

**In vitro és klinikai vizsgálatok alsó végtagi
ütőérbetegségben - középpontban a diabétesz
mellitusz**

Ph. D. disszertáció téziszfüzet

Dr. Biró Katalin

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Kísérletes Kardiológia

Programvezető:

Prof. Dr. Tóth Kálman, Sc. D.

Témavezető:

Dr Késmárky Gábor, Ph. D.

Pécsi Tudományegyetem

I. sz Belgyógyászati Klinika

2018

Prológus

A perifériás verőérbetegség (PAD) a kardiovaszkuláris megbetegedések harmadik vezető oka a koszorúér- és a cerebrovaszkuláris betegségek után. Több, mint 20 millió embert érint világszerte, 40 milliót Európában. Az ütőérbetegek legalább 50%-a tünetmentes. A tüneteket okozó betegség csak a jéghegy csúcsa, a betegek többsége tünetmentes, melynek háttérében vagy csökkent járásképeség áll szívelégtelenség, vázizomrendszeri megbetegedések miatt, vagy diabéteszes polineuropátia következtében nem jelentkezik klaudikációs panasz. A PAD fő rizikó tényezői a dohányzás, diabétesz mellitusz (DM), hipertónia, életkor. Diabéteszes betegekben az ütőérbetegség korábban jelentkezik, az érelmeszesedés főleg a disztális artériákat érinti és szimmetrikus disztális polineuropátiával jár. A kritikus végtagiszkémia incidenciája 10-20x gyakoribb diabéteszes betegekben, az amputáció rizikója is 5x magasabb. A Framingham tanulmány és egyéb epidemiológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok mellett a hemoreológiai paraméterek – úgymint hematokrit, fibrinogén és viszkozitás – önálló és független kardiovaszkuláris rizikófaktoroknak tekinthetők. A hemoreológiai paraméterek és a diabéteszes makro- és mikroangiopátia közötti összefüggést számos klinikai vizsgálat leírta. E faktorok romlása szerepet játszhat a hipoperfúzióban és a mikrocirkuláció károsodásában.

Módszerek

Hemoreológiai mérések

Hematokritot (Htk) mikrohematokrit kapilláris centrifugával (Haemofuge Heraeus Instr., Németország) mértük, a mérések szobahőmérsékleten történtek. A plazma viszkozitás (PV) és a teljes vér viszkozitás (TVV) méréséhez Hevimet 40 kapillaris viszkozimétert használtunk (Hemorex Kkt., Budapest). A vörösvérsejt (VVS) aggregációt Myrenne (MA-1 Aggregometer, Myrenne GmbH, Roetgen, Németország) és LORCA (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer; R&R Mechatronics, Hoorn, Hollandia) aggregométerekkel mértük. A mérés során meghatároztuk az aggregációs indexet (AI), a maximális aggregáció felének eléréséhez szükséges időt ($t_{1/2}$) és a dezaggregációs küszöb nyírási sebességgrádiens (γ). A mérések 37°C-on történtek. A vörösvérsejt deformabilitás meghatározása LORCA ektacitométerrel történt. A deformabilitást 9 különböző nyírőerőn (30 Pa és 0,3 Pa között) mértük. VVS deformabilitás mérése során elongációs indexet (EI) számoltunk. A deformabilitási értékeket Lineweaver-Burke nonlinearis regresszió alapuló egyenlettel elemeztük, ennek segítségével kiszámoltuk a maximális elongációs indexet (EI_{max} –végtelen nyírófeszültséghez tartozó EI) és azt a

nyírófeszültséget, ami ezen érték feléhez tartozik ($SS_{1/2}$).

A vizsgálatok célja

A perifériás verőérbetegségben használt parenterális gyógyszerek in vitro hemoreológiai hatásai

A napi klinikai gyakorlatban számos gyógyszer használatos mint vazóaktív szer, azonban hatékonyságuk nem kellően bizonyított. Ezen alapulva kutatásunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk az alprostadil, iloproszt, pentoxifillin, pentozán-poliszulfát és a szulodexid hatását a hemoreológiai paraméterekre egészséges férfi önkéntesektől származó vérmintán.

Alsó végtagi iszkémia és mikro-reológiai változások diabéteszes retinopátiás betegekben

Elsődleges célunk volt a PAD prevalenciájának szűrése a diabéteszes betegek között, akik rendszeres szemészeti ellenőrzésen vettek részt retinopátia miatt. Vizsgálatunk további célja az volt, hogy összefüggést találjunk az alsó végtagi iszkémia és a hemoreológiai paraméterek között.

A perifériás verőérbetegségben használt parenterális gyógyszerek in vitro hemoreológiai hatásai

Bevezetés

Napjainkban számos vazóaktív gyógyszer érhető el a PAD kezelésében, de legtöbbjük nem rendelkezik evidenciákkal arra vonatkozóan, hogy javítja-e a PAD mortalitását vagy morbiditását. A cilosztazol, pentoxifillin, pentozán-poliszulfát és naftidrofuril a leggyakrabban használt vazóaktív gyógyszerek. A páciens állapotától függően invazív beavatkozás javasolható: perkután transzluminális angioplasztika, sztent implantáció és/vagy érsebészeti műtét. Kritikus végtagiszkémiában a revaszkularizáció az elsődlegesen választandó terápiás beavatkozás végtagmentés céljából, javítja a tüneteket is, de gyakran nem valósítható meg; ezért alternatív kezelések merülhetnek fel, mint a hemodilúció, vazóaktív gyógyszerek, intermittáló pneumatikus kompresszió, elektromos idegstimuláció vagy a szénsavfürdő.

Módszerek

19 nem dohányzó, egészséges önkéntes férfi (átlagéletkor $27,2 \pm 4,3$ év) vérért használtuk vizsgálatunkban. A vérmintákat 12 órás éhezést követően a betegek könyökvénájából vettük, hemoreológiai paramétereket határoztunk meg. Az alábbi gyógyszerek hatásait vizsgáltuk: iloproszt, alprostadil, pentoxifillin, szulodexid, pentozán-poliszulfát. A gyógyszereket terápiás adagban adtuk a vérmintákhoz, a kontroll mintákhoz fiziológias sóoldatot adtunk, hogy elkerüljük a dilúció okozta reológiai eltéréseket.

Statisztikai analízis

Az adatokat átlag \pm SD formában ábrázoltuk. Student-féle egymintás t-próbát használtunk, miután Kolmogorov–Smirnov-teszt segítségével ellenőriztük az adatok normális eloszlását. A különbségeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Az iloprosztnak és az alprostadilnak nem volt szignifikáns hatása a plazma és a teljes vér viszkozitásra, továbbá nem találtunk szignifikáns eltérést a VVS deformabilitás és aggregáció tekintetében iloproszt mellett. Alprostadil hatására szignifikánsan javult az elongációs index 0,53 és 0,95 Pa nyíróerő mellett. A pentoxifillinnek nem volt szignifikáns hatása a plazma és a vérviszkozitásra valamint a VVS aggregációra. Az elongációs indexek 0,53 és 5,33 Pa között szignifikánsan rosszabbak voltak. Szulodexid hatására szignifikánsan alacsonyabb vérviszkozitást és szignifikánsan magasabb hematokrit/TVV arányt mértünk. Az EI_{max} szignifikánsan magasabb volt szulodexiddel inkubált mintákban. Pentozán-poliszulfát mellett szignifikánsan magasabb TVV-t és szignifikánsan alacsonyabb Htk/TVV arányt kaptunk ($p < 0,05$); valamint szignifikánsan magasabb aggregációs paramétereket mértünk. Az elongációs indexek nem mutattak szignifikáns változást (1. és 2. táblázat).

