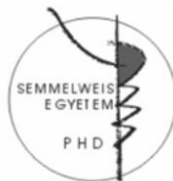


**AZ INZULINREZISZTENCIA
VIZSGÁLATA ÉS BEFOLYÁSOLÁSA ÚJ
HATÁSMECHANIZMUSÚ
MOLEKULÁVAL**

Doktori tézisek

Dr. Literáti-Nagy Botond
Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Korányi László DSc, egyetemi tanár
Hivatalos bírálók: Dr. Somogyi Anikó DSc, egyetemi tanár
Dr. Kautzky László PhD, főorvos

Szigorlati bizottság elnöke:
Dr. Madácsy László DSc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Halmos Tamás DSc, egyetemi tanár
Dr. Putz Zsuzsanna PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2015

BEVEZETÉS

A világszerte terjedő inzulinrezisztencia szindróma és következményes 2-es típusú diabétesz mellitusz (2DM) önmagukban is, és szövődményeik által is, óriási egészségügyi problémát jelentenek. Ellátásuk felbecsülhetetlen anyagi terheit csak a megelőzéssel tudjuk csökkenteni. Számos nagy nemzetközi vizsgálat tanúsítja, hogy az inzulinrezisztencia és az induló cukorbetegség (IFG, IGT) idején elkezdett életviteli változtatások, illetve gyógyszeres beavatkozások eredménnyel előzik meg a cukorbetegség kialakulását vagy lassítják progresszióját.

Az 1DM-ben a csontok denzitása alacsonyabb, míg a 2DM-ben magasabb. Ezt a jelenséget sokáig a 2DM esetében a magasabb BMI következményének tartották. Az 1-es típusú diabéteszes betegeknel a csökkent csonttömeg, a megnövekedett törési kockázat, a törések hosszabb gyógyulási ideje, valamint a csont károsodott biomechanikus integritása az inzulinhiány következménye.

Az elhízás, a metabolikus szindróma, a 2-es típusú cukorbetegség és a csontritkulás előfordulása világszerte növekszik, vagyis a világméretű diabétesz járványt ugyanaz az elhízás „hajtja”, amely nők esetében erősebb csontokat eredményez. Ha a glükózanyagcsere romlása kapcsolatban áll a csontok állapotával, akkor ennek a kapcsolatnak a változása a prediabétesz idején már észlelhető lesz és az energiaháztartás romlásával arányosan fog változni a csontmetabolizmus.

Az elmúlt évtizedben az inzulinrezisztencia, és a 2DM kórfolyamatának megértésében új ismeretet jelentett az,

hogy az inzulindependens szövetekben (vázizom, zsírszövet) összefüggést találtak a csökkent intracelluláris hősokkfehérje (HSP) szintek és az anyagcserezavar között. A 2DM-t és az inzulinrezisztenciát a vázizom csökkent HSP72 expressziója jellemzi, mely szoros kapcsolatban áll a teljes test cukorfelhasználással. Genetikai manipulációval, hővel, vagy gyógyszeresen kiváltott HSP72 indukció felerősíti az inzulin jelátvitelt, javítja a mitokondriumok működését.

A BGP-15 molekula egy hősokkfehérje indukáló hidroximsav származék, melyet kezdetben kemoterápiás szerek toxikus mellékhatásainak kivédésére szántak.

Elhízásban és 2DM-ben a gyulladáshoz vezető citokin, a TNF- α termelődése fokozódik és ez - az inzulinreceptor gátlását előidéző - szerin/treonin kináz enzimek aktivációját eredményezi. A HSP72 csökkenti az inhibitoros kappas B kináz- β (IKK- β) és a gyulladási folyamat jelátvitelében fontos c-jun N-terminális kináz (JNK) aktivitását. A JNK jelpályán keresztül végbemenő gyulladáshoz vezető folyamatok kiemelt szerepet játszanak az IR kialakulásában. HSP72 hiányában az IRS-1 307-es szerin foszforilációja fokozódik, az inzulin jelátvitel csökken. A HSP-k aktivációjával jelentős mértékben fékezhető a JNK működése és ez védelmet jelenthet az IR kialakulásával szemben.

BGP-15 *in vitro* körülmények között növeli a HSP72 expresszióját, valamint a HSP72 aktiválásán keresztül gátolja a JNK - szerin/treonin kináz aktivitású enzim - foszforilációját és az inzulinrezisztencia kialakulását.

