

SPRÁVA Z KONGRESU

AHA – virtuálny kongres v USA, 13. – 16. november 2020

P. Ponikowski (Wrocław, Poľsko). Intravenózna liečba železom redukuje rehospitalizácie pre srdcové zlyhávanie – štúdia AFFIRM – AHF

Chronické srdcové zlyhávanie (SZ) patrí dnes k častým a závažným ochoreniam, a mnohí pacienti majú pri ňom zvýšenú kardiovaskulárnu (KV) morbiditu i mortalitu, zlú kvalitu života a časté rehospitalizácie. Mnohí pacienti so SZ a s redukovanou ejekčnou frakciou (SZ-REF, kde EF < 50 %) mávajú aj sideropéniu a tú treba zisťovať (diagnostikovať) a následne náležite u chorých liečiť.

Štúdia AFFIRM-AHF sa sústredila na chorých v čase akútnej kardiálnej dekompenzácie, ale je vhodné kontrolovať prítomnosť a stav sideropénie aj neskôr po prepustení, asi každé 3 – 4 mesiace. Ide o modifikovateľný rizikový faktor SZ a sideropéniu vieme aj dobre liečiť. K diagnostike sideropénie využívame dva biomarkery stanovené v sére – saturáciu transferínu a koncentráciu feritínu. V štúdiu sa použila liečba i. v. pomocou „ferikarboxymaltózy“. **Liečba:** V priebehu 52 týždňov sledovania pacientov redukovala riziko výskytu všetkých hospitalizácií pre SZ/kardiovaskulárnu mortalitu o 21 % v porovnaní s placebovou liečbou (pri štandardnej liečbe SZ v oboch ramenách štúdie): v spomenutých ramenách liečby sa vyskytlo 293 vs. 372 hodnotených príhod a relatívne riziko (RR) bolo 0,79 (95 % KI: 0,62 – 1,01) a len tesne štúdia minula štatistickú významnosť.

Hlavný benefit liečby bol v 26 % redukcii (štatisticky významnej) rizika výskytu rehospitalizácií pre SZ ($p = 0,013$), ale bez ovplyvnenia KV mortality ($p = 0,809$). V štúdiu (dvojito-slepá, fáza 4) randomizovali 1 132 pacientov, tí obdržali bolus (i. v.) ferikarboxymaltózy vs. soľný roztok pred prepustením pacienta s akútnym SZ. Ďalšia liečba (ak bola potrebná) sa podávala do 24 týždňov po randomizovaní. Všetci mali EF < 50 % a sideropéniu (sérový feritín < 100 ng/ml alebo 100 – 299 ng/ml, ak saturácia transferínu bola < 20 %).

Ďalšie výsledky: a) Všetky hospitalizácie boli redukované významne s RR 0,74. b) KV mortalita ľahko redukovaná s RR 0,96, NS. c) Prvá hospitalizácia pre SZ a mortalita významne redukované s RR 0,80 a d) Všetky hospitalizácie pre SZ a KV mortalita redukované s RR 0,80 (hranične významné lebo 95 % KI: 0,64 – 1,00).

Prezentujúci autor potvrdil, že primárny end-point (výskyt rehospitalizácií pre SZ a KV úmrtie) bol podobne prítomný i vtedy, ak zohľadnili aj podskupiny chorých – išlo o podskupiny podľa hodnoty hemoglobínu, glomerulárnej filtrácie,

hodnoty sérovej hladiny NTproBNP. Výsledky boli nezávislé aj od etiológie SZ, a od EF.

Liečba bola bezpečná, výskyt závažných nežiaducich príhod bol podobný v oboch podskupinách: 45 % (liečba ferikarboxymaltózou) vs. 51 % (placebová liečba), prerušenie liečby (18 % vs. 17 % pacientov). Najčastejšie nežiaduce účinky: kardiálne stavy (40,1 % vs. 44,3 %) a infekcie (18,2 % vs. 22 %). Sideropénia býva prítomná až u 70 % pacientov s akútnym SZ, býva prediktorom zlej prognózy, a to nezávisle od prítomnosti anémie a nezávisle aj od hodnoty EF.

