Ph.D. ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

A KRÓM (III)-IONOK ÉS A DIABETES

Ph.D. értekezés

Dr. Keszthelyi Zsuzsanna

A Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
I.sz. Belgyógyászati Klinika

Témavezető: Prof. Dr. Mózsik Gyula egyetemi tanár
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Pécs

2005.

1. BEVEZETŐ

Az iparosodott országokban, így hazánkban is egyre nő a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek száma. A betegek többsége már a felismerés pillanatában inzulinrezisztens, hiperinzulinémiás, illetve dislipidémiás, kardio-és vaszkuláris betegségben szenved.

Az inzulinrezisztencia olyan állapot, amikor a normális mennyiségű inzulin a normálistól eltérő, csökkent választ vált ki. Ez lehet kompenzált, amikor a β sejtek inzulin termelése fokozott, ill. lehet dekompenzált, amikor már hiperglikémia van jelen. A szekunder hiperinzulinémia miatt hiperlipidémia, hiperglikémia, hipertónia és az endotélsejtek elváltozása alakul ki. 2-es típusú diabetesre jellemző, hogy 35-40 %-al csökken az egész test glükózfelhasználása, melynek oka az izomszövet glikogénképzésében és az itt folyó glükózoxidáció csökkenésében keresendő. Így a fölös cukor laktáttá alakul, amely a májbeli glikoneogenezis szubsztrátja, és a Kori-körön keresztül egyik oka a máj fokozott glikogén szintézisének. A krónikus hiperglikémia idején a szervezet védekezik a túlzott cukorfelvétel ellen, csökken az inzulin stimulálta cukorfelhasználás. Ismert, hogy cukorbetegekben az alacsonyabb cukorfelvétel csaknem egészéért a csökkent glikogénszintézis felelős.

2-es típusú cukorbetegekben a perifériás inzulinrezisztencia és a β-sejtek károsodása már a betegség manifesztációja előtt kimutatható, és a hiperglikémia önmagát rontó folyamatként tovább súlyosbítja az inzulinrezisztenciát és kimerítheti a β sejteket. A diabeteses betegekben általában az egészséges egyénekben mérhető szintekhez képest magasabb a triglicerid és a szabadzsírsavak (Free Fatty Acids, FFA) szintje. A magasabb FFA szint az inzulinrezisztencia nyilvánvaló jele. Ez önmagában is inzulin-szekretalóg, vagyis ha emelkedik a szintje, gátolja a glükóz stimulálta inzulinszekréciót, a glükokináz, foszfofruktokináz enzimet, a glükózoxidációt és a glükóz stimulálta inzulinbioszintézist.
A β sejtek cukorérzékelő és az inzulinválaszt adó képességét a cukoradást követő korai inzulinválasz jelzi. Az éhgyomri vércukor növekedésével romlik az inzulinválasz, vagyis feltételezhető, hogy a „cukorérzékelő rendszer” érzékenysége csökken, „downregulálódik”, glükózrezisztencia alakul ki.

Elképzelhető az a lehetőség is, hogy a primér metabolikus hiba a nervus vagus közvetítette hiperinzulinizmus, amely talán centrális (hipotalamikus) lézió következtében, genetikus prediszpozíció talaján alakul ki. Az elsődleges hiperinzulinizmus ellen a szövetek védekeznek, a hipoglikémiát kivédve inzulinrezisztenssé válnak. Az inzulinrezisztencia

azután jelentős testsúlygyarapodáshoz vezet. Mind a paraszimpatikus rendszer hiperreaktivitásának, mind a szimpatikus idegrendszer csökkent működésének alapvető szerepe lehet. Ez az idegrendszeri regulációs zavar a hipotalamusz-hipofízis tengely aktiválása útján hozzájárulhat a centrális obezitáshoz, és a megnövekedett glükokortikoid kiáramlás révén hozzájárul az izomszövet inzulinrezisztenciájához.