1. táblázat. Az iloproszt, alprosztidil, pentoxifillin, szulodexid és a pentozán-poliszulfát hatása a makroreológiai paraméterekre és a vörösvérsejt aggregációra.

Paraméter	Kontroll	Iloprosz	Alprosztidil	Pentoxifillin	Szulodexid	Pentozán-poliszulfát
Htk (%)	46,57±2,43	46,77±2,71	46,64±2,70	46,8±1,54	47,00±2,35	46,73±1,95
TVV (mPas)	4,64±0,42	4,67±0,43	4,64±0,50	4,62±0,37	4,50±0,42*	4,77±0,37*
PV (mPas)	1,26±0,07	1,28±0,07	1,27±0,05	1,26±0,07	1,26±0,04	1,22±0,08
Htk/TVV (1/Pas)	10,06±0,63	10,09±0,56	10,16±0,80	10,18±0,7	10,47±0,61*	9,71±0,67*
AI	59,35±6,89	58,99±6,47	60,15±6,87	61,06±8,70	60,06±5,16	61,35±9,02*
T_{1/2} (s)	2,67±0,89	2,71±0,88	2,57±0,90	2,49±1,09	2,55±0,64	2,48±1,11*
γ (s⁻¹)	79,47±24,16	77,5±27,89	80,00±30,25	79,32±27,2	70,00±12,5	82,5±33,41

*=szignifikáns különbség a kezelt és a kontrollcsoport között (p<0,05).

2. táblázat. Az iloproszt, alprosztidil, pentoxifillin, szulodexid és a pentozán-poliszulfát hatása a vörösvérsejt deformabilitásra.

Nyíró-feszültség értékek	Kontroll	Iloprosz	Alprosztidil	Pentoxifillin	Szulodexid	Pentozán-poliszulfát
30 Pa	0,63±0,01	0,63±0,01	0,63±0,01	0,62±0,07	0,63±0,01	0,63±0,008
16,87 Pa	0,60±0,01	0,60±0,01	0,60±0,01	0,59±0,009	0,60±0,01	0,60±0,01
9,49 Pa	0,56±0,01	0,56±0,01	0,56±0,01	0,55±0,01	0,56±0,01	0,55±0,012
5,33 Pa	0,50±0,01	0,50±0,01	0,50±0,02	0,49±0,01*	0,50±0,02	0,49±0,013
3 Pa	0,43±0,02	0,43±0,02	0,43±0,02	0,41±0,01*	0,43±0,02	0,42±0,02
1,69 Pa	0,34±0,18	0,34±0,02	0,34±0,05	0,32±0,02*	0,34±0,03	0,32±0,02
0,95 Pa	0,23±0,02	0,23±0,02	0,24±0,02*	0,21±0,02*	0,23±0,03	0,22±0,02
0,53 Pa	0,12±0,02	0,12±0,02	0,13±0,02*	0,10±0,02*	0,12±0,03	0,11±0,03
0,3 Pa	0,03±0,02	0,03±0,02	0,04±0,01	0,02±0,033	0,02±0,03	0,02±0,03
EI_{max}	0,673±0,006	0,672±0,005	0,672±0,007	0,674±0,009	0,676±0,008*	0,675±0,01

*= szignifikáns különbség a kezelt és a kontrollcsoport között (p<0,05).

Megbeszélés

A revaszkularizációs beavatkozások nem kivitelezhetőek minden tünetes PAD betegen, ezekben az esetekben konzervatív terápiás lehetőségeket is számba lehet venni, pl. a vazoaktív gyógyszereket. Vizsgálatunkban a Magyarországon használatban lévő parenterálisan adható vazoaktív szerek hemoreológiai hatását vizsgáltuk meg. Az intravénás adagolás miatt a máj *first-path* metabolizmusával nem kell számolnunk, ezért *in vitro* körülmények között a VVS-re gyakorolt hatásuk jól modellezhető. Míg a korábbi irányelvek említést tesznek a vazoaktív szerekről, a legújabb ESC/ESVS irányelv sztatint és trombocita aggregációgátló kezelést ajánl, a vazoaktív szereket evidencia hiányában nem javasolja.

Számos vizsgálat mutatta, hogy a prosztaglandin E1 és a prosztaciklin jóval hatékonyabb perifériás ütőérbetegben összehasonlítva egyéb hatóanyagokkal, pl. pentoxifillinnel. A prosztaglandin E1 és a prosztaciklin nemcsak a perifériás vaszkuláris rezisztenciát csökkentik, hanem egyéb jótékony hatásuk is lehet az érbetegségekre. A standard terápiához iloprosztot adva csökkent a teljes vér viszkozitás, és javult a perifériás ütőérbetegek fizikai teljesítőképessége. Vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns javulást a hemoreológiai paraméterekben iloproszt hatására.

A prosztaglandin E1 antiiszkémiás hatása szintén komplex lehet PAD betegeknél: nemcsak vazodilatátor hatása van, hanem gátolja az adhéziónak expresszióját, a trombocita aggregációt, a monocita és a neutrofil funkciót. *In vitro* vizsgálatunkban enyhe, de szignifikáns javulást tapasztaltunk a VVS deformabilitásban alacsony és közepes nyírófeszültség mellett, ami a mikrocirkuláció javulását eredményezheti.

A pentoxifillin egy xantin derivátum, a ciklikus AMP foszfodiészteráz nem-specifikus inhibitora. Magyarországon széles körben elterjedt rutin terápiaként különböző cerebrovaszkuláris és perifériás verőérbetegségeknél. A pentoxifillin terápiás hatását főként a mikrocirkuláció javításának tulajdonították. Leírták, hogy javítja a VVS rugalmasságát, csökkenti a vér viszkozitását és a VVS aggregációt. Vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns javulást a plazma és teljes vér viszkozitás, valamint VVS aggregáció tekintetében, azonban enyhe, de szignifikáns deformabilitás csökkenés volt megfigyelhető.

Az irodalmi adatok alapján a szulodexid segít megvédeni vagy megerősíteni az endotél permeabilitását és integritását kémiai, toxikus vagy metabolikus behatásokkal szemben, gátolja a trombocita aggregációt és adhéziót, csökkenti a plazma fibrinogén koncentrációját, csökkenti a plazminogén inhibitor-1 szintet és növeli a szöveti plazminogén aktivátor szintet valamint a szisztémás fibrinolitikus és trombolitikus aktivitást. Enyhíti a krónikus vénás elégtelenség tüneteit, elősegíti a vénás fekély gyógyulását, csökkenti a klaudikációs panaszokat perifériás ütőérbetegekben, és javítja a vesefunkciót diabéteszes betegek esetén. A szulodexiddel való inkubáció során szignifikánsan alacsonyabb TVV és szignifikánsan magasabb Htk/TVV arány volt megfigyelhető. *In vivo* vizsgálatokban a TVV csökkenés háttérében a plazma viszkozitás és a VVS aggregáció csökkenését valószínűsítették, melyet vizsgálatunkban nem sikerült igazolni, ezért a TVV csökkenés okának tisztázása további kutatást igényelne.