Vizsgálatunk tárgyát tehát egy olyan gyógyszerjelölt molekula klinikai vizsgálata képezi, amelyről preklinikai

adatok igazolták, hogy a HSP indukción keresztül fejt ki inzulinérzékenyítő hatását.

CÉLKITŰZÉSEK

A 2DM manifesztációjának megakadályozása céljából döntő fontosságú az anyagcserezavar korai felismerése, diagnózisa és megfelelő kezelése.

1. Célunk volt a szénhidrát-anyagcsere/energiaháztartás és a csontállapot közötti összefüggések és az összefüggések terápiás hasznának vizsgálata. Kerestük a kapcsolatot az inzulinérzékenység és a csontsűrűség között, és a változó glükóztolerancia hatását erre a kapcsolatra. Amennyiben az inzulinrezisztencia javítása a csontképzés fokozódását eredményezi, az inzulinérzékenyítő rozigitazon terápia miért növeli a csonttörések kockázatát? Arra kerestük a választ, hogy prediabéteszes állapotban a csonttörés kockázata az inzulinérzékenység változásával, vagy ettől függetlenül, csak a gyógyszerre jellemző mellékhatással függ-e össze.
2. Célul tűztük ki, hogy az inzulinrezisztenciát, valamint a prediabétesz stádiumát tükröző különböző állatmodelleken (nyúl, patkányon) vizsgáljuk az új hatásmechanizmusú, hősokkfehérje-inducer aktivitással rendelkező BGP-15 inzulinérzékenyítő hatását, valamint ezt a hatást összehasonlítsuk a klinikumban használt antidiabetikumokkal.

3. Diabéteszes patkány modellen kívántuk tanulmányozni a BGP-15 endotél diszfunkcióra kifejtett hatását.
4. Célunk volt továbbá az új hatásmechanizmusú, inzulinrezisztenciát javító molekula, a BGP-15 klinikai vizsgálata, tesztelése inzulinrezisztens önkénteseken.
5. Egészséges önkénteseken kívántuk vizsgálni a BGP-15 hatását a mindennapos gyakorlatban használt antipszichotikum, az olanzapin inzulinrezisztenciát okozó mellékhatására. Állatkísérletek eredményei szerint ugyanis a BGP-15 kedvezően befolyásolta az olanzapin által kiváltott metabolikus károsodást.

MÓDSZEREK

Állatkísérletek

A BGP-15 inzulinérzékenyítő hatását 3-3.5 kg súlyú, hím, új-zélandi fehér nyulakon, valamint hím, 220-320 g súlyú inzulinrezisztens Goto-Kakizaki (GK) patkányokon vizsgáltuk. A BGP-15 vazorelaxációra (aorta thoracica) kifejtett hatásának vizsgálatát *ex vivo*, 270-290 g súlyú hím Sprague-Dawley patkányok aortáján végeztük. Az állatszobákban 12-12 órás sötét-világos periódusok követték egymást, a levegő hőmérsékletét 22-25 C°-on tartottuk, 50-70%-os páratartalom mellett. Az állatoknak szabad hozzáférésük volt a laboratóriumi táphoz és csapvízhez. Két hét akklimatizálódás után kezdtük a kezeléseket.

Intravénás glükóztolerancia teszt (IvGTT)

Az IvGTT-t a glükóz által kiváltott inzulinszekréció mérésére használtuk, ugyanis az intravénás glükózterhelés során a glükóz felszívódásából adódó bizonytalanság és a bélhormonok (inkretinek) okozta hatások elkerülhetők. Az IvGTT során az önkéntesek 12 óra éhezést követően 0.3g/kg 40%-os glükózt kaptak iv. bólusban, a vérvételek a 0., 3., 5., 10., 15., 20., 30., 40., 50., 60. percben történtek.