A 2-es típusú diabetes mellitus heterogén betegségcsoport, amelyben a hiperglikémia egyfelől a glükóz hatására bekövetkező csökkent fokú inzulin szekréció révén jön létre, másfelől az inzulin kisebb hatékonysággal növeli a vázizomzat glükózfelvételét, fékezve a máj glükóztermelését (inzulin rezisztencia). Az inzulinrezisztencia gyakori, ennek ellenére nem mindig alakul ki diabetes, mivel a szervezet az inzulin szekréció fokozásával megfelelő kompenzációra képes. A 2-es típusú diabetes mellitus gyakori változatában az inzulin rezisztencia nem az inzulin receptor vagy a glükóz transzporter genetikai változásának eredménye, hanem kialakulásában valószínűleg szerepet játszanak a receptor utáni intracelluláris jelátvitel genetikailag meghatározott defektusai is. Az állandósult hiperinzulinémia következményeként egyéb gyakori kórképek is társulnak, mint pl. abdominális elhízás, hipertenzió, hiperlipidémia és koszorúér megbetegedés (inzulin rezisztencia szindróma).

Már évtizedek óta folynak vizsgálatok arra nézve, hogy a króm (III) ionok milyen szerepet töltenek be a glükóz-metabolizmusban és a 2-es típusú diabetes mellitus megelőzésében, illetve a króm pótlásával megelőzhető vagy kezelhető-e a cukorbetegség bizonyos fajtája, ahol a krómnak, mint nyomelemnek a hiánya feltételezhető a betegség kialakulása hátterében.

Értekezésemben kitérek a króm feltételezett biológiai szerepére, utalok az irodalomban leírt fontosabb kutatási eredményekre, részletezem a munkám során végzett in vitro és állatkísérletes vizsgálatok eredményét, illetve a humán vizsgálatok során végzett megfigyeléseket.

2. CÉLKITŰZÉSEK, KÉRDÉSFELVETÉSEK

Célom, munkám során, az irodalomból ismert króm (III) vegyületek glükóz metabolizmusban betöltött szerepének vizsgálata volt.

A következő kérdésekre kerestük a választ:

1. A három vegyértékű króm megváltoztatja-e a sejtek glükóz felhasználását és/vagy a sejtmembránok permeabilitását? Valamint van-e hatása az inzulinmolekula stabilitására. A kérdés eldöntésére in vitro módszert dolgoztunk ki.

2. Kollaborációs állatkísérletekben azt tanulmányoztuk, hogy a ventromediális hipotalamuszt vagy glükózmonitorozó idegsejtjeinek elpusztítása nyomán létrejövő, kórosan csökkent glükóztolerancia kialakulását befolyásolja, megakadályozza-e króm(III)-ionokkal végzett előkezelés.

3. A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek egy csoportjának oralis krómkezelése jár-e kimutatható előnnyel az egyéb antidiabetikus terápiával kombinálva? Ismert, hogy napjainkban a króm bevitel nem optimális, ezért feltételezhető, hogy csökkent glükóz toleranciában, hiperlipidémiában, totális parenterális táplálást követően kialakult diabetesben és néhány 2-es típusú diabetes mellitus-ban szenvedő betegnél a króm hiánya szerepet játszhat a betegség kialakulásában. Saját kezdeményezésű humán vizsgálatot végeztünk a kérdés eldöntésére.

3. EREDMÉNYEK

IN VITRO VIZSGÁLATOK (PILOT STUDY)

Vizsgálatunk célja a krómnak és szelénnek inzulin jelen-, ill. távollétében a vörösvértestek glükóz anyagcseréjében kifejtett szerepének tisztázása volt in vitro körülmények között. Egyben vizsgáltuk a magnéziumnak, mint fontos ionnak az esetleges hatását is ezen folyamatban. Új, könnyen alkalmazható, in vitro módszert fejlesztettünk ki a fentiekben vázolt kérdéskör vörösvértestek glükóz fogyasztására kifejtett hatásának vizsgálatára. A vörösvértest-szuszpenziók glükóz felhasználását külön-külön a króm(III), szelén, inzulin, magnézium ionok jelenlétében, illetve egyszerre több, az előbb említett vizsgált ágens együttes jelenlétében, az alább ismertetett módszerrel és körülmények között mértük.