A pentozán-poliszulfát egy alacsony molekulásúlyú szemi-szintetikus heparin-szerű glükózaminoglikán. Szignifikánsan magasabb teljes vér viszkozitást és szignifikánsan alacsonyabb Htk/TVV arányt találtunk pentozán-poliszulfát inkubáció mellett *in vitro* körülmények között, valamint szignifikánsan rosszabb aggregációs paramétereket, míg a deformabilitást nem befolyásolta szignifikánsan. Egy friss tanulmányban a cilosztazol és a pentozán-poliszulfát hatását vizsgálták Fontaine II. stádiumú perifériás ütőérbetegekben. Mindkét csoportban a fájdalommentes és a maximális járástávolság szignifikánsan nőtt, a két csoport között nem volt szignifikáns különbség.

Konklúzió

A tünetes PAD betegeknek rosszabb a prognózisuk és gyakran rosszabb az életminőségük, mint a koronária ateroszklerózisban vagy cerebrovaszkuláris betegségben szenvedőknek. A nem kellő figyelem, a késői diagnózis, a nem elég agresszíven befolyásolt rizikó faktorok, az életmódváltoztatás hiánya és a kevés evidencia alapú gyógyszeres terápia állhat a kedvezőtlen kimenetel háttérében. Vizsgálatunkban azt tapasztaltuk, hogy egyes vazoaktív gyógyszereknek kedvező hatása lehet a hemoreológiai paraméterekre. Ezeknek a mechanizmusoknak az ismerete segíthet a hatásos terápia kidolgozásában.

Alsó végtagi iszkémia és mikro-reológiai változások diabéteszes retinopátiás betegekben

Bevezetés

A diabétesz mellitusz (DM) prevalenciája gyorsan növekszik, mely világszerte folyamatosan növekvő terhet jelent az egészségügy számára. A diabétesz és a perifériás ütőérbetegség közötti összefüggést számos vizsgálat leírta. A PAD 2-4-szer gyakrabban fordul elő diabéteszes betegekben és 10 évvel korábban jelenik meg összehasonlítva a nem diabéteszes populációval. Diabéteszben a PAD gyakran tünetmentes, ezért szisztematikus szűrések szükségesek. A PAD diagnózisa rutinszerűen a fizikális vizsgálaton és a Doppler-készülékkel végzett perifériás artériás vérnyomásmérésén alapul. A Doppler-készülékkel és hagyományos vérnyomásmérővel elvégzett boka nyomásmérés hasznos a nem diabéteszes betegek osztályozására, de valótlan eredményeket adhat diabéteszes betegekben a lábszárartériák meszesedése miatt, melyet Mönckeberg-féle médiaszklerózisnak nevezünk. Egyéb nem invazív vaszkuláris tesztek, pl. lábujj vérnyomásmérést, tcpO₂ mérését vagy lézer Doppler áramlásmérést a napi klinikai gyakorlatban nem használják rendszeresen. A mikrocirkulációs károsodások diabéteszes betegekben nemcsak az angiopátiának tudhatóak be, hanem részben a hemoreológiai változásoknak is, a fokozott vörösvérsejt aggregációnak és a csökkent deformabilitásnak. Egy friss tanulmányban a teljes vér viszkozitás és az endotél diszfunkció között írtak le összefüggést diabéteszes betegekben.

Módszerek

105 diabéteszes beteget (átlagéletkor 64,64±9,01 év, 48 nő és 56 férfi), 42 nem dohányzó fiatal önkéntest (átlagéletkor 25,52 ±3,32 év, 20 nő és 22 férfi) és 35 életkorban illesztett nem diabéteszes önkéntest (átlagéletkor 61,65±7,6 év, 21 nő és 14 férfi) vontunk be vizsgálatunkba.

Nem invazív artériás diagnosztikai módszerek

Doppler vizsgálat, boka-kar index (BKI) mérése

A boka nyomás méréséhez Doppler-ultrahang készüléket használtunk (MultiDoppy, 8 MHz, Mediacad Kft., Magyarország) és nem automata vérnyomásmérőt, mellyel a szisztolés vérnyomásérték mérése történt mindkét oldali arteria tibialis posteriorban és arteria dorsalis pedisben, valamint mindkét karon az arteria brachialisban.

Transzkután szöveti oxigénnyomásmérés

A transzkután parciális szöveti oxigénnyomást kétcsatornás oximéterrel mértük (Tina TCM 4000, Radiometer, Copenhagen, Denmark). Funkcionális és provokációs próbákat (láb emelése és lógatása) végeztünk.

Kalibrált hangvillateszt

A diabéteszes polineuropátia okozta érzécsökkenés vizsgálatára Rydel-Seiffer kalibrált hangvillát használtunk. 128 Hz-es hangvillát helyeztünk a radius és az ulna disztális végére mindkét oldalon és az öregujj metatarsusára a lábháti oldalon.

6 perces járásteszt

6 perces járásteszt során a beteg a saját maximális járássebességével gyalogolt a 30 m hosszú folyosón. A maximális járástávolságot mértük.

Vérvétel, minta feldolgozása

Vérvételt követően mikro-reológiai méréseket (VVS aggregáció és deformabilitás) végeztünk.

Statistical analysis

Statisztikai analízishez IBM SPSS v22 szoftvert használtunk. *One-way* ANOVA statisztikai tesztet és Bonferroni post-hoc tesztet használtunk, miután Kolmogorov–Smirnov teszt segítségével ellenőriztük az adatok normális eloszlását. Az adatokat átlag \pm SEM formában ábráztuk. A különbségeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. Pearson korrelációs koefficienszt számoltunk a folyamatos változók közti összefüggés elemzésére.

Eredmények

Nem invazív artériás diagnosztikai módszerek

Minden fiatal önkéntes BKI értéke a normál tartományban volt. A nem diabéteszes csoport jelentős részének normál (1,0-1,3) vagy határérték (0,9-1,0) BKI értéke volt, csak egyetlen páciensnek volt enyhén csökkent értéke. A diabéteszes betegek kevesebb, mint felének volt normál BKI értéke, többségüket különböző abnormális BKI tartományba tudtuk besorolni ($< 0,9$ or $> 1,3$), emellett két betegnek kritikusan alacsony BKI értéke volt (3. táblázat).

3. táblázat. A boka-kar index eloszlása a vizsgált populációkban.