Hiperinzulinémiás euglikémiás glükóz clamp (HEGC)

A teljes test inzulinérzékenységének meghatározását HEGC módszerrel végeztük. Legalább 120 percen keresztül egyszerre humán inzulint és 20%-os glükóz oldatot infundáltunk. Az állandó inzulin infúziós sebességgel hyperinzulinémiát (70-100mE/l) biztosítottunk. A glükóz infúzió sebességét úgy választottuk meg, hogy a vércukor koncentráció 5.5 ± 0.5 mmol/l (euglikémia) legyen, melyhez 5-10 percenkénti vércukor ellenőrzést végeztünk. Ha a vércukorszint 20-30 percig 5.5 ± 0.5 mmol/l értéken stabilizálódott, kialakult a „steady state” (egyensúlyi) állapot, melyben a felvett glükóz mennyisége mutatta az inzulinszenzitivitás mértékét (M-érték).

Homeostasis model assessment (HOMA)

$HOMA-IR = \frac{[éhomei\ inzulin\ (mU/L) \times éhomei\ glükóz\ (mmol/L)]}{22.5}$. Minél magasabb a HOMA-IR érték, annál súlyosabb az inzulinrezisztencia.

A β -sejt működéséről a HOMA-BCF érték számításával kapunk tájékoztatást: $\text{HOMA-BCF} = 20 \times \text{éhom i inzulin (mU/L)} / [\text{éhom i glükóz (mmol/L)} - 3.5]$.

A korai glükózanyagcsere zavar vizsgálata

HEGC technika alkalmazásával 291 (18 és 60 év közötti) személyen meghatároztuk a perifériás szövetek (teljes test, izom-, zsírszövet) glükózfelhasználását és vizsgáltuk a különböző anyagcsereparaméterekkel {orális-, intravénás glükóz tolerancia tesztek (IvGTT) során mért, glükóz és inzulin koncentrációk görbe alatti területe (AUC-k), testtömegindex (BMI), triglicerid- és összkoleszterinszintek} mutatott kapcsolatát. A vizsgált személyek glükóztolerancia alapú besorolását az orális glükóztolerancia teszt (OGTT) segítségével végeztük. Egészséges, normál glükóztoleranciájú személyeket az NGT, a csökkent glükóztoleranciájú, IGT-s vagy IFG-s egyéneket a glükóz intoleráns csoportba (GI), míg a kezelést még nem igénylő cukorbetegeket a 2DM csoportba soroltuk.

Az inzulinrezisztencia és a csontanyagcsere kapcsolatának humán vizsgálatai

A progrediáló inzulinrezisztencia hatását vizsgáltuk a glükózanyagcsere és csontállapot kapcsolatára 20 egészséges és 51 glükóz intoleráns nőben. Mértük a szénhidrát- és a csontanyagcsere-paramétereit, a csontok denzitását (lumbális 1–4 csigolyákon és a femur nyakon), továbbá orális cukorterhelést és hiperinzulinémiás euglikémiás glükóz clamp vizsgálatot végeztünk.

Férfiakban is vizsgáltuk a csont - és glükózanyagcsere közötti kapcsolatot. A vizsgálatban 22 normál glükóztoleranciájú (NGT), és 39 glükóz intoleráns (GI) férfi vett részt. A glükóztolerancia, az inzulinszekréció és az inzulinérzékenység meghatározására OGTT, IvGTT és HEGC vizsgálatokat végeztünk. A vér szénhidrát és lipid paraméterein kívül az adiponektint, leptint, oszteokalcint (OCN), oszteoprotegerint (OPG), sRANKL-t (szolubilis nukleáris faktor kappa-B receptor aktivátor ligand), valamint a nemi hormon és a dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEAS) szinteket mértük meg. A testösszetételt (izomtömeg, test zsírtartalma) DEXA-val (kettős röntgensugár abszorpciometria) határoztuk meg.

A BGP-15 inzulinérzékenyítő hatásának vizsgálata inzulin rezisztens személyeken

A BGP-15 inzulinérzékenyítő hatásának mérése IvGTT, HEGC és HOMA-IR módszerek alkalmazásával történt. A vizsgálatba inzulinrezisztens (HOMA-IR > 2.5) 25 és 60 év közötti férfiakat és posztmenopauzában lévő, vagy hisztorektómián átesett nőket kerestünk.

Az orális glükóztolerancia teszt (OGTT) eredménye alapján az önkéntesek IFG-s, IGT-s és gyógyszeres kezelést nem igénylő 2DM-s csoportot képeztek. Az elsődleges végpont a teljes test (M-1 érték) és az izomszövet glükózfelhasználásának (M-2 érték) 0. és a 28. nap közötti változása volt. A másodlagos végpontok a HOMA-IR, a HOMA-BCF értékek, az IvGTT során mért AUC értékek, a plazma szabad zsírsav- (FFA), inzulin- és glicerolszintek változásai voltak.

