

OTKA nyilvántartási szám: K48376

Zárójelentés: 2008

Szakmai beszámoló

A pályázatban a hemodinamikai erők által aktivált normális és kóros vaszkuláris mechanizmusok feltárását illetve megismerését tűztük ki célul.

Az emberi betegségek hátterében igen gyakran a szöveteket, így pl. szívizomszövetet ellátó vaszkuláris rendszer patológiás elváltozása áll. Ezért a sikeres terápiás kezelés, ill. a megelőzés alapvető feltétele a rezisztencia erek működésének, ezáltal a szöveti vérkeringést szabályozó eddig nem ismert mechanizmusok feltárása, ill. a már ismert mechanizmusok mélyebb szinten való megértése.

Ennek tükrében az alábbi vizsgálatokat terveztük:

- a reaktív hyperemiával kapcsolatos kísérleteket,
- a H₂O₂ hatásának vizsgálatát izolált erekben,
- az endogén gátló ADMA hatását a NOS működésére és annak pathofiziológiai hatásainak tisztázását,
- a magas nyomás vasomotor hatását és a ROS szerepét ezekben a folyamatokban,
- a nyomás – ROS – angiotenzin rendszer szerepét az érműködés szabályozásában,
- az ADMA és a PON szerepét a szignál transzdukcióban,
- a gyulladáshoz vezető faktorok szerepének feltárását a magas nyomás által okozott vaszkuláris diszfunkció kialakulásában.

A pályázat adott keretein belül az alábbi eredményeket értük el:

A 2005-ben a következő kutatásokat végeztük el:

1. Kimutattuk, hogy a nitrogén-monoxid befolyásolja a nyomás- indukálta miogén válasz és az érfali mechanika közti kapcsolatot patkány intramurális koronária arteriolákban. A kapott eredmények igazolják a következőket: a) koronária arteriolákban a fali feszültséget a miogén válasz szabályozza; b) az érfal mechanikus viselkedése és a miogén válasz között kapcsolat van; c) a NO jelenléte szükséges az intramuralis koronária arteriolák disztenziabilitásának fenntartásához, mely lehetővé teszi az átmérő növekedését alacsonyabb nyomáson.

2. Kimutattuk, hogy a 2-es típusú diabeteses egerekben az arteriolák tónusa és a vérnyomása emelkedett, melyben a COX-2 eredetű konstriktor prosztaglandin fokozott felszabadulásának van lehetséges szerepe.

T2-DM-es (C57BL/KsJ-db-/db-) egerekben a vázizom arteriolák bazális tónusa a COX-2 által fokozottan termelt konstriktor prosztaglandinok révén emelkedett. A mikroerek prosztaglandin szintézisében bekövetkező változások hozzájárulhatnak a T2-DM-ben megfigyelt emelkedett perifériás ellenálláshoz és emelkedett vérnyomáshoz.

3. Kimutattuk, hogy a PECAM-1 mediálja az arteriolák magas fali nyíróerőgrádiens-indukálta NO-függő dilatációját. Eredményeink azt mutatják, hogy a PECAM-KO egerek izolált arterioláiban az eNOS aktiváció és a következményes agonista indukálta dilatáció megtartott, azonban a perfúziós nyomás emelkedése következtében kialakuló átmeneti, magas fali nyíróerő grádiens indukálta dilatáció csökkent. Tehát a PECAM-1 fontos szerepet játszik az endothelium átmeneti, magas fali nyírófeszültség grádiens érzékelésében és az ezt követő NO-mediálta arteriola dilatációban az áramlás hirtelen megváltozása esetén.

A 2006-ban a következő kutatásokat végeztük el:

1. Az intraluminális nyomás szerepe a vascularis renin angiotenzin rendszer aktivitásának szabályozásában. Számos klinikai felmérés igazolta az angiotenzin konvertáló