BKI tartományok	Diabéteszes betegek (%)	Nem diabéteszes csoport (%)	Fiatal önkéntesek (%)
<0,4	1,90	-	-
0,4-0,7	9,52	-	-
0,7-0,9	12,38	2,86	-
0,9-1,0	15,24	57,14	-
1,0-1,4	46,67	40,00	100
>1,4	14,29	-	-

A diabéteszes csoportban szignifikánsan alacsonyabb tcpO₂ értékeket mértünk minden lokalizációban összehasonlítva a fiatal önkéntesekkel, és a lábszáron mért érték szignifikánsan alacsonyabb volt a diabéteszes populációban a nem diabéteszes csoporthoz képest. A nem diabéteszes csoportban a lábfejen alacsonyabb értékeket mértünk a fiatal önkéntesekhez képest (4. táblázat).

4. táblázat. TcpO₂ mérés eredményei.

Elektróda pozíciója	Diabéteszes betegek (Hgmm)	Nem diabéteszes csoport (Hgmm)	Fiatal önkéntesek (Hgmm)
Mellkas	52,46±1,54 ^{a,b}	63,32±1,35	68,78±2,57
Lábszár nyugalmi	46,81±1,59 ^{a,b}	55,35±3,42	60,02±1,92
Lábszár eleváció	43,13±1,50 ^a	50,93±3,56	51,24±2,45
Lábszár lógatás	58,11±1,58 ^{a,b}	68,00±2,76	66,05±2,22
Lábfej nyugalmi	40,06±1,40 ^a	42,91±2,22 ^a	55,32±1,92
Lábfej eleváció	37,88±1,91 ^a	37,78±2,44 ^a	51,02±2,37
Lábfej lógatás	51,25±1,78 ^a	55,05±3,22 ^a	67,69±1,25

a: szignifikáns különbség a fiatal önkéntesekhez viszonyítva (p<0,05).

b: szignifikáns különbség a nem diabéteszes csoporthoz viszonyítva (p<0,05).

A diabéteszes betegek 20%-ának normál szöveti oxigénnyomás értéke volt, míg másik 20%-uknál súlyos végtagszkémia igazolódott (5 táblázat).

5. táblázat. A vizsgált csoportok eloszlása a különböző tcpO₂ tartományokban (lábfejen mért nyugalmi értékek).

TcpO ₂ tartományok	Diabéteszes betegek (%)	Nem diabéteszes csoport (%)	Fiatal önkéntesek (%)
>50 Hgmm	20,93	25,0	67,6
40-50 Hgmm	30,23	53,12	27,0
30-40 Hgmm	30,23	15,62	5,4
<30 Hgmm	18,61	6,26	-

A vibrációérzés a diabéteszes csoportban alacsonyabb volt a két kontroll csoporthoz viszonyítva. A diabéteszes betegek 23%-ának volt alacsony (<4) vibrációérzése. Az életkorban illesztett kontrollcsoportnak a halluxon mérve szignifikánsabb alacsonyabb vibrációérzése volt a fiatal önkéntesekhez képest (6. táblázat).

6. táblázat. A kalibrált hangvillateszt eredményei.

Mérés helye	Diabéteszes betegek	Nem diabéteszes csoport	Fiatal önkéntesek
Hallux	4,38±0,21 ^{a, b}	5,78±0,09 ^a	7,65±0,15
Proc. styl. radii	6,3±0,16 ^{a, b}	7,34±0,12	7,57±0,15
Proc. styl. ulnae	6,3±0,15 ^{a, b}	7,28±0,09	7,71±0,12

a: szignifikáns különbség a fiatal önkéntesekhez viszonyítva (p<0,05).

b: szignifikáns különbség a nem diabéteszes csoporthoz viszonyítva (p<0,05).

A hangvillatesztet mindkét oldalon elvégeztük, különbséget nem észleltünk, a feltüntetett értékek a bal oldalt reprezentálják.

6 perces járateszt során a diabéteszes csoport, az életkorban illesztett nem diabéteszes és a fiatal önkéntesek által megtett maximális járástávolság 275,22±13,01 (min. – max. 55 – 450), 410,51±6,53 (320 – 470) és 572,20±19,69 (378 – 890) méter volt, a különbség minden csoportban szignifikáns volt.

Hemoreológiai változások

Az aggregációs index (AI) szignifikánsan magasabb, a $t_{1/2}$ szignifikánsan alacsonyabb volt a diabéteszes populációban és az életkorban illesztett kontroll csoportban a fiatal önkéntesekhez képest ($p < 0,05$); a diabéteszes és a nem diabéteszes csoportban a küszöb nyírási sebességgradiensben (γ) észleltünk szignifikáns különbséget (7. táblázat).

7. táblázat. A vörösvérsejt aggregáció eredményei.

Aggregációs paraméterek	Diabéteszes betegek	Nem diabéteszes csoport	Fiatal önkéntesek
AI	67,38±0,70 ^a	64,32±11,43 ^a	59,09±1,10
$t_{1/2}$	1,79±0,07 ^a	1,83±0,091 ^a	2,74±0,15
γ	146,36±5,91 ^{a,b}	122,79±6,9 ^a	85,67±4,01

a: szignifikáns különbség a fiatal önkéntesekhez viszonyítva ($p < 0,05$).

b: szignifikáns különbség a nem diabéteszes csoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$).

Az elongációs index szignifikánsan alacsonyabb volt a diabéteszes csoportban a nem diabéteszes populációhoz képest, és szignifikáns különbség volt megfigyelhető a diabéteszes csoport és a fiatal önkéntesek között alacsony és közepes nyírófeszültségen (5,33 to 0,3 Pa között). Szignifikáns különbséget tapasztaltunk a nem diabéteszes csoport és a fiatal önkéntesek között közepesen magas és alacsony nyírófeszültség mellett (0,3 to 0,95 és 3 to 9,49 Pa között). Bár szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk az EI_{max} értékekben, az ezen érték feléhez tartozó nyírófeszültség ($SS_{1/2}$) szignifikánsan magasabb volt diabéteszes betegekben összehasonlítva az egészséges fiatalokkal és a nem diabéteszes csoporttal (8. táblázat).

8. táblázat. Vörösvérsejt deformabilitás eredményei

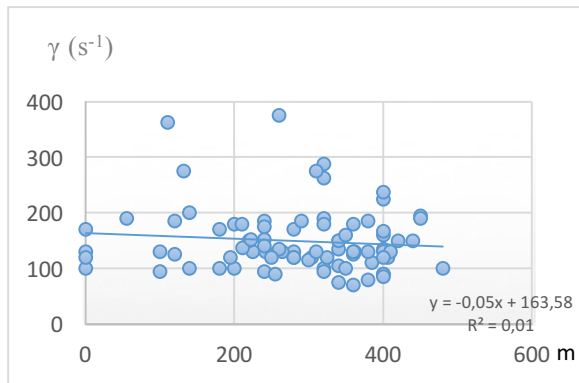
Nyírófeszültség értékek (Pa)	Diabéteszes betegek	Nem diabéteszes csoport	Fiatal önkéntesek
30	0,617±0,001 ^b	0,625±0,0009	0,622±0,002
16,87	0,588±0,0013 ^b	0,597±0,0011	0,592±0,002
9,49	0,541±0,0014 ^b	0,550±0,0011 ^a	0,546±0,0021
5,33	0,482±0,0016 ^{a,b}	0,497±0,0013 ^a	0,489±0,0028
3	0,403±0,0018 ^{a,b}	0,423±0,0018 ^a	0,413±0,0039
1,69	0,308±0,0024 ^{a,b}	0,333±0,0025	0,321±0,0039
0,95	0,201±0,0027 ^{a,b}	0,230±0,0031 ^a	0,214±0,0049
0,53	0,096±0,0026 ^{a,b}	0,123±0,0035 ^a	0,103±0,0053
0,3	0,012±0,0031 ^{a,b}	0,037±0,0041 ^a	0,016±0,0014
EI _{max}	0,674±0,017	0,664±0,009	0,673±0,170
SS _{1/2}	2,59±0,82 ^{a,b}	1,91±0,28	2,16±0,42

a: szignifikáns különbség a fiatal önkéntesekhez viszonyítva ($p < 0,05$).