A 28 napos vizsgálatban 3 kezelési csoport (200 mg, 400 mg, placebo) vett részt. Az IvGTT és a HEGC vizsgálatok a 0. és a 28. napon történtek.

A BGP-15 hatása az olanzapin által okozott inzulinrezisztenciára

Egészséges önkénteseken vizsgáltuk a BGP-15 hatását az olanzapin okozta inzulinérzékenység változására és a testsúlyváltozásra, valamint vizsgáltuk a két szer farmakokinetikai interakcióját. A vizsgálat kettős, randomizált, placebo kontrollált vizsgálat volt, ahol az egészséges önkéntesek mindkét csoportban kezdetben 3 napig 5 mg, majd 14 napig 10 mg olanzapin, plusz placebo vagy 400 mg BGP-15 kezelésben részesültek.

Az elsődleges végpont a 0-tól 24 óráig gyűjtött steady-state olanzapin plazmakoncentrációjának görbe alatti területe volt (AUC_{ss}). A másodlagos végpontok pedig a testsúlyváltozás, az M-értékek, valamint a HOMA-IR és a HOMA-BCF értékek változásai voltak az első és a 18. nap között.

A vizsgálatba 18 és 55 év közötti, normál szénhidrát-anyagcseréjű és fizikális vizsgálat alapján egészséges önkénteseket (férfiak és menopauzán, vagy hisztorektómián átesett nők) kerestünk.

EREDMÉNYEK

- 291 fős beteganyagban végzett felmérés szerint a teljes test (M-1), izomra (M-2) és zsírszövetre (M-3) korigált glükózfelhasználás, és az OGTT, IvGTT glükóz és inzulin AUC-k, BMI, triglicerid- és összkoleszterinszintek között szignifikáns negatív korrelációt találtunk.
- Az egészségesek csontdenzitása szignifikáns negatív kapcsolatban volt az M-1-el, ám a romló glükóztoleranciával ez a kapcsolat megszűnt. Az adipokinek (leptin, adiponektin) közül csak az adiponektin korrelált a denzitással, amíg ez a kapcsolat a cukoranyagcsere romlásával megmaradt a csigolyáknál, eltűnt a femuron.
- Erős pozitív korrelációt találtunk férfiak esetében az oszteokalcin (OCN) és a tesztoszteronszint között, amely függetlennek bizonyult az életkortól, a testtömegindextől és a testzsírtartalomtól (BFP). Nem volt kapcsolat az OCN és az FSH, ösztadiol, vagy DHEAS szintek között. Az OCN és az OGTT AUC glükóz, IvGTT AUC glükóz, éhomi FFA, valamint HDL-koleszterin közötti szignifikáns korrelációkat nem befolyásolta az, ha az adatokat a tesztoszteron értékkel korigáltuk, viszont eltűnt a korreláció az OCN és a vázizom glükózfelvétele között.
- A szérumban a tesztoszteron, az OCN-szintet befolyásoló 67 változó közül álló paraméterek rangsorában a 24-ik, azaz befolyása erősebb, mint a sorban hátrább álló BFP, BMI, M-3, HbA_{1c}%, OGTT alatt mért vércukor értékeké. A rangsorban a tesztoszteronnál erősebb hatásúnak

bizonyult a zsírszöveti leptin, az adiponektin, illetve a csontszöveti oszteoprotegerin (OPG) és az sRANKL.