Levonható következtetések:

- az alkalmazott inkubációs médium összetétele nem veszélyeztette számottevő mértékben a vizsgálatok során a membránok integritását,
- a vizsgált vegyületek szintén struktúrbarátnak bizonyultak az alkalmazott koncentrációkban és vegyület formában,
- a kálium kiáramlási adatokból becsült sérült struktúra hányad a valóságos értéknél alacsonyabb, mivel a sejtközi térbe került kálium jelentős hányada nem a strukturák integritásának sérülése során, hanem diffúziós mechanizmus útján jut a vizsgált térfogatba.

Összegezve: A kidolgozott modell és a mellé rendelt vizsgálati körülmények alkalmasnak látszanak a kutatási cél megvalósítására.

A glükózkoncentrációk összetételtől függő változása az inkubációs médiumokban

A sejtszuszpenzió glükóz felhasználásának mérőszámául az inkubációs médiumból eltűnt glükóz mennyiségét használtuk az alkalmazott összes glükóz mennyiségének százalékában kifejezve. A különböző kémiai összetételű inkubációs médiumokkal végzett

kísérletek során kapott eredményeket az 1. ábra foglalja össze. A mérési eredmények értékelése során a következő fő megállapítások tehetők.

Úgy tűnik, hogy a vizsgálat időtartama alatt sikerült a sejtek életfunkcióit végig megtartani, azaz a sejtek éltek.

Kézenfekvőnek látszik a következtetés, hogy egy egészséges sejtszuszpenzió a vizsgált paramétert tekintve a legoptimálisabban fiziológiás körülmények között működik.

Az inzulin az alkalmazott mennyiségben nem fokozta mérhető mértékben a vörösvértest membránok permeabilitását glükózra, vagy ha növelte is a membránok permeabilitását, a glükóz felhasználása során a glükóz membránon keresztüli transzportja nem rátalimitáló lépése a glükóz felhasználás folyamatának.

A Se -ionok megjelenése az előbbiekkel ellentétben a kontroll összetételben mért glükóz fogyasztásnál jelentősen nagyobb glükóz fogyasztást eredményez a fentiekben jelzett mintaösszetételek esetén. A jelenségre több lehetséges magyarázat is szolgálhat, úgymint:

- a vörösvértest szuszpenziók eredendően, vagy előkészítésük (mosás) következtében szelénhiányosak,
- a Se -ionok ismert antioxidáns tulajdonságuk következtében a glükóz metabolizmusát jelentősen növelik,
- a glükóz metabolizmus sebesség meghatározó folyamatában olyan transzportmechanizmusok vagy kulcsenzim(ek) szerepel(nek), amely(ek) aktivitása szelén ionokkal jelentősen fokozható.

Ez utóbbi feltételezést támogatja az a megfigyelés is, hogy a vizsgált folyamat időbeni lefolyása mintaösszetételtől függő jelentős eltérést (a tendencia időleges megfordulása) mutat úgy, hogy a vizsgált időperiódus végén ez a különbség már nem észlelhető. A mintaösszetételtől függő bonyolult időbeniségi változások valós voltát a 2. táblázat adatai, a 180. percben mért értékek igazságtartalmát pedig a 3. táblázat adatai támogatják.

Az inzulinkoncentrációk összetételtől függő változása az inkubációs médiumokban

Az adatok elemzése során a következő fő megállapítások tehetők:

1./ Az inzulin eltűnését (lebomlását, vagy penetrálását a vörösvértestekbe) az inkubációs médiumból a csak inzulint tartalmazó minták esetén a Se -ionok jelentősen gátolják.

2./ A Mg- ill. a Cr -ionoknak mind önmagukban, mind együtt alkalmazva azokat, a teljes vizsgálati periódus alatt jelentős inzulint stabilizáló hatása (a mérhető inzulinkoncentrációk alapján) észlelhető az inkubációs médiumban.

3./ A Mg- és Cr -ionok együttes alkalmazása nem eredményezett additív hatást a vizsgált rendszerben.