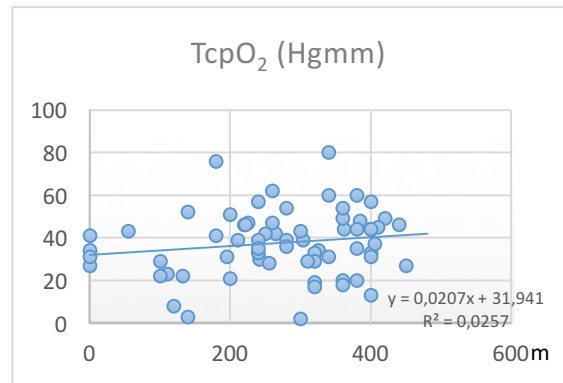
b: szignifikáns különbség a nem diabéteszes csoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$).

Összefüggés a járástávolság és a hemoreológiai paraméterek között

A diabéteszes populációban szignifikáns korrelációt tapasztaltunk a maximális járástávolság és a vörösvértest aggregáció között: magasabb AI, alacsonyabb $t_{1/2}$ és magasabb γ korrelált az alacsonyabb járástávolsággal (r értékek: $-0,363^{\dagger}$, $0,249^{\dagger}$, és $-0,419^{\ddagger}$, szignifikanciaszint: $^{\dagger}p < 0,05$, $^{\ddagger}p < 0,0001$ volt) (1.a és 1.b ábra).



1. a. ábra Korreláció a maximális járástávolságvörösvérsejt aggregációs küszöb nyírási sebességgrádiense (γ) között.



1. b. ábra Korreláció a maximális járástávolság és lógatáskor a lábszáron mért lábszáron tcpO₂ érték között.

A VVS deformabilitás során mért EI_{\max} érték pozitívan korrelált a maximális járástávolsággal ($r=0,328$, $p<0,05$). Az abszolút bokanyomás értékek (arteria dorsalis pedis, arteria tibialis posterior), a lábszáron és a lábfejen lógatáskor mért tcpO₂ értékek és a maximális járástávolság között pozitív korrelációt találtunk (r értékek: 0,246, 0,251, 0,268, és 0,337, $p<0,05$).

Diszkusszió

A perifériás artériás ütőérbetegség prevalenciája magas, de gyakran alulbecsült. Diabétiszben a vaszkuláris eltérések és a hemoreológiai zavarok károsítják a mikrocirkulációt, és szervkárosodáshoz vezetnek. A perifériás ütőérbetegség a kardiovaszkuláris iszkémiás események független prediktív faktora nemcsak tünetet okozó, hanem tünetmentes betegekben is.

Vizsgálatunkban az anamnesztikus adatok alapján a diabéteszes csoportban a betegek egyötödének volt már ismert perifériás ütőérbetegsége, és a betegek 20%-ának klaudikációs panasza volt. Számos nem invazív és invazív teszt használatos az alsó végtagi verőérbetegség szűrésére. A folyamatos hullámú Doppler-vizsgálat olcsó és egyszerűen kivitelezhető módszer az alsó végtagi vérnyomás mérésére. Számos vizsgálat igazolta, hogy a csökkent BKI összefüggésben áll a fokozott kardiovaszkuláris és egyéb okokból bekövetkező mortalitással. Vizsgálatunkban a BKI értékek normál tartományban voltak az egészséges fiatalok esetében, az életkorban illesztett nem diabéteszes kontrollcsoport esetén csak kis hányaduknak volt

abnormális BKI értéke. Az alacsonyabb PAD prevalencia háttérében ebben a csoportban a jobban kontrollált vérnyomás és az aktív életmód állhat. Vizsgálatunkban a diabéteszes betegek több mint felének volt enyhe, közepes vagy súlyos fokú perifériás ütőérbetegsége. Más kutatók vizsgálataiban a PAD prevalenciája alacsonyabb volt a diabéteszes betegek között. A magas előfordulási arány abból származhat, hogy diabéteszes betegeink esetén a retinopátia már jelen volt.

A $tcpO_2$ mérés információt adhat a mikrocirkulációról és a szöveti iszkémiáról. Szignifikánsan alacsonyabb értékeket mértünk a diabéteszes populációban mind nyugalomban, mind a provokációs tesztek során összehasonlítva a fiatal önkéntesekkel. Bár az átlagérték a diabéteszes és az életkorban illesztett nem diabéteszes csoportban nem különbözött egymástól szignifikánsan, a diabéteszes csoportban alacsonyabb értékek voltak megfigyelhetőek. Kutatásunk során talált eredményeink egyeznek a korábbi vizsgálatok adataival, melyek azt mutatják, hogy a $tcpO_2$ mérés több információt szolgáltat a mikrocirkulációról diabéteszes betegek esetén, ahol a lábszári artériákban a médiasklerózis miatt hamisan magasabb BKI értéket kaphatunk.

A $tcpO_2$ mérés alapján a diabéteszes betegek 15%-ánál találtunk súlyos végtagiszkémiát klaudikációs panaszok nélkül, akiknek ez eddig nem volt ismert. Azon diabéteszes páciensek között, akiknél a $BKI > 0,9$ volt, néhány egyénnél (14,6%) végtagiszkémia igazolódott alacsony (< 30 Hgmm) $tcpO_2$ értékkel. A 6 perces járateszt hasznos és biztonságosan alkalmazható módszer a fizikai teljesítőképesség felmérésére. Vizsgálatunkban a diabéteszes betegeknek volt a legalacsonyabb a járástávolságuk. A diabéteszes betegekben a lábszár függőleges helyzetében mért $tcpO_2$ eredménye és a járástávolság korrelált egymással, mely arra utal, hogy a nyugalmi iszkémia befolyásolja a funkcionális kapacitást.

A polineuropátia a diabétesz mellitusz szövődménye, ami az alsó végtagi amputációk több mint feléért felelős, és diabéteszes betegekben elfedheti a klaudikációs panaszokat. A diabéteszes csoportban szignifikánsan alacsonyabb hangvilla értékeket mértünk minden mérési ponton összehasonlítva a két másik csoport eredményeivel, továbbá szignifikáns különiséget észleltünk a nem diabéteszes csoport és a fiatal önkéntesek között, ami az életkorból származó eltérés lehet. Korábbi klinikai vizsgálatok hasonló eredményt mutattak: az életkorral csökkenő vibrációérzés a romló epidermális beidegzésnek tulajdonítható. A diabéteszes betegek közel 40%-ánál 4 alatti értéket mértünk, mely súlyos neuropátiának felel meg, míg a kontroll csoportokban ilyen alacsony értéket nem detektáltunk. A magas arányban előforduló

tünetmentes verőérbetegség háttérben polineuropátia állhat.