enzim (ACE) gátlók és az angiotenzin receptor blokkolók pozitív hatását még olyan hipertóniás betegekben is, akiknek a plazma renin szintje feltehetően alacsony vagy normális. Mindezek felvetik annak lehetőségét, hogy a magasvérnyomás közvetlen kapcsolatban van az érfalban működő renin-angiotenzin rendszerrel (RAS). Kísérleteinkben tesztelni kívántuk azt a hipotézist, hogy az érfalban működő RAS aktiváltsági szintjét az intraluminális nyomás képes szabályozni. Kísérleteinkben az angiotenzin II (Ang II) indukálta konstriktor válaszokat mértük patkányból izolált vázizom arteriolákban. Kontrol körülmények között 80 Hgmm intraluminális nyomás mellett, az Ang II (10-10-10-7M, max.: ~ 40%) ismételt adminisztrációja esetén a konstriktós válasz fokozatosan csökkenő tendenciát mutatott. Ezen eredmények megfelelnek a korábban megfigyelt tachifilaxia jelenségének, mely az angiotenzin 1 típusú (AT1) receptorok internalizációja és recirkulációja miatt jön létre, megakadályozva ezzel a túlzott érszűkület kialakulását. Feltételeztük, hogy ez az adaptív mechanizmus megsérül hipertóniában. Ezért, további kísérleteinkben az intraluminális nyomást 160 Hgmm-re emeltük 30 percig, majd visszaállítottuk 80 Hgmm-re. A magas nyomással valókezelés után az Ang II indukálta konstriktók szignifikánsan nagyobbak lettek és a tachifilaxia mértéke jelentősen csökkent. Hasonlóan, ha az izolált ereket oxidatív stressznek tettük ki, az Ang II-re adott konstriktós válaszok fokozódtak. Ezen adatok felvetik annak lehetőségét, hogy hipertóniában a magas vérnyomás, ill. vascularis oxidatív stresszel járó betegségek, mint pl. diabetes mellitus fokozza a vaszkuláris RAS aktivitását, s azon belül specifikusan az AT1 receptorok aktiváltságát, ill. elérhetőségét.

2. Az asszimetrikus dimetilarginin (ADMA) lehetséges szerepe az arteriolák nyírőerő mechanizmusának szabályozásában. A nitrogén-monoxid szintáz (NOS) L-arginin-t használ szubsztrátként a vazodilatátor molekula NO termeléséhez, ezért az L-arginin szintetikusán előállított metilszármazékai gátolják működését. Újabb kutatások kiderítették, hogy a szervezetben is termelődik metilált L-arginin, pl. az asszimetrikus dimetil-L-arginin (ADMA), aminek szintje kóros körülmények között megemelkedik. Feltételeztük, hogy exogén ADMA gátolja a NOS működését, ami az arteriolák NO által közvetített áramlás-indukálta dilatáció csökkenésében nyilvánul meg. Ezért vizsgáltuk az ADMA hatását izolált vázizom arteriolák vazomotor működésére (átmérő: ~150 μ m, 80 Hgmm). Indomethacin (2,5 \times 10⁻⁵ M) jelenlétében az ADMA (10⁻⁴ M) megszüntette az áramlás-indukálta érátmérő növekedést (kontroll: 164 \pm 5,4-ről 188 \pm 3,8 μ m-re vs. ADMA: 171 \pm 6,1-ről 173 \pm 6,3 μ m-re 20 μ L/min áramlásnál). Az ADMA inkubációja után a nifedipin-indukálta dilatációkban nem volt különbség. Az ADMA inkubálás során az alapátmérő csökkent (-19.2 \pm 3.8%), amit szuperoxid-diszmutáz (SOD 200 U/ml) jelenléte blokkolt. ADMA jelenléte növelte a lucigenin kemilumineszcenciával és a dihydroethidinnel mérhető vaszkuláris szuperoxid termelést, amit SOD jelenléte blokkolt. Eredményeink azt mutatják, hogy az ADMA nem csak az NO szintézisét csökkenti, hanem szuperoxid termelést is indukál és mindkét mechanizmus jelentősen módosítja a rezisztencia erek vazomotor működését.