4./ A Mg- és Cr -ionok inkubációs médiumbeni inzulinkoncentráció csökkenést gátló hatása Se -ionok hatására jelentősen mérséklődik.

Úgy tűnik, hogy a Cr- és Mg-ionok gátolják az inzulinkoncentráció csökkenését az inkubációs médiumban. Ezen ionok távollétében a Se-ionok hasonló hatása is megfigyelhető. Tekintettel arra, hogy a sejten belüli térben technikai okok miatt az inzulinkoncentáció alakulását nem tudtuk mérni, nem dönthető el teljes bizonyossággal, hogy az észlelt koncentrációváltozások mekkora hányada származik az inzulinmolekula bomlásából, illetve a sejtközi térből a sejten belüli térbe kerülésétől. Valószínűsíthető, hogy a vizsgált ionok elsősorban az inzulinmolekula stabilitásának növekedésén, a lebomlás gátlásán, és nem a membrántranszport, illetve membrán- permeabilitás fokozásán keresztül hatnak.

Összefoglalva:

Az in vitro mérések tanúsága szerint a Cr-ionoknak önmagukban, esetleg a Mg-ionokkal együtt jelentős szerepe lehet a glükóz hasznosulási folyamat sebességének alakításában, részben az inzulinmolekula stabilitásának növelésén, részben egyéb folyamatokon keresztül. A Se-ionok valószínűleg jelentős szerepet játszhatnak az inzulinmolekula élettartamának egyes időszakaiban. (Keszthelyi és mtsai, 2003)

ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK

Centrális streptozotocin-diabetes modell

Karádi és munkatársai korábbi vizsgálataik során megállapították, hogy az STZ közvetlenül a VMH-ba juttatva, a 2-típusú diabeteshez hasonlító állapot létrejöttét eredményezi.

A pankreász béta sejtek és a GR sejtek több közös, biokémiai és elektrofiziológiai tulajdonsága alapján feltételezték, hogy az STZ a KIR-i neuronokra is toxikus. A GR sejtek, más neuronoktól eltérően, a glükózt valószínűleg a GLUT2 transzporteren keresztül veszik fel, hasonlóan a pankreász béta sejtjeihez. A GR sejteken GLUT2 jelenlétét indirekt módon

lehetett bizonyítani. Immunhisztológiai módszerekkel lokalizálva a GLUT2 transzportert az agyban, a kapott terület jelentős átfedésben van a glükóz-monitorozó sejteket tartalmazó agyi struktúrákkal, így a VMH-val is. Elektrofiziológiai vizsgálatok során GR sejteken STZ hatására kezdeti facilitáció után a kisülési frekvencia csökkenését tapasztalták, majd az aktivitás végérvényesen megszűnt, míg GIS neuronokon működési zavar nem volt kimutatható. VMH-ba adott STZ mikroinjekció mind akutan, mind krónikusan a glükóztolerancia kóros változását okozta („impaired glucose tolerance"), ami specifikusan a VMH GR ek sejtjeinek pusztulása miatt jöhetett létre. (Karádi és mtsai, 1988, 1992). Az agyi STZ mikroinjekció adása utáni negyedik héten végzett OGTT alapján a változás irreverzibilisnek tűnt, kompenzációs funkciójavulás nem jelentkezett. Szövettani vizsgálatokkal intracerebrális sejtkárosodás volt kimutatható, így valószínű, hogy ez volt a szabályozási zavar oka. Egyes kutatások szerint a VMH stimulációja inzulintól független glükózfelvételi utakat nyithat meg egyes perifériás szövettípusokban, pl. a vázizomban, szívizomban, barna zsírszövetben (179), ami részben magyarázatul szolgálhat a VMH működészavarok DM-szerű állapotot okozó hatására.

MEGBESZÉLÉS

A korábbi eredményeknek megfelelően, a VMH STZ mikroinjekciózása hatására, mind akutan, mind krónikusan patológiásan magas vércukor-értékek alakultak ki az orális glükóz-tolerancia tesztek során.