A hemodinamikai változások mellett a hemoreológiai eltérések is szerepet játszanak a mikrocirkuláció romlásában különösen akkor, amikor az erek vazodilatátor kapacitása már kimerült. VVS aggregációt számos vizsgálat kutatta diabéteszes populációban, kimutatták, hogy a vörösvérsejteknek fokozott aggregációs hajlamuk van. Korábbi vizsgálat leírta, hogy a retinopátiás betegek VVS aggregációja fokozott. Vizsgálatunkban a diabéteszes betegeknél magasabb aggregációs index és gyorsabb vörösvérsejt aggregátum képződés igazolódott összehasonlítva a fiatal önkéntesekkel, ami egybeesik a korábbi eredményekkel. A diabéteszes és a nem diabéteszes csoportban szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk, melynek oka nem tisztázott, az eltérés háttérben a betegség mellett az életkor is szerepet játszhat. A vörösvérsejtek dezaggregációjához szükséges nyíróerő szignifikánsan magasabb volt a diabéteszes csoportban a másik két kontroll csoporthoz viszonyítva. Korrelációt tudtunk kimutatni a 6 perces járateszt és a vörösvérsejt aggregáció között. Számos klinikai vizsgálat leírta, hogy a vörösvérsejtek deformabilitása befolyásolja a vérkeringést magasabb nyírófeszültségen. Eredményeink megegyeznek a korábbi vizsgálatok eredményeivel, miszerint a VVS deformabilitás szignifikánsan rosszabb diabéteszes betegeknél összehasonlítva nem diabéteszes páciensekkel, és a rosszabb vörösvérsejt deformabilitás a mikrocirkuláció romlásán keresztül csökkent járástávolságot eredményezhet.

Konklúzió

Vizsgálatunk azt mutatja, hogy a diabéteszes betegek érszűrése elengedhetetlen, az alsó végtag fizikális és eszközös vizsgálata a napi rutin részét kell, hogy képezze. Szűréssel több tünetmentes beteget ismerhetnénk fel időben, és a vaszkuláris okokból (kritikus végtagiszkémia miatt) bekövetkező végtagvesztés megelőzhető volna.

Tudományos eredmények összefoglalása

A perifériás ütőérbetegségben használt parenterális gyógyszerek *in vitro* hemoreológiai hatásai

1. *In vitro* modellt használtunk a parenterálisan adott vazóaktív szerek hatásának elemzésére.
2. Vizsgálatunkban a gyógyszerek jelentős részének nem volt hemoreológiai hatása, míg egyeseknek (szulodexid, alprostadil) enyhe, szignifikánsan kedvező hatása volt a mikroreológiai paraméterekre, azonban ezeket a hatásokat *in vivo* vizsgálatunkban nem tudtuk kimutatni.
3. A korábbi irodalmi adatokból és vizsgálatunkból megállapíthatjuk, hogy némi pozitív hatása az ún. vazóaktív infúziós kezelésnek *in vivo* körülmények között inkább a hemodilúció okozta hatásnak köszönhető, mint a magának a hatóanyagnak. Placebo hatás is lehetséges.

Alsó végtagi iszkémia és mikro-reológiai változások diabéteszes retinopátiás betegekben

1. Vizsgálatunk volt az első, mely alsó végtagi iszkémiát vizsgált diabéteszes retinopátiás betegekben transzkután szöveti oxigénnyomásméréssel.
2. A diabéteszes retinopátiás betegek között magas arányban fordul elő perifériás verőérbetegség, ami korábban ebben a betegcsoportban felderítetlen volt.
3. Diabéteszben az abszolút bokanyomás és a BKI értékek az alacsonytól a normálisnál magasabb értékekig előfordulhatnak, így a $BKI > 0,9$ akár súlyos verőérbetegséget fedhet el.
4. A transzkután szöveti oxigénnyomás méréssel felderíthetőek azok a betegek, akiknek normális BKI index mellett súlyos végtagiszkémiájuk van.
5. A 6 perces járateszt olcsó és könnyen kivitelezhető vizsgálat a járásképeség felmérésére.
6. A mikro-reológiai eltérések befolyásolhatják a járástávolságot a mikrocirkuláció romlását okozva.
7. A diabéteszes betegeknél „sok eret/szervet érintő betegség” szemléletű megközelítés szükséges.
8. A perifériás verőérbetegség és a polineuropátia rendszeres szűrését javasoljuk cukorbetegben.

Köszönetnyilvánítás

A vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinikáján végeztük. Szeretném kifejezni megbecsülésemet programvezetőmnek, Dr. Tóth Kálmán Professzor Úrnak a munkám alatt kapott támogatásért.

Hálás vagyok témavezetőmnek, Dr. Késmárky Gábornak a folyamatos támogatásáért és ötleteiért. Az ő hasznos tanácsai nélkül nem tudtam volna megvalósítani a munkámat.

Szeretném kifejezni őszinte hálámat Dr. Vékási Juditnak kedves segítségéért a diabéteszes beteg menedzselésében.

Szeretnék külön köszönetet mondani a jelenlegi és volt Ph.D. hallgatóknak, Dr. Sándor Barbarának és Dr. Kovács Dávidnak a tudományos és statisztikai feldolgozásban nyújtott segítségükért, továbbá Dr. Csiszár Beátának, Dr. Rábai Miklósnak, Dr. Tótsimon Kingának, Dr. Tóth Andrásnak a támogatásukért. Szeretnék köszönetet mondani minden kollégámnak az I. sz. Belgyógyászati Klinikán az értékes tanácsokért.

Végül köszönettel tartozom laboratóriumi asszisztensünknek, Tapasztóné Fazekas Kornéliának a hemoreológiai mérésekben nyújtott sok segítségéért. Itt szeretném kifejezni őszinte köszönetemet egész családomnak szeretetükért és szüntelen bátorításukért.

A szerző publikációi

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények

1. **Biro K**, Sandor B, Toth A, Koltai K, Papp J, Rabai M, Toth K, Kesmarky G: In vitro hemorheological effects of parenteral agents used in peripheral arterial disease. Korea Australia Rheology Journal. 2014; 26, 243-247.

Impact factor (2014): 1.015

2. **Biro K**, Sandor B, Kovacs D, Csiszar B, Vekasi J, Totsimon K, Toth A, Koltai K, Endrei D, Toth K, Kesmarky: Lower limb ischemia and microrheological alterations in patients with diabetic retinopathy. Clin Hemorheol Microcirc. 2018;69(1-2):23-35.

Impact factor (2016): 1.679

Egyéb publikációk

1 **Biró K**, Czopf L: A kalciumcsatorna-blokkolók és szerepük a coronariabetegség kezelésében. Granum. 14:(3), 27-31 (2011).