3. A szorbitol lehetséges szerepe a hiperglikémia-indukálta mikrovaszkuláris diszfunkció és oxidatív stressz és a magas falinyírőerő kialakulásában. Jelen kísérleteinkben a szorbitol-indukálta arterioláris diszfunkció kialakulásához vezető mechanizmusokat terveztük tisztázni. Szorbitol-inkubáció (10⁻⁷ M) hatását vizsgáltuk hím Wistar patkányokból izolált vázizom arteriolák vazomotor működésére. Szorbitol-inkubáció csökkentette az arteriolák áramlás-indukálta dilatációját (max.: 40 \pm 1 μ m vs. 19 \pm 2 μ m) és a nyírőerő-átmérőváltozás görbén szignifikáns jobbrtolódást okozott, melyet a nitrogén oxid (NO) szintézis gátlása nem befolyásolt. A csökkent áramlás-indukálta dilatációt szignifikánsan javította a prosztaglandin H2/thromboxán A2 (PGH2/TXA2) receptor blokkoló SQ29548 jelenléte (kontroll max.: 40 \pm 1 μ m, szorbitol max.: 19 \pm 1 μ m vs. 30 \pm 2 μ m). Az NO donor nátrium-nitroprusszid (SNP, 10⁻⁹-10⁻⁶ M) által kiváltott dilatáció szignifikánsan kisebb mértékű volt a szorbitollal inkubált erekben (max.: 39 \pm 2 μ m vs. 21 \pm 2 μ m). A SNP-indukálta

dilatáció csökkenését a szuperoxid dizmutáz (SOD, 80 U/mL) és kataláz (CAT, 120U/mL) együttes inkubálása megelőzte. Szorbitol jelenléte az adenzin (10⁻⁷-10⁻⁴ M) -indukálta dilatációt nem változtatta meg. A femorális artériák falában az ethidium-bromid festéssel detektálható szuperoxid termelés jelentősen fokozódott szorbitol-inkubáció hatására, melyet a SOD/CAT együttes inkubációja szignifikánsan gátolt. Összefoglalva, magas szorbitol koncentráció jelenlétében az arteriolák vazomotor működése károsodik, részben a NO-mediáció csökkenése, részben a PGH₂/TXA₂ fokozott termelése révén. Feltehető, hogy e két pathomechanizmus hátterében a fokozott vaszkuláris oxidatív stressz áll. Az arteriolás diszfunkció és az azt létrehozó mechanizmusok hozzájárulhatnak a mikroangiopátia és a szöveti keringészavar kialakulásához diabetes mellitusban.

A 2007-ben a következő kutatásokat végeztük el:

1. A poliol útvonal szerepe a hiperglikémia-indukálta mikrovaszkuláris diszfunkció kialakulásában: befejeztük vizsgálatainkat a poliol útvonal aktiválásának hatásával kapcsolatban az ellenállás erek vazomotor működésére. Ez a biokémiai útvonal aktiválódik cukorbetegségekben, amikor a magas szérumban glükóz szint miatt annak 30%-a nem a normális glikolízisen keresztül metabolizálódik, hanem ebbe az útvonalba lép be. Szorbitol-inkubáció csökkentette az arteriolák áramlás-indukálta dilatációját és a nyíróerő-átmérőváltozás görbén szignifikáns jobbrtolódást okozott, melyet a nitrogén oxid (NO) szintézis gátlása nem befolyásolt. A csökkent áramlás-indukálta dilatációt szignifikánsan javította a prosztaglandin H₂/thromboxán A₂ (PGH₂/TXA₂) receptor blokkoló SQ29548 jelenléte. Az NO donor nátrium-nitroprusszid (SNP) által kiváltott dilatáció szignifikánsan kisebb mértékű volt a szorbitollal inkubált erekben. A SNP-indukálta dilatáció csökkenését a szuperoxid dizmutáz és kataláz együttes inkubálása megelőzte. Összefoglalva, magas szorbitol koncentráció jelenlétében az arteriolák vazomotor működése károsodik, részben a NO-mediáció csökkenése, részben a PGH₂/TXA₂ fokozott termelése révén. Feltehető, hogy e két pathomechanizmus hátterében a fokozott vaszkuláris oxidatív stressz áll. Az arteriolás diszfunkció és az azt létrehozó mechanizmusok hozzájárulhatnak a mikroangiopátia és a szöveti keringészavar kialakulásához diabetes mellitusban. A szorbitol jelenlétében az arteriola falában fokozódott a 3-nitrotirozin képződés. Feltételezzük, hogy a hiperglikémia az intracelluláris szorbitol koncentráció fokozása révén oxidatív stresszt hoz létre, mely csökkenti a nitrogén-monoxid biológiai hozzáférhetőségét és fokozza a PGH(2)/TXA(2) felszabadulását, melyek befolyásolják az arteriolák vazomotor válaszait. Mindezek alapján elmondható, hogy a poliol reakcióút fokozott aktiválódása hozzájárulhat a cukorbetegségben kialakuló mikrovaszkuláris diszfunkció kialakulásához.