A centrálisan alkalmazott STZ az i.p. inzulin kiváltotta tápfelvétel növekedését is előidézte. Abban a csoportban, ahol króm előkezelést alkalmaztunk, ezek a kóros elváltozások nem voltak megfigyelhetők.

Szignifikáns eltérést az inzulin és leptin szintek tekintetében egyik csoport esetén sem sikerült megfigyelni.

Kísérletünkben a króm előkezelés megakadályozta a streptozotocin kezeléssel kiváltható diabetes-szerű tünetek kifejlődését. Korábbi kísérleteink tanúsága szerint a VMH-ba adott STZ elsősorban az itt található ún. glükóz-monitorozó idegsejteket pusztítja el, valószínűsíthetjük, hogy az agy króm-szintjének lokális változásai hatással lehetnek e glükóz-receptor neuronok működésére.

Karádi és mtsai (1999, 2000) korábbi kísérletei során fény derült arra, hogy a VMH-ba juttatott STZ mikroinjekció a kezelt állatokban adaptációs zavart okoz, nagyobb adag glükóz fogyasztásakor. A tesztek során az emberi diabetes mellitusban látotthoz hasonlóan kóros

glükóztolerancia alakult ki. Az eredmény megegyezik más, VMH léziós irodalmi adatokkal, ahol elektromos, vagy kémiai roncsolás után hiperglikémiát tapasztaltak (Oomura 1980). Joggal feltételezhető, hogy a glükóz-tolerancia változásait a VMH GR sejtjeinek pusztulása okozza, mivel a pankreászban, ahol az STZ béta sejteket károsító hatása esetleg hasonló eltérést okozhatott volna, a sejtpusztulás patomorfológiai jeleit nem tapasztaltuk.

Elemezve az előbbi beavatkozás hosszútávú ok-okozati összefüggéseit, a következők várhatók:

1. A plazma inzulin jelentősen csökken →1. tipusú diabetes mellitus
2. A plazma inzulin szint jelentősen nő → hiperinzulinémia,
   inzulin-rezisztencia,
   diabetes mellitus,
   metabolikus X-szindróma.

Továbbá, a plazma leptin szint növekedése esetén az össz-zsírraktárak növekedése is felmerül. Suga és mtsai VMH léziós kísérletükben 2 héttel a műtét után hatszoros emelkedést találtak a plazma leptin szintben, és ez az érték 14 hét múltán is tovább emelkedett.

Annak ismeretében, hogy az életkor előrehaladtával szinte az összes szövet krómtartalma csökken, így az agyé is, az alábbi következtetések vonhatók le:

- elképzelhető, hogy a króm szintjének lokális változásai a KIR-ben befolyásolják a glükóz monitorozó idegsejtek működését,
- a króm lehetséges központi idegrendszeri szerepe mögött álló mechanizmusok nem teljesen ismertek, ezek feltárása további vizsgálatokat igényel,
- az abszolút vagy relatív króm-hiány szerepet játszhat a diabetes patológiájában. Felvetődik annak lehetőség is, hogy a KIR krómtartalmának a kor növekedésével kapcsolatos csökkenése összefügghet a szénhidrát anyagcsere központi szabályozásában kialakuló zavarokkal,
- feltételezhető, hogy számos 2. tipusú diabetes mellitusban szenvedő betegnél a krómhiány szerepet játszik a betegség kialakulásában.

A kérdéskör további tanulmányozása fontos eredményeket hozhat a diabetes esetleges megelőzésével, ill. kezelésével kapcsolatban, mivel feltételezhető, hogy számos 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegnél a króm hiánya a központi idegrendszerben esetleg szerepet játszik a betegség kialakulásában. (Kezthelyi és mtsai, 2003)

A KRÓM ADAGOLÁS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN SZENVEDŐ EGYÉNEKBEN