Diskutéri (prof. McMurray a prof. C. Yancy) predpokladajú, že štúdia prispeje k úprave Odporúčania pre liečbu systolického SZ (pomocou liečby sideropénie). Štúdiou sa potvrdil fakt, že sideropénia je rizikovým faktorom vývoja systolického SZ, ide tiež o modifikovateľný (teda liečiteľný) rizikový faktor a potvrdilo sa, že liečba redukuje rehospitalizácie pre SZ (šetrí zdravotnícke výdaje). Títo pacienti bývajú starší, mávajú viacero komorbidít, dlhší pobyt v nemocnici a vysoký výskyt rehospitalizácií.

Odkaz štúdie:

U chorých so SZ treba zisťovať prítomnosť sideropénie. Následne ju liečiť (i. v. ferikarboxymaltózou), a úspech liečby prešetrovať (prípadne železo dopĺňať). Zlepšíme kvalitu života postihnutých a redukuje u nich rehospitalizácie – tým šetríme i prostriedky štátu potrebné pre zdravotníctvo.

ChM. Albert (Los Angeles, USA). Primárna prevencia predsieňovej fibrilácie pomocou liečby omega-3 masťnými kyselinami a vitamínom D – štúdia VITAL-Rhythm

Klinické štúdie využívajúce liečbu omega-3 masťnými kyselinami alebo vitamínom D prebiehali dlhší čas – hľadali možnosť benefitu touto liečbou v oblasti redukcie KV ochorení. Jedna z týchto štúdií (VITAL-Rhythm) bola prezentovaná na AHA kongrese (13. novembra 2020) a zaoberala sa otázkou primárnej prevencie predsieňovej fibrilácie (PF). Bola to prvá a počtom zaradených (> 25 000 osôb) i trvaním (> 5 rokov) veľká klinická štúdia s použitím liečby omega-3 masťnými kyselinami a vitamínu D3. Obidve tieto liečivá sa pomerne často užívajú v rutine klinickej praxi – podporila to v nedávnej minulosti i štúdia REDUCE-IT, kde sa touto liečbou dosiahla významná redukcia triacylglycerolov v sére a následne aj redukcia KV rizika.

Štúdia VITAL-Rhythm je súčasťou štúdie VITAL – ktorá nepreukázala benefit v redukcii rizika výskytu KV príhod a ani rakoviny oboma liečivami – a bola prezentovaná na AHA kongrese v roku 2018. Iná súčasť tejto štúdie, podštúdia VITAL-CKD, nepreukázala tiež ochranu renálnych funkcií u diabetikov 2. typu počas piatich rokov trvajúcej liečby.

Účastníci štúdie začali s liečbou u osôb bez anamnézy PF, KV ochorenia a rakoviny. Randomizovaní boli k liečbe omega-3 masťnými kyselinami (asi 1g denne), 2 000 IU (jednotkami) vitamínu D3 denne alebo ich placebovými náhradami. Výber týchto liekov vychádzal z iných malých štúdií či registrov (epidemiologické štúdie, diétové štúdie) – s predpokladom antiarytmického pôsobenia, t. j. s redukciou elektrickej remodelácie v srdci, s ovplyvnením iónových kanálov, so stabilizáciou elektrickej aktivity srdca. Ešte sa predpokladal aj ďalší efekt liečby – potlačenie procesu aterosklerózy, vaskulárneho zápalu a ischemickej choroby srdca. Podštúdia VITAL-Rhythm mala i podskupinu zaradených s podrobnejšou analýzou EKG nálezov (s cieľom prispieť k poznaniu patomechanizmov benefitu v prevencii PF).

Výsledky VITAL-Rhythm štúdie: a) Zaradených bolo 25 119 pacientov s priemerným vekom 67 rokov, 51 % žien; b) Prípady pacientov s incidenciou PF sa identifikovali ročnými dotazníkmi (zahrňovali informácie o palpitáciách, o ich trvaní a prípadne zahrňovali i ďalší liečebný prístup: ambulantný, hospitalizačný s príslušnou dokumentáciou), podrobenými ďalšej analýze. K diagnóze prítomnosti PF sa vyžadoval EKG nález (72,9 % prípadov) alebo lekárska správa o PF (27,1 %). Identifikovali 900 prípadov PF (s výskytom 3,6 %/5,3 % rokov sledovania [medián]). Zachytili paroxysmálnu formu PF (58,4 % prípadov), perzistentnú formu (38,4 %) a nejasnú formu PF (3,1 %). c) 12 542 pacientov bolo v ramene liečby omega-3 masťnými kyselinami. U 469 pacientov liečených omega-3 masťnými kyselinami (3,74 %) sa zistila prítomnosť PF a u 431 pacientov (užívali placebo), t. j. u 3,43 % bol tento výskyt (neočakávané nižší), teda s RR: 1,09 (95 % KI: 0,96 – 1,24, $p = 0,19$). d) Výskyt prípadov PF v ramene liečby vitamínom D3 bol veľmi podobný ako v prípade liečby omega-3 masťnými kyselinami – s RR: 1,09 (95 % KI: 0,96 – 1,25, $p = 0,19$).

