterből történő becslésének lehetőségét intakt agyi keringés esetén. Azonban diabétesz mellituszban szenvedő betegek esetén következtében az $ScvO_2$ és $CrSO_2$ paraméterek szétkapcsolódnak egymástól. Így ebben a beteg populációban a cerebrovaszkuláris érintettség nem teszi lehetővé, hogy a regionális oxigénellátottságra globális paraméterekből következtessünk.

ÖSSZEFOGLALÁS

A jelen tézisbe foglalt tanulmányok kiemelik a diabétesz mellitusz által okozott szövődmények újabb aspektusait a légzőrendszert és a cerebrovaszkuláris rendszert tekintve. Noha ezek az elváltozások igen heterogén klinikai manifesztációként jelennek meg, a szövet és sejtszintű folyamatok gyökere közös lehet. A felszaporodó gyulladásos mediátorok, magas AGEs képződés, a kóros ECM interakciók az *endothel* és *epithel* diszfunkció, a fokozott simaizomtónus mind a hiperglikémia által indukált kóros jelutak eredményeként alakul ki.

A légzőrendszert érintő elváltozások közül a légúti károsodás az emelkedett légúti ellenállásban és az exogén stimulusra adott kórosan csökkent válaszreakcióban manifesztálódott. A tüdőszövet átépülésének következtében romló viszkoelasztikus szöveti mechanikai paramétereket figyeltünk

meg, melyek a tüdő disszipatív és elasztikus tulajdonságait egyaránt érintették, és együtt jártak a kollagén tüdőszöveti túlprodukciójával. Az alveolusok fokozott kollapszushajlamára utal DM-ben, hogy ezek a káros hatások enyhíthetőek voltak a PEEP emelésével. Ugyanakkor a PEEP emelése nem okozott normalizálódást a gázcseré paramétereiben sem a T1DM sem a T2DM modelljének állataiban, mitöbb további romlás volt megfigyelhető a DM1 csoport állataiban, utalva a kialakult alveolo-kapilláris károsodásra.

A cerebrális károsodások következményei és egyes elemei jól ismertek, azonban ez idáig nem jelent meg olyan tanulmány, amely a diabéteszben szenvedő és nem szenvedő szívsebészeti beavatkozásra kerülő betegek $CrSO_2$ értékeit és a $CrSO_2$ és $ScvO_2$ közötti kapcsolatát vizsgálná a perioperatív időszakban. A cerebrovaszkuláris hatásokra fókuszáló klinikai tanulmányban demonstráltuk, hogy a diabétesz mellitusz káros következményeként csökkent az agyszöveti oxigénszaturáció, valamint a regionális kortikális agyszöveti és a globális centrális vénás oxigén szaturáció közötti kapcsolat megbomlott T2DM hatására. Következésképpen a kortikális agyszöveti oxigenizációban fellépő változások nem jelennek meg egyértelműen a globális oxigenizációs paraméterek változásaiban. Ezért ebben a betegcsoportban különösen fontos lehet a $CrSO_2$ folyamatos monitorozása a megfelelő agyi perfúziós nyomás és artériás oxigén tartalom eléréséhez, valamint az alkalózis okozta hatások elkerüléséhez.

Ezek az eredmények hozzájárulhatnak a diabétesz légzőrendszeri és cerebrális hatásainak mélyebb megismeréséhez és segíthetik ezen emelkedő számú betegpopuláció megfelelőbb jövőbeni aneszteziológiai és intenzív terápiás ellátását.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsőként szeretném köszönetemet és hálámat kifejezni témavezetőimnek. Babik Barna már harmadéves orvostanhallgató korom óta egyengeti utamat, különös hálával tartozom neki, amiért graduális és posztgraduális képzésem alatt is mindvégig segített és bízott bennem. Köszönettel tartozom Peták Ferencnek amiért közös mentorálásomban ugyancsak orvostanhallgató korom óta részt vett, és bármiben fordulhattam hozzá segítségért a tanulmányaim alatt. A mindennapos támogatása nélkül nem tudtam volna a kísérletes és tudományos munka alapjait ilyen részletességgel elsajátítani. Mindkettőjüknek szeretném megköszönni azt a rengeteg segítséget, tanácsot, amit az évek során nyújtottak és amivel hozzásegítettek a fejlődéshez.

Hálás vagyok Walid Habre-nak amiért lehetőséget nyújtott a laborjához való kapcsolódásra és új technikák elsajátítására. Szeretném kifejezni köszönetem Bari Ferenc professzor úrnak, amiért tudományos munkámat az Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézetben végezhettem. Köszönettel tartozom az Orvosi fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, az Aneszteziológiai és Intenzív

Terápiás Intézet, és a Szívsebészet munkatársainak a segítségükért. Tolnai József adatelemzésben és Ivánkovitsné Kiss Orsolya laborban nyújtott segítsége nélkül nem sikerülhetett volna kivitelezni a kísérleteket. Hálás vagyok Balogh Ádámnak és Fodor Gergelynek amiért mindig segítségemre voltak, Schranc Álmosnak amiért folyamatos lelkes segítőtárs volt a kísérletek alatt. Köszönettel tartozom André Rochanak akinél jobb laborpartnert nem is kívánhatna senki. Utoljára de természetesen nem utolsó sorban hálával és köszönettel tartozom férjemnek Mikinek és az összes családtagomnak és barátunknak a támogatásukért.

A TÉZISBE FOGLALT TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK:

I. Differences between central venous and cerebral tissue oxygen saturation in anaesthetised patients with diabetes mellitus.

Roberta Südy, Ferenc Peták, Álmos Schranc, Szilvia Agócs, Ivett Blaskovics, Csaba Lengyel, Barna Babik

Scientific reports, 2019 24;9(1):19740, doi: 10.1038/s41598-019-56221-4.

II. Lung volume dependence of respiratory function in rodent models of diabetes mellitus

Roberta Südy, Álmos Schranc, Gergely H. Fodor, József Tolnai, Barna Babik, Ferenc Peták

Respiratory Research, 2020 21(1): 82, doi: 10.1186/s12931-020-01334-y.

A TÉZIS TÉMÁJOHOZ KACSOLODÓ MEGJELENT TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK:

III. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis

Babik Babik, Peták Ferenc, Agócs Szilvia, Blaskovics Ivett, Alács Endre, Bodó Kinga, Südy Roberta

Orvosi Hetilap, 2018 159(33): 1335-1345, doi: 10.1556/650.2018.31130