A megfigyelés sorozatot saját kezdeményezésű vizsgálatként klinikánk diabetológiai járóbeteg szakrendelésén végeztem. Az irodalomból ismert tényanyag, in vitro és idegélettani állatkísérletes vizsgálatok alapján levont következtetések, és részben biológiailag aktív, szerves króm(III)-vegyületeket tartalmazó élelmi rostkészítmények előállítására kidolgozott szabadalmunk képezte. A vizsgálat időtartamát a szakirodalomi tapasztalatok alapján hat hónapban határoztuk meg. A nyolc gondozott diebeteses betegnek 2x50 µg krómtartalmú készítményt adtunk naponta. A vizsgálat ideje alatt a következő paramétereket vizsgáltuk: éhgyomri vércukor, fructózamin, hemoglobin A_{1c} , triglicerid, koleszterin, HDL-koleszterin, koleszterin/HDL koleszterin arányt.

A laboratóriumi paraméterek változása alapján a következőket lehetett megállapítani:

1./ Az antidiabetikus kezelést krómterápiával kiegészítve minden esetben a kezelések hatékonyságának növekedését lehetett megfigyelni.

2./ Úgy tűnik, hogy a hatékonyság növekedése mind az inzulinnal, mind orális antidiabetikummal kezelt esetekre érvényes.

3./ A krómterápia jótékony hatása figyelhető meg a vérzsír tükör alakulásának vizsgálata során is.

4./ A hosszan tartó szulfanil-urea kezelésben részesült betegek esetén a krómterápia eredményessége kétséges, bár a rendelkezésünkre álló esetek száma miatt a következtetés némi fenntartással kezelendő.

5./ A fentiek alapján felvethető a krómterápia kiegészítő kezelésként való alkalmazása, ha :

- az alkalmazott antidiabetikummal szembeni érzékenység csökkenése lép fel (még a dóziseszkaláció, vagy gyógyszerváltás előtt),
- az előző megállapítás mind inzulinnal, mind orális antidiabetikumokkal kezelt esetekre vonatkoztatható,
- kezdődő fiatal nem inzulin dependens és kezdődő öregkori diabeteses esetekben (frissen feltárt elváltozások) még az orális antidiabetikumokkal való kezelés megkezdése előtt érdemes megkísérelni a krómterápiát, majd a krómterápia eredményétől függően dönteni az esetlegesen szükséges további terápiás beavatkozásról.

Irodalmi leírások és saját in vitro és in vivo vizsgálataink alapján úgy látom, hogy a három vegyértékű szerves krómvegyületek hatásosak lehetnek csökkent glükóztoleranciás, 2. tipusú cukorbetegek és parenterális táplálás során kialakult diabetes kezelésében. Hangsúlyozni kívánom –nem tekintve egyes speciális eseteket –, a krómterápiát nem a szokásos antidiabetikus terápia helyett, hanem annak kiegészítéseképpen javaslom.

4. ÖSSZEFOGLALÁS

Irodalmi adatok és saját kísérletes vizsgálataink alapján elmondható, hogy a króm(III) vegyületeknek fontos szerepe van a 2-es típusú diabetes mellitus patológiájában és kezelésében.

In vitro vizsgálataink alapján, a vörösvértest modellen végzett kísérletek rámutattak arra, hogy az inzulinreceptorral nem rendelkező sejtekben is fontos szerepet játszik a króm. A króm és a szelén képes az inzulinmolekula stabilitására, így levonható a következtetés, miszerint in vivo körülmények között is hasonló hatással rendelkezik.

Állatkísérletes vizsgálatunkban a ventromediális hipotalamuszba adott streptozotocin injekció az intraperitoneálisan adott inzulin kiváltotta táplálékfelvétel eltéréseit is előidézte. Abban az állatcsoportban, amelyben króm előkezelést alkalmaztunk, ezek a kóros változások nem alakultak ki. Itt az agyi glükózmonitorozó sejtek pusztulása okozta az adaptációs zavart az állatokban. Valószínűsíthető, hogy az agy króm szintjének lokális változásai hatással lehetnek a glükóz-receptor neuronok működésére. Az agy krómtartalmának csökkenése (például a kor előrehaladtával), összefüggést mutathat a szénhidrát anyagcsere központi szabályozásában kialakuló zavarokkal.