2. **Biró K**, Késmárky G: Krónikus vénás betegség. Granum. 15:(2), 9-13 (2012).

3. **Biró K**: Nitrátok a cardiovascularis betegségek terápiájában. Granum. 15:(2), 14-18 (2012).

4. Papp J, Bótor D, Sándor B, Tóth A, **Biró K**, Csernus Z, Tóth K, Késmárky G: A Raynaud-jelenség hemoreológiai vonatkozásai. Érbetegségek, XX. évfolyam 2 szám, 2013/2. 33-39 (2013).

5. **Biró K**, Koltai K, Késmárky G: Az apixaban szerepe a vénás tromboembólia terápiájában. Cardiologia Hungarica 45:(2) 117-122 (2015).

6. Koltai K, **Biró K**, Kovács D, Csiszár B, Tóth K, Késmárky G: Cilosztazol szerepe a perifériás verőérbetegség kezelésében, Lege Artis Medicinae 25:(4-5), 177-181 (2015).

7. Totsimon K, Nagy A, Sandor B, **Biro K**, Csatho A, Szapary L, Toth K, Marton Z, Kenyeres P: Hemorheological alterations in carotid artery stenosis. Clin Hemorheol Microcirc. 4;64(1):55-63 (2016). Impact factor: 2.242

8. Papp J, Sandor B, Toth A, **Biro K**, Rabai M, Botor D, Kovacs D, Csernus Z, Toth K, Kesmarky G. Altered microrheological parameters in Raynaud's phenomenon. Clin Hemorheol Microcirc. 65(1):23-29. doi: 10.3233/CH-162069 (2017). Impact factor (2016): 1.679

9. Totsimon K, **Biro K**, Szabo ZE, Toth K, Kenyeres P, Marton Z: The relationship between hemorheological parameters and mortality in critically ill patients with and without sepsis. Clin Hemorheol Microcirc. 65(2):119-129. doi: 10.3233/CH-16136 (2017). Impact factor (2016): 1.679

10. Kovacs D, Csiszar B, **Biro K**, Koltai K, Endrei D, Juricskay I, Sandor B, Praksch D, Toth K, Kesmarky G: Toe-brachial index and exercise test can improve the exploration of peripheral artery disease. Atherosclerosis. 2018 Jan 16;269:151-158. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.023. Impact factor (2016): 4.239

11. Kovacs D, Totsimon K, **Biro K**, Kenyeres P, Juricskay I, Kesmarky G, Toth K, Toth A.: Viscometer

validation studies for routine and experimental hemorheological measurements, *Clin Hemorheol Microcirc.* In press. DOI 10.3233/CH-170301. Impact factor (2016): 1.679

Tankönyvfejezetek

1. Tóth K, Koltai K, **Biró K**. Újabb kardiovaszkuláris rizikófaktorok, kockázatbecslés és életmódi primer prevenció. In: Vértes A, Tóth K, Szabados E, Tonelli M (szerk.). *Kardiovaszkuláris prevenció 2015.* 333 p. Budapest: Orvosi Evidencia Kft., 2015. 115-132.
2. **Biro K**, Kovacs D, Koltai K, Tóth K, Késmárky G: Haemorheological Aspects of Vascular Diseases. In Catalano M, Pecsvarady Z, Wautrect JC, Olinic DM, Gerotziafas GT, Boccardo F, Amman-Vesti B, Karetova D, Fagrell B, Diehm C, Kozak M, Edmonds ME (Eds.), *VAS European Book on Vascular Medicine/ Angiology*, pp 89-95, Aracne editice, Canterano, 2018.

Absztraktok

1. Papp J, Koltai K, **Biró K**, Szabó Zs, Tóth K, Késmárky G. Raynaud-kór, az életet megkeserítő betegség haemorheologiai vonatkozásai. *Érbetegségek* 18:(Suppl. 2) p. 24. (2011).
2. Késmárky G, **Biró K**, Sándor B, Papp J, Tóth A, Koltai K: A perifériás ütőérbetegség ellátása a bizonyítékok fényében. Magyar Haemorheologiai Társaság 20. Kongresszusa, 2013. július 8., Pécs, *Érbetegségek*, XX. évfolyam 2. szám, 2013/2. 31-32, (2013).
3. Sandor B, **Biro K**, Toth A, Juricskay I, Varga A, Rabai M, Papp J, Toth K, Szakaly P: Aspirin resistance after kidney transplantation. 17th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, 6-9 July 6-9, 2013. Pécs, *Clin Hemorheol Microcirc*, 54, 139-140, (2013).
4. Kesmarky G, Sandor B, Toth A, **Biro K**, Koltai K, Papp J, Rabai M, Toth K: Peripheral vascular diseases: role of hemorheological factors. 17th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, 6-9 July, 2013, Pécs, *Clin Hemorheol Microcirc*, 54, 180, (2013).
5. Toth A, **Biro K**, Sandor B, Papp J, Botor D, Rabai M, Kenyeres P, Juricskay I, Toth K: The effects of red wine on hemorheological parameters in healthy volunteers. Amerikai Magyar Orvosszövetség Magyarországi Tagozat 7. éves Kongresszusa, 16-17 august, 2013. Balatonfüred, *Archives of the Hungarian Medical Association of America* 34, (2013).
6. Sándor B, Tóth A, Koltai K, **Biró K**, Késmárky G: Perifériás érbetegségben használt gyógyszerek hatása a hemoreológiai paraméterekre - in vitro vizsgálat -. Pécsi Angiológiai Napok, a Magyar Angiológiai és Érbébszeti Társaság és a Magyar Cardiovascularis és Intervenciós Radiológiai Társaság közös Kongresszusa, 2013. november 21-23., Pécs, *Érbetegségek*, 20, 104, (2013).
7. **Biró K**, Sándor B, Tóth A, Tótsimon K, Tóth K, Késmárky G: Quo vadis hemodilúció? Magyar Haemorheologiai Társaság 21. Kongresszusa, 2014. április 4-5., Balatonkenese, *Érbetegségek*, 21, 33-34, (2014).
8. Csiszár B, Sándor B, Tóth A, Tótsimon K, Kovács D, Kovács M, **Biró K**, Tóth K, Késmárky G. A transcutan oxigénnyomás mérés és a hemoreológiai paraméterek vizsgálata perifériás ütőérbetegekben Magyar Haemorheológiai Társaság XXII. Kongresszusa Pécs, 2015. február 27-28.