2. A H₂O₂ fokozza a konstriktor prosztaglandinok termelődését a simaizomban, mely fokozza az arteriolák tónusát 2 típusú diabeteses egerekben. Korábbi kísérleteinkben azt találtuk, hogy 2 típusú diabetes mellitusban (T2-DM) az emelkedett konstriktor prosztaglandin szint miatt fokozott az arteriolák tónusa. Feltételeztük, hogy T2-DM egerekben a hidrogén-peroxidnak (H₂O₂) szerepe van az emelkedett konstriktor prosztaglandin szintézisben, így a fokozott bazális tónus kialakulásában vázizom arteriolákban. T2-DM (C57BL/KsJ-db(-)/db(-)) egerekből izolált, gracilis izom arteriolákban (körülbelül 100 mikrométer átmérő, 80 Hgmm) az intraluminális nyomás emelésének hatására nagyobb bazális tónus alakult ki, mint kontroll erekben, melyet kataláz a kontroll szintre csökkentett. Ennek megfelelően a db/db egerek carotisában a diklorofluoreszeinrel detektálható, kataláz-szenzitív H₂O₂ szintje szignifikánsan magasabb volt. Kontroll arteriolákban az exogén H₂O₂ dilatációt okozott, míg a db/db egerekből izolált arteriolákban a H₂O₂ konstriktiót hozott létre, melyet a tromboxán A₂/prosztaglandin H₂ (TP) receptor antagonistá SQ-29548 dilatációvá állította vissza. Mindezek alapján feltételezzük, hogy T2-DM egerek arterioláiban emelkedett a H₂O₂ termelés, mely a konstriktor prosztaglandin

tromboxán A(2)/prostaglandin H(2) fokozott szintéziséhez vezet a simaizom sejtekben, ami az arteriolák bazális tónusának emelkedését eredményezi. Ezek a változások hozzájárulhatnak a véráramlás károsodott szabályozásához vázizomban, diabetes mellitusban.

3. Az endogén nitrogén monoxid szintáz gátló aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) gátolja az áramlás indukálta dilatációt és növeli a rezisztencia erek ellenállását. Újabb kutatások kiderítették, hogy a szervezetben is termelődik metilált L-arginin, pl. az asszimmetrikus dimetil-L-arginin (ADMA), aminek szintje kóros körülmények között megemelkedik. Feltételeztük, hogy exogén ADMA gátolja a NOS működését, ami az arteriolák NO által közvetített áramlás-indukálta dilatáció csökkenésében nyilvánul meg. Ezért vizsgáltuk az ADMA hatását izolált vázizom arteriolák vazomotor működésére. Indomethacin jelenlétében az ADMA megszüntette az áramlás-indukálta érátmérő növekedést. ADMA jelenléte növelte a lucigenin kemilumineszcenciával és a dihydroethidinnel mérhető vaszkuláris szuperoxid termelést, amit SOD jelenléte blokkolt. Eredményeink azt mutatják, hogy az ADMA nem csak az NO szintézisét csökkenti, hanem szuperoxid termelést is indukál és mindkét mechanizmus jelentősen módosítja a rezisztencia erek vazomotor működését és a hipertónia kialakulását.

4. Az intraluminális nyomás szerepe a vaszkuláris renin angiotenzin rendszer aktivitásának szabályozásában. Populációs vizsgálatok kimutatták, hogy az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlóknak és az angiotenzin receptor blokkolóknak pozitív hatása van olyan hipertóniás betegekben is, akiknek a plazma renin szintje feltehetően alacsony vagy normális. Mindezek felvetik annak lehetőségét, hogy a magas vérnyomás közvetlen kapcsolatban van az érfalban működő renin-angiotenzin rendszerrel (RAS). Kísérleteinkben azt találtuk, hogy a magasnyomás-kezelés után az Ang II indukálta arteriolás konstriktiók szignifikánsan nagyobbak lettek és a tachifilaxia mértéke jelentősen csökkent. Hasonlóan, ha az izolált ereket oxidatív stressznek tettük ki, az Ang II-re adott konstriktív válaszok fokozódtak. Ezen adatok felvetik annak lehetőségét, hogy hipertóniában a magas vérnyomás, ill. vaszkuláris oxidatív stresszel járó betegségek, mint pl. diabetes mellitus fokozza a vaszkuláris RAS aktivitását, s azon belül specifikusan az AT1 receptorok aktiváltságát ill. elérhetőségét.