Humán vizsgálatainkban orálisan alkalmaztuk a krómterápiát. A hat hónapos vizsgálat során csökkent a vércukorszint, és a lipid értékek is. Azoknál a betegeknél, ahol régóta állt fenn a diabetes, és évek óta szulfanilureákat szedtek, a króm hatása nem volt jelentős. Viszont ott, ahol a szulfanilurea kezelés nem szerepelt az anamnézisben, a krómkezelés effektívnek bizonyult.

TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

A DISSZERTÁCIÓVAL KAPCSOLATOS KÖZLEMÉNYEK

TELJES KÖZLEMÉNYEK

1. KESZTHELYI ZS., PAST T., KOLTAI K., SZABÓ LEVENTE, MÓZSIK GYULA A króm(III)-ionok szerepe a 2-es tipusú diabetes mellitus kezelésében Orvosi Hetilap 144: 21-24, 2003

2. ZS. KESZTHELYI, T. PAST, K. KOLTAI, B. LUKATS, Z. KARÁDY The central effect of chromium on glucose metabolism Pharmacopsychiatry. 37:242, 2004 IF: 1,844

3. KESZTHELYI ZS., PAST T., KOLTAI K., SZABÓ L., MÓZSIK GY. Króm-és szelénionok szerepe a glükózfelhasználás sebességének szabályozásában Metabolizmus 2, 97-103, 2004.

4. ZS. KESZTHELYI, K. KOLTAI, T. PAST, GY. MOZSIK Selenium can stabilizes the insulin in the human red blood cells (an in vitro testing method) Acta Psychologica accepted for publication 2005 IF: 1,546

IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK

1. I. WITTMANN, ZS. KESZTHELYI, L. CZOPF, J. NEMES, GY. MÓZSIK The inverse realation between serum phosphate and blood glucose in glucose intolerant patients J.Gastroenterol. 32:308 1994

2. KESZTHELYI ZS., PAST, T., SZABÓ, L., NAGY, Á., MÓZSIK. GY. A króm(III)-ionok és a szelén hatása a glükózmetabolizmusban Diabetológia Hungarica, (Suppl.1) A123, 1997

3. KESZTHELYI ZS., PAST, T., SZABÓ, L., NAGY, Á., MÓZSIK. GY. A króm(III)-ionok és a szelén hatása a glükózmetabolizmusban Magyar Belorvosi Archivum, (Suppl 1) 18, 1997

4. KESZTHELYI ZS., PAST, T., SZABÓ, L., MÓZSIK, GY. A króm(III) ionok szerepe a nem inzulin dependens Diabetes Mellitus kezelésében Magyar Belorvosi Archivum, 54: (Suppl 1) 38. 2001

5. KOLTAI K[1], KESZTHELYI Z[1], LUKÁCS B[2], KARÁDI Z[2], PAST T[1], MÓZSIK G[1]
   Chromium pretreated rats fail to develop diabetes-like symptoms after intrahypothalamic application of streptozotocin
   S. Gastroenterol 42: 406, 2004

6. KESZTHELYI Z, KOLTAI K, PAST T, MÓZSIK G
   Chromium and selenium enhance the cellular glucose utilization-An in vitro test
   1st Department of Medicine, School of Medicine, Pécs
   S. Gastroenterol 42: 405, 2004

SZABADALOM

1. DR. MÓZSIK GYULA, DR. PAST TIBOR, DR. SZABÓ LEVENTÉNÉ, DR. SZABÓ LEVENTE, DR. GÖRÖG LÁSZLÓNÉ, DR. JÁVOR TIBOR, DR. KESZTHELYI ZS, DR. NAGY ÁGNES Eljárás biológiailag aktív krómkomplexet tartalmazó étkezési rostkészítmény előállítására 217 536 lajstromszám, 1996. január 2.