- Egészséges anyagcseréjű (normál) nyúlón a BGP-15 nem fokozta tovább az inzulinérzékenységet, míg hiperkoleszterinémiás nyúlón a 3. és 5. kezelési napon a legalacsonyabb dózist (5mg/kg) kivéve mindegyik alkalmazott BGP-15 dózis jelentős inzulinérzékenység javulást okozott, mely a 10 mg/kg és a 20 mg/kg BGP-15-el kezelt csoportokban volt a legmarkánsabb.
- A BGP-15 dóziszfüggő módon a roziglitazonnal azonos, a metforminnál viszont hatékonyabb mértékben javította az inzulinérzékenységet inzulinrezisztens Goto-Kakizaki patkányokon.
- A streptozotocinnal diabéteszessé tett patkányból kivett aorta preparátumon a BGP-15 javította az endotél funkciót, kivédte a vazorelaxáció károsodását mind a 20 mg/kg, mind az 50 mg/kg dózisban. A hatás teljesen megegyezett a roziglitazon hatásával.
- A 28 napos BGP-15 kezelés során szignifikáns különbséget mértünk a teljes test glükóz felhasználásában és az izomszövet glükóz felhasználásában a kiindulási ponthoz képest inzulin rezisztens egyéneken. Mind a teljes test, mind az izomszövetre számolt glükózfelhasználás szignifikánsan növekedett mind a napi 400mg, mind a 200mg BGP-15 kezelési csoportban a placebohoz képest.
- A geometriai átlagok hasonlóan mutatkoztak mind a BGP-15 + olanzapin, mind a placebo + olanzapin csoportban, de a magas szórás miatt a geometriai átlagok 90%-os konfidencia intervalluma [0.732; 1.327] nem fért

bele az előre meghatározott intervallumba [0.8; 1.25]. Ezért az olanzapin és a BGP-15 közötti farmakokinetikai interakciót nem lehetett teljesen kizárni, az eredmények alapján a két szer között minimális interakció állhat fenn.

- Mind az aktív, mind a placebo csoportban szignifikánsan emelkedett a testsúly a 18. napon a kiindulási értékhez képest. A csoportok között nem volt szignifikáns különbség. Mindkét csoportban, szignifikáns mértékben csökkentek az M-1 és az M-2 értékek átlagai a kezelés végén (18. nap). A két vizsgálati csoport között azonban statisztikailag szignifikáns különbség igazolódott mind a teljes test (M-1: $p=0.006$), mind az izomszövetre számolt glükóz felhasználásában (M-2: $p=0,002$).
- A 28 napos BGP-15 kezelés alatt a csontépítést mutató markerek és indexek értéke szignifikánsan emelkedett, a csontbontást jelző katepszin K és a β -crosslaps szintek pedig csökkentek.

KÖVETKEZTETÉSEK

A clamp módszer - bár munkaigényes és megterhelő az önkéntes számára - az inzulinérzékenység mérésének legpontosabb módszere, a „gold standard”. Igaz, hogy az inzulinérzékenység - mindennapos gyakorlatban használható - mérésére számos módszer született, de pontos, tudományos igényű technikának ma is a clamp módszert tartjuk, tehát – elsősorban a korai humán gyógyszervizsgálatokban - nem helyettesíthető.

A glükózanyagcsere romlásával megszűnik a csontdenzitás és az inzulinérzékenységet jelző szöveti glükózfelhasználás (M-érték) közötti kapcsolat.

Az OCN állatmodellekben igazolt szerepe a csont- és energiaháztartás közötti kapcsolatban vizsgálataink alapján humán vonatkozásban is igazolható. Az OCN csont-pankreasz tengelyben - humán esetben - játszott szerepe gender specifikus, mert azt nőkben az adiponektin, férfiakban a tesztoszteron mediálja.

Vizsgálatunk bizonyította, hogy a BGP-15 az állatmodellek és a humán vizsgálatok tanulsága szerint egy új hatásmechanizmusú inzulinérzékenyítő molekula. Inzulinrezisztens egyének 28 napos klinikai vizsgálata során mind a 200 mg-os, mind a 400 mg-os dózisa szignifikánsan javította az inzulinszenzitivitást jelző, inzulindependens glükózfelvételt.

A pszichiátriai kezelése során világszerte alkalmazott olanzapin kezelés már rövidtávon is inzulinrezisztenciát okoz. A BGP-15 kezelés alkalmasnak tűnik e szövődmény kivédésére, mert az olanzapinnal együtt adott 400 mg BGP-15, a placebo+olanzapin csoporttal összehasonlítva, szignifikánsan csökkentette az inzulinrezisztencia kialakulását, bár - feltehetően a rövid kezelési idő miatt - nem védte ki az olanzapin okozta testsúlynövekedést.