9. **Biró K**, Sándor B, Vékási J, Kovács D, Tótsimon K, Tóth A, Papp J, Koltai K, Tóth K, Késmárky G. Diabéteszes betegek érszövődményeinek vizsgálata. Magyar Kardiológusok Társasága, 2015. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2015. május 6-9. *Cardiologia Hungarica* 2015;45: D57.
10. **Biro K**, Sandor B, Vekasi J, Kovacs D, Totsimon K, Toth A, Kovacs M, Papp J, Koltai K, Toth K, Kesmarky G: Examination of microcirculation and hemorheological variables in high risk cardiovascular diabetic patients. 15th International Congress of Biorheology and 8th International Conference of Clinical Hemorheology, Seoul, Korea, 24-28 May 2015. *Biorheology* 2015;52:(1,2) 46.
11. Totsimon K, **Biro K**, Szabo ZE, Sandor B, Toth A, Toth K, Kenyeres P, Marton Z: Relationship between hemorheology and mortality in the intensive care unit. 15th International Congress of Biorheology and 8th International Conference of Clinical Hemorheology, Seoul, Korea, 24-28 May 2015. *Biorheology* 2015;52:(1,2) 46-47.
12. Toth A, Kovacs D, Totsimon K, **Biro K**, Kenyeres P, Kesmarky G, Toth K: Viscometer validation studies for routine hemorheological measurements. 15th International Congress of Biorheology and 8th International Conference of Clinical Hemorheology, Seoul, Korea, 24-28 May 2015. *Biorheology* 2015;52:(1,2) 64.
13. Kovacs D, **Biro K**, Csiszar B, Totsimon K, Sandor B, Toth A, Koltai K, Vekasi J, Toth K, Kesmarky G: Examination of lower limb tissue perfusion in diabetic patients with retinopathy. XXII. European Chapter Congress of the International Union of Angiology and VII. Educational Course of Central European Vascular Forum, Budapest, Hungary, 06-09 Sept 2015. *Érbetegségek* 2015;22 (Suppl. 1): 35-35.
14. Kovács D, **Biró K**, Késmárky G, Kovács M, Tóth A, Tótsimon K, Papp J, Rábai M, Vékási J, Tóth K: Diabéteszes betegek szöveti perfúziójának vizsgálata, PTE ÁOK Házi TDK Konferencia, Pécs, 2015. február 5-6.
15. Késmárky G, Koltai K, **Biró K**, Tóth K: Érbetegek ellátása a belgyógyász angiológus nézőpontjából. *Magyar Belorvosi Archivum* 68:(Suppl. 1) p. 14, (2015). Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LVIII. Vándorgyűlése. Kaposvár, Magyarország: 2015.06.18 - 20.
16. Koltai K, **Biró K**, Kovács D, Csiszár B, Tóth K, Késmárky G: A transcutan parciális szöveti oxigéntenzió mérés és a lézer-doppler-áramlásmérés szerepe diabéteszes betegekben. *Magyar Belorvosi Archivum* 68:(Suppl. 1) p. 18. (2015). Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LVIII. Vándorgyűlése. Kaposvár, Magyarország: 2015.06.18 - 20.
17. Kesmarky G, **Biro K**, Koltai K, Kovacs D, Csiszar B, Kovacs M, Totsimon K, Sandor B, Toth A, Toth K: Haemorheological and circulatory investigations in peripheral artery diseases. XXII. European Chapter Congress of the International Union of Angiology and VII. Educational Course of Central European Vascular Forum, Budapest, Hungary, 06-09 September 2015. *Érbetegségek* 2015;22 (Suppl. 1): 52-52.
18. Csiszar B, **Biro K**, Kovacs D, Kovacs M, Sandor B, Toth A, Totsimon K, Toth K, Kesmarky G. Transcutaneous tissue oxygen pressure and haemorheological parameters in patients with peripheral artery disease. 2nd Global Students' Conference of Biomedical Sciences Belgrade, Republic of Serbia, 2015 Oct 15-18.
19. Csiszár B, **Biró K**, Kovács D, Sándor B, Tótsimon K, Tóth A, Koltai K, Vékási J, Tóth K, Késmárky

G. Diabéteszes retinopátiás betegek angiológiai és hemoreológiai vizsgálata. Magyar Haemorheológiai Társaság XXIII., a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyök Kutató Társaság V. Közös Kongresszusa, Balatonkenese, 2016. április 22-23.

20. Kovács D, Csiszár B, **Biró K**, Koltai K, Praksch D, Tótsimon K, Endrei D, Tóth K, Késmárky G: Examination of exercise induced limb ischemia in peripheral artery disease from a hemorheological point of view, Magyar Haemorheológiai Társaság XXIII. Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság V. Közös Kongresszusa, Balatonkenese, 2016. április 22-23.

21. Tótsimon K, Nagy A, Sándor B, **Biró K**, Csathó Á, Szapáry L, Tóth K, Márton Zs, Kenyeres P: Hemoreológiai változások krónikus carotis stenosisban. A Magyar Kardiológusok Társasága 2016. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2016. május 5 -7. *Cardiologia Hungarica* 2016;46:(Suppl. F) F91.

22. Tótsimon K, **Biró K**, Tóth K, Kenyeres P, Márton Zs: Hemoreológiai paraméterek és a mortalitás kapcsolata kritikus állapotú betegekben. Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 44. Kongresszusa, Siófok, 2016. május 19-21. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2016;47(S2): 27.

23. Kovacs D, Csiszar B, **Biro K**, Koltai K, Praksch D, Totsimon K, Endrei D, Toth K, Kesmarky G: Examination of exercise induced limb ischemia in peripheral artery disease from a hemorheological point of view, 18th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, Lisbon, Portugal, 2016. June 5-8.

24. Kovacs D, Csiszar B, **Biro K**, Koltai K, Praksch D, Endrei D, Toth K, Kesmarky G: Exercise induced limb ischaemia in peripheral artery disease, XXVII. World Congress of the International Union of Angiology, Lyon, France, 5-8 Oct, 2016.

25. Kovács D, Csiszár B, **Biró K**, Koltai K, Praksch D, Endrei D, Tóth K, Késmárky G: Terhelés indukálta alsó végtagi iszkémia vizsgálata perifériás ütőérbetegekben, Magyar Atherosclerosis Társaság XXI. Kongresszusa, Velence, 2016. október 13-15.

26. Kovács D, Csiszár B, **Biró K**, Koltai K, Endrei D, Praksch D, Tóth K, Késmárky G: A perifériás ütőérbetegek mikrocirkulációjának komplex vizsgálata, Magyar Haemorheológiai Társaság XXIV. Konferenciája, Pécs, 2017. április 28-29.

27. Kovács D, Csiszár B, Juricskay I, **Biró K**, Koltai K, Endrei D, Praksch D, Tóth K, Késmárky G: Terheléses vizsgálatok szerepe perifériás ütőérbetegek végtag iszkémiájának diagnosztikájában, Magyar Kardiológusok Társasága 2017. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2017. május 11-13.

28. Kovács D, Csiszár B, Juricskay I, **Biró K**, Koltai K, Endrei D, Praksch D, Tóth K, Késmárky G: Non-invazív módszerek és terheléses vizsgálatok szerepe perifériás ütőérbetegek végtag iszkémiájának diagnosztikájában, Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság Kongresszusa, Szombathely, 2017. június 15-17.

29. **Biró K**, Kovács D, Csiszár B, Tótsimon K, Sándor B, Tóth A, Koltai K, Vékási J, Tóth K, Késmárky G: Klaudikáló és nem klaudikáló diabéteszes betegek alsó végtagi keringésének vizsgálata. A Magyar Kardiológusok Társasága 2016. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2016. május 5-7. *Cardiologia Hungarica* 2016;46:(Suppl. F) F89.