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

1. TAMÁSY, V., KESZTHELYI, ZS, NAGY, Z.
   Development of mother-oriented spatial learning is newborn kittens
   Developmental Psychobiology 23:537-543, 2000 IF: 1,3

2. PAST, T., SZABÓ L., KESZTHELYI ZS.
   Egyenértékű vizsgálatok elvégzésének irányelvei hosszú tartozkodási idejű hatóanyagot tartalmazó készítményekkel
   Magyar Belorvosi Archivum. 52: 99-102. 1999

3. ZS. KESZTHELYI , B. BLASSZAUER
   Challenging non complience
   J Med Ethics. Aug;29:257-9 2003 IF: 1,041

4. KESZTHELYI ZS.
   A Hypertonia és kezelése
   Praxis, 11: 9-16. 2002

5. DERES PÉTER , KOLTAI KATALIN , KESZTHELYI ZSUZSANNA , TÓTH KÁLMÁN Speciális szempontok a metabolikusan érintett iszkémiás szívbetegek kezelésében Háziorvos Továbbképző Szemle, 8: 503-507, 2003

6. PAPP, E., KESZTHELYI, ZS., KALMAR, N. K., PAPP, L., WENINGER, CS., BATTHYANY, I., TORNOCZKY, T., KALMAN, E., TOTH, K., HABON, T. Pulmonary embolisation as primary manifestation of hepatocellular carcinoma with intracardiac penetration. Case report. World J. Gastroentero. 21:2357-9, 2005 IF: 3,38

7. ZS. KESZTHELYI. Glatiramer acetate and interferon beta-1a. Lancet Neurol. 2005 Jun;4(6):331. IF: 3,07

8. TOTH O, DAVID M, HABON T, NAGY A, KESZTHELYI Z, KOVACS N, LOSONCZY H. Artériás és vénás rizikófaktorok kombinációja thrombophiliás családban Orv Hetil. 146:2121-5 2005

EGYÉB ABSTRAKTOK

1. LÁSZLÓ CZOPF, NANETTA BŐSZ, ELŐD PAPP, TAMÁS HABON, ZSUZSANNA KESZTHELYI, KÁLMÁN TÓTH, GYULA MÓZSIK
Variability of Transthoracic Electrical Impedance and Estimated Stroke Volume Index in Young Helthy Volunteers
XIVth World Congress of Cardiology, Sydney, NSW, Australia, May 5-9, 2002

2. TÓTH O., DÁVID M., HABON T., NAGY Á., VIDRA T., MENG B., KESZTHELYI ZS., KOVÁCS N., LOSONCZY H.
Artériás és vénás rizikófaktorok kombinációja thrombophiliás családban A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának L. Vándorgűlése, Pécs, 2003. Június 26-28-ig. Magyar Belorv. Arch. , 56, Suppl. 2, 113, 2003.

3. TÓTH O., DÁVID M., HABON T., NAGY Á., VIDRA T., MENG B., KESZTHELYI ZS., KOVÁCS N., LOSONCZY H.
Vizsgálati stratégia artériás és vénás thromboembóliás események társulásánál. A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság XIX. Kongresszusa, Debrecen, 2003. Május 22-24, Magyar Belorv. Arch., 56, Suppl. 68, 2003.

SZABADALOM

1. Eljárás biológiailag aktív krómkomplexet tartalmazó étkezési rostkészítmény előállítására 217 536 lajstromszám, 1996. január 2. Dr. Mózsik Gyula, Dr. Past Tibor, Dr. Szabó Leventéné, Dr. Szabó Levente, Dr. Görög Lászlóné, Dr. Jávor Tibor, Dr. **Keszthelyi** Zs, Dr. Nagy Ágnes

OKTATÓ FILM

2. Infant-mother relationship: Mother-oriented spatial learning in the neonatal kitten
Tamásy, V., **Keszthelyi** Zs, Z., Nagy, Z., Balikó, L.
(Ed.): Tamásy, V., VHS Video film, „POTE-VIDEO" Pécs, 1992

3. Ontogeny of learning ability in kittens
Tamásy, V., **Keszthelyi** Zs, Z., Nagy, Z., Balikó, L.
(Ed.): Tamásy, V., VHS Video Film, „POTE-VIDEO", Pécs, 1992

Összesített impakt faktor: 12,181