Az BGP kezelés okozta IR javulás a csontátépülés kedvező változásával járt, az M-érték javulása a csontépítés fokozásával járt. Adataink egyben arra is utalnak, hogy a glitazonokkal összefüggő fokozott törési kockázat a vegyületcsoport tulajdonsága, és nem az inzulinrezisztencia változásával függ össze - megerősítve az eltérő hatásmechanizmusú inzulinérzékenyítő molekulák fejlesztésének igényét.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A tézisek alapjául szolgáló közlemények:

1. **Literáti-Nagy B**, Tory K, Peitl B, Bajza A, Korányi L, Literáti-Nagy Z, Hooper PL, Vígh L, Szilvássy Z. (2014) Improvement of insulin sensitivity by a novel drug candidate, BGP-15, in different animal studies. *Metab Syndr Relat Disord.* 12(2): 125-131 (IF: 1.916)
2. **Literáti-Nagy B**, Péterfai E, Kulcsár E, Literáti-Nagy Z, Buday B, Tory K, Mandl J, Sümegi B, Fleming A, Roth J, Korányi L. (2010) Beneficial effect of the insulin sensitizer (HSP inducer) BGP-15 on olanzapine-induced metabolic disorders. *Brain Research Bulletin* 83: 340–344 (IF: 2.498)
3. **Literáti-Nagy B**, Kulcsár E, Literáti-Nagy Z, Buday B, Péterfai E, Horváth T, Tory K, Kolonics A, Fleming A, Mandl J, Korányi L. (2009) Improvement of insulin sensitivity by a novel drug, BGP-15, in insulin resistant patients. A proof of concept randomized double-blind clinical trial. *Horm Metab Res.* 41(5):374-80. (IF: 2.686)
4. Buday B, Horváth T, Kulcsár E, Salamon C, **Literáti Nagy B**, Barta K, Vitai M, Józsa R, Vecsei I, Bezzegh K, Kiss J, Péterfai E, Koltay L, Korányi L. (2007) A progrediáló inzulinrezisztencia hatása a glükózanyagcsere-csontállapot kapcsolatokra. *Orvosi Hetil.* 148:1127-1133.

A dolgozat témájához szorosan nem kapcsolódó közlemények:

1. Buday B, Pach FP, **Literati-Nagy B**, Vitai M, Vecsei Z, Koranyi L. (2013) Serum osteocalcin is associated with improved metabolic state via adiponectin in females versus testosterone in males. Gender specific nature of the bone-energy homeostasis axis. *Bone* 57(1): 98-104. (IF: 4.461)
2. Kovács G, Buday B, Fék A, **Literáti-Nagy B**, Pauer J, Pach P, Vitai M, Péterfai E, Korányi L. (2013) Anyagcsere-eltérések a 2-es típusú cukorbetegség egészséges, elsőfokú nőrokonaiban. *Orv. Hetil*, 154 (44), 1747-1753.
3. Literati-Nagy Z, Tory K, **Literáti-Nagy B**, Bajza A, Vígh L Jr, Vígh L, Mandl J, Szilvássy Z. (2013) Synergic insulin sensitizing effect of rimonabant and BGP-15 in Zucker-obese rats. *Pathol Oncol Res.* 19(3):571-5. (IF: 1.806)
4. Pauer J, Fék A, Buday B, **Literati-Nagy B**, Pach PF, Vitai M, Péterfai E, Koranyi L. (2013) Anyagcsere-eltérések 2-es típusú cukorbetegség egészséges elsőfokú férfi rokonaiban. *Orvosi Hetilap.* 154:178-186.

5. Buday Barbara, Vitai Márta, Pach Péter, **Literáti-Nagy B.**, Péterfai Éva, Bezzegh Katalin, Pauer József, Koranyi L. (2012) Csontállapot „prediabetesben”. A csontdenzitás és az energiaháztartás kapcsolata a 2-es típusú diabetes mellitus manifesztációja előtt. LAM-KID 2(2): 5-13.
6. Literáti-Nagy Z, Tory K, **Literáti-Nagy B**, Kolonics A, Török Z, Gombos I, Balogh G, Vigh L Jr, Horváth I, Mandl J, Sümegi B, Hooper PL, Vigh L. (2012) The HSP co-inducer BGP-15 can prevent the metabolic side effects of the atypical antipsychotics. Cell Stress Chaperones 17(4):517-21. IF: 2.484
7. Literati-Nagy Z, Tory K, **Literáti-Nagy B**, Kolonics A, Vigh L Jr, Vigh L, Mandl J, Szilvássy Z. (2012) A novel insulin sensitizer drug candidate-BGP-15-can prevent metabolic side effects of atypical antipsychotics. Pathol Oncol Res. 18(4):1071-6. IF: 1.555
8. Dr. Buday Barbara, dr. Pach Péter, **Dr. Literáti-Nagy Botond**, Vecsei Zsuzsa, Dr. Korányi László. (2011) A csontátépülés és az energia háztartás nőkre jellemző kapcsolatai. LAM-KID 1(2):30-35.
9. Dr. Kiss József, Dr. Buday Barbara, **Literáti-Nagy Botond**, Dr. Faluközi József, Dr. Fogarassy György, Dr. Apró Dezső, Vecsei Istvánné, Fék A. Attila, Dr. Veress Gábor, Dr. Korányi László. (2011) A koszorúérbetegség és a csontállapot