A 2008-ban a következő kutatásokat végeztük el:

1. Az elhízás szerepe a nitrogén monoxid (NO) - mediálta mikrovaszkuláris válaszban koronáriákon részletesen nem ismert. Ezt az NO-mediálta vazomotor választ vizsgáltuk nyomás alatt lévő olyan sovány ill. elhízott patkányok koronária arterioláin (~100 μm), amiket normál étrenden (sovány) illetve az energia 60%-ában telített zsírt tartalmazó étrenden (elhízott) tartottunk. Úgy találtuk, hogy az acetilkolinra (ACh) adott dilatáció nem különbözött szignifikánsan az elhízott és a sovány állatokban (sovány, $83 \pm 4\%$; elhízott, $85 \pm 3\%$, $1 \mu\text{M}$) míg az NO szintézis gátló N^w -nitro-L-arginin-metil-észter az ACh-indukálta dilatációt csak a sovány kontroll állatok erein csökkentette. A szolubilis guanilát-cikláz inhibitor oxadiazolo-quinoxaline (ODQ) az ACh-ra adott dilatáció hasonló redukcióját váltotta ki mindkét ércsoportban (sovány, $60 \pm 11\%$; elhízott, $57 \pm 3\%$). NO-donor nitroprusszid nátrium-ra (sodium nitroprusside (SNP)) és diethylén-triamin (DETA)-NONOát-ra adott dilatáció megnövekedett volt az elhízott patkányok koronária arterioláin összehasonlítva a sovány állatok arterioláival (sovány, $63 \pm 6\%$ és $51 \pm 5\%$; elhízott, $78 \pm 5\%$ és $70 \pm 5\%$, SNP és DETA-NONOát, $1 \mu\text{M}$), míg a 8-bromo-cGMP által kiváltott dilatáció nem különbözött a két csoportban. ODQ jelenlétében mind a SNP, mind a DETA-NONOát-indukálta dilatáció hasonló mértékben csökkent sovány és elhízott patkányokban. Ezekon túlmenően koronáriákban létrejövő SNP-indukálta cGMP immuoreaktivitás a cGMP szintek az a. carotisokban szintén emelkedett értéket mutattak elhízott állatokban, míg az e-NOS és sGC β_1 -alegység fehérjék expressziója nem különbözött a két csoportban. Összefoglalóan ezek az

eredmények arra utalnak, hogy az elhízott állatok koronáriáiban az emelkedett sGC aktivitása emelkedett NO-val szembeni érzékenységet okoz, ami hozzájárulhat az NO-mediálta dilatáció és a koronária átáramlás fenntartásához elhízásban.

2. Korábban úgy találtuk, hogy kis artériák falában a magas intraluminális nyomás reaktív oxigén speciestek (ROS) termeléséhez vezet és a renin-angiotenzin-rendszer különböző komponenseit is upregulálja. Azt feltételeztük, hogy a magas belső nyomásnak kitett arteriolák in vitro a növekvő ROS termelés révén növelik az egyes típusú angiotenzin II (Ang II) receptorok (AT1 receptor) a funkcionális hozzáférhetőségét kiterjedt konstriktiót okozva. Patkány vázizomból izolált arteriolákban (~180 μm) Ang II dózisfüggő vazokonstriktiót okozott, ami szignifikánsan csökkent a második dózis után (maximum (max.): $59\% \pm 4\%$ -ról $26\% \pm 5\%$ -ra, 10^{-8} M; $P < 0.05$) 80 Hgmm-es intraluminális nyomás jelenlétében. Ezzel szemben, ha az arteriolákat magas intraluminális nyomásnak tettük ki (160 Hgmm 30 percre) az Ang II-indukálta jelentős mértékű konstriktiók megmaradtak a második adagolás után is (max.: $51\% \pm 3\%$, 10^{-8} M). Tiron és polietilén-glikol (PEG)-kataláz jelenlétében, ami bizonyítottan csökkenti a szuperoxid anion és hidrogén peroxid (H_2O_2) szintjét, a második alkalmazás után az Ang II hasonlóan csökkent konstriktiókat okozott, még nagy nyomásnak kitett ereken is ($29\% \pm 4\%$, 10^{-8} M). Továbbá, amikor az artériákat H_2O_2 -nak tettük ki (30 percre, 10^{-7} M, normális 80 Hgmm-es nyomáson), az Ang II-indukálta konstriktiók jelentősek maradtak a második alkalmazás után ($59\% \pm 5\%$ at 10^{-8} M). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a magas nyomás, valószínűen fokozott H_2O_2 termelésen keresztül növeli az AT1 receptorok funkcionális elérhetőségét és így növeli az Ang II-indukálta arterioláris vazokonstriktiót. Azt feltételezzük, hogy hipertenzióban – etiológiától függetlenül – a magas intraluminális nyomás az oxidatív stresszen keresztül az AT1 receptorok funkcionális hozzáférhetőségét növeli, így támogatja az Ang II-indukálta konstriktiót.

3. Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) vélhetően NO-szintáz gátlásán keresztül szabályozza az arteriolás tónust. Azonban a korábbi eredményeink azt mutatták, hogy izolált arteriolákon az ADMA szuperoxid termelést is indukál, tehát a mechanizmusok, amiken keresztül az ADMA kifejti hatását az arteriolás tónusra még nem tisztázott. Azt feltételeztük, hogy az ADMA NAD(P)H-oxidáz aktiválásán keresztül növeli a szuperoxid termelést, ezzel akadályozva az NO-függő áramlás-indukálta dilatációt. Indomethacin jelenlétében patkány gracilis izomból izolált arteriolákat (~160 μm 80 Hgmm-es nyomáson) ADMA-val (10^{-4} mol/L) inkubáltuk, ami szignifikáns vazokonstriktiót váltott ki (162 \pm 4 ról 143 \pm 4 μm -re) és megszüntette a megnövelt intraluminális áramlás okozta dilatációt (a maximális 31 \pm 2%-ról 3 \pm 1%-ra, $P < 0.05$). ADMA jelenlétében a szuperoxid-dizmutáz (SOD) + kataláz visszaállította az áramlás-indukálta dilatációt (a maximális 3 \pm 1%-ról 28 \pm 2%-ra). Endotél denudáció illetve az arteriolák inkubációja NAD(P)H-oxidáz inhibitor apocyninben vagy az angiotenzin-konvertáló enzim gátló quinaprilban megszüntette az ADMA-kiváltotta konstriktiót. Ezek mellett az apocynin, a quinapril vagy az angiotensin receptor 1 blokkoló losartan visszaállította az áramlás-indukálta dilatációt, amit az ADMA csökkentett. Továbbá, az NO-szintáz gátlása megszüntette a „SOD + kataláz-visszaállította” áramlás-indukálta dilatációt ADMA jelenlétében. Az ADMA-indukálta megnövekedett szuperoxid termelés, ami dihydroethidium fluoreszcenciával követhető apocyninnel, quinaprillal illetve losartannal gátolható. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az ADMA aktiválja a helyi renin-angiotenzin-rendszert és az angiotenzin II aktiválja a NAD(P)H-oxidázt; a temelődő szuperoxidok gátolják az NO biológiai hozzáférhetőségét ezáltal csökkentve az áramlás-indukálta dilatációt, ami segítheti az arteriolás diszfunkció és megnövekedett arteriolás tónus kialakulását ami a megnövekedett ADMA szintjéhez kapcsolható.

Összefoglalva: A pályázat ideje alatt végzett kutatásainkban kimutattuk, hogy a hemodinamikai erők jelentősen befolyásolják az endothél vasomotor működését, melyekért felelős egyes élettani és korélettani mechanizmusokat kutatásaink révén felderítettünk. A legfontosabbak, hogy a magas intraluminális nyomás aktiválja a renin-angiotenzin rendszert a mikroerek falában, ami az oxidatív enzimeken keresztül szabadgyökök termeléséhez vezet, ami az endothél vasomotor funkcióját gátolja. Hasonlóan magas ADMA, glukóz és sorbitol szintek valamint az elhízás oxidatív stresszhez vezetve mikrovaszkuláris diszfunkciót hoz létre. Kísérleti eredményeinket mind hazai mind nemzetközi szaklapokban közzétettük és hazai és nemzetközi kongresszusokon ismertettük. Továbbá, az OTKA támogatás lehetővé tett számos hazai és nemzetközi kollaborációs kutatómunka kialakítását és tudományos diákkörösök és PhD hallgatók képzését.