kapcsolata másképp: a lumbalis csigolyadenitáz a koszorúérbetegség pozitív prediktora nőkben?
LAM KID 1(3): 43-47

10. Vitai M, Kocsordi K, Buday B, **Literáti Nagy B**, Kulcsár E, Bezzegh K, Péterfai E, Koltay L, Korányi L. (2010) Nemhez kötött a katalazgén-polimorfizmus (RS769217) hatása az energia-háztartásra és a csontok állapotára. Orv Hetil. 151(23): 923-31.
11. Vitai M, Buday B, Kulcsár E, **Literáti-Nagy B**, Vecsei I, Bezzegh K, Péterfai E, Kurucz I, Korányi L. (2009) A GRB10 gén (+11275G > A) polimorfizmusának hazai előfordulása és kapcsolata a cukoranyagcserével. Orv Hetil. 150(40): 1845-51.
12. Buday Barbara Kulcsár Enikő, **Literáti-Nagy B**, Horváth Tünde, Vitai Márta, Vecsei Istvánné, Bezzegh Katalin, Kiss J, Péterfai Éva, Koltay L, Korányi L (2008) Az osteocalcin helye a humán cukor- és csontanyagcsere kapcsolatában. Orvosi Hetil. 149:2453-2461.
13. Buday B., Horváth T, **Literáti Nagy B.**, Kulcsár E, Barta K, Salamon Cs, Péterfai É, Korányi L. (2007) A hagyományosan használt inzulinrezisztencia- és béta-sejt-funkciós indexek diagnosztikus értéke. Diabetologia Hungarica 15:93-105

14. Bárdos G, Móricz K, Jaszlits L, Rabloczky G, Tory K, Rácz I, Bernáth S, Sümegi B, Farkas B, **Literáti- Nagy B.** and Literáti- Nagy P. (2003) BGP-15, a hydrohimic acid derivative, protects against cisplatin- or taxol-induced peripheral neuropathy in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*; 190: 9-16. (IF: 2.851)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom konzulensemnek (témavezetőmnek) Dr. Korányi László professzor úrnak, a DRC Gyógyszervizsgáló Központ vezetőjének, azért a támogatásért, tudományos iránymutatásért, amelyre munkám során mindig támaszkodhattam.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Szilvássy Zoltán, Dr. Mandl József, Dr. Vigh László és Dr. Sümegi Balázs egyetemi tanároknak, Dr. Peitl Barnának, Dr. Tory Kálmánnak, Dr. Kolonics Attilának, Dr. Bajza Ágnesnek, Dr. Buday Barbarának, Dr. Kulcsár Enikőnek, Harangozó Hajnalkának, Dr. Vitai Mártának, Kovács Györgyinek, Vecsei Zsuzsának, Dr. Philip Hoopernek, Dr. Peter Damsbonak, hogy munkámat támogatták és nélkülözhetetlen szakmai segítségükkel nagymértékben hozzájárultak munkám sikeréhez.

Köszönöm Dr. Paragh György egyetemi tanárnak és Dr. Péterfai Évának, hogy kutatómunkámat lehetővé tették.

Külön köszönöm Dr. Horváth Tündének és Dr. Salamon Csabának, hogy a clamp technika elsajátításában segítettek.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak, Édesapámnak, húgomnak, hogy céljaim elérésében támogattak, és szeretetükre, megértésükre mindig támaszkodhattam.