Posolstvo pre rutinnú prax:

V primárnej prevencii PF pomocou liečby omega-3 masťnými kyselinami a vitamínom D3 (klinická štúdia VITAL-Rhythm) nedošlo k redukcii výskytu prípadov PF. Dokonca v ramene liečby omega-3 masťnými kyselinami a vitamínom D3 bolo nevýznamne viac prípadov výskytu PF. Teda niet dôkazu veľkou a dlhotrvajúcou štúdiou o benefite tejto liečby v primárnej prevencii PF. Takto sa vyslovili aj diskutéri výsledkov tejto štúdie (JP Piccini z Durhamu a RB Schnabel z Hamburgu).

JR. Teerlink (San Francisco, USA). Nová myotropická liečba pri systolickom srdcovom zlyhávaní – štúdia GALACTIC-HF

Výskyt chronického srdcového zlyhávania (SZ) stúpa, prognóza chorých nebýva dobrá, záujem o prevenciu SZ i o novšie liečebné prístupy preto narastá. Do skupiny nových farmakologických prístupov k systolickému (nízka ejekčná frakcia, obvykle < 40 % – 50 %) SZ sa zaraďuje i liečba liečivom omecaptivmecarbil – je to zástupca novej triedy liečiv, tzv. myotropná skupina liečiv, ktorá zlepšuje výkon srdca a pritom si zachováva bezpečnosť liečby. Mnoho rokov, dokonca dekád, je známe, že liečba zlepšujúca kardiálnu výkonnosť (inotropia) zvykla končiť v štúdiách aj v klinickej praxi katastrofou pre liečených – často prispela aj k predčasným úmrtiam liečených. Prešetrenie príčiny predčasných úmrtí neskôr preukázalo, že tieto inotropné liečivá modulovali kalciové ióny v myocytoch (boli to tzv. kalcitropické agensy) – a toto sa preukázalo ako príčina nárastu úmrtí. Novo vyvinuté liečebné prístupy atakovali, respektíve modulovali myocyt inak – ovplyvnením myozínu (myotropiou ako v prípade omecaptivmecarbilu) alebo ovplyvnením mitochondrií (mitotropne liečivá). Omecaptivmecarbil však pôsobí inak (podporuje zvýšenie činnosti sarkoméry so zlepšením prepojenia myozínu s aktínom) a v malých klinických štúdiách sa preukázala liečba pri SZ ako bezpečná.

Výsledky štúdie: a) Primárnym end-pointom štúdie bol spoločný výskyt KV mortality – prvej hospitalizácie pre SZ – urgentnej vizity pre SZ. Trvanie liečby bolo 22 mesiacov a všetci pacienti mali popritom dobrú (guidelínovú) liečbu systolického SZ. Omecaptivmecarbil oproti liečbe placebom redukoval významne výskyt primárneho end-pointu o 8 % (relatívne riziko, RR). b) Zaznamenali 0,6 % redukcii absolútneho rizika KV mortality (oproti placebovému ramenu) a 0,7 % redukcii absolútneho rizika výskytu hospitalizácií pre SZ a 0,8 % redukcii absolútneho rizika vo výskyte urgentného ošetrenia pre zhoršenie SZ – autor a kol. nazvali tento benefit ako „priemerný, t. j. stredne veľký“. c) V štúdiu zaradili veľké počty pacientov 4 120 (rameno omecaptivmecarbil) a 4 112 (placebové rameno). Liečba pacientov bola bezpečná: neklesol krvný tlak (naopak zvýšil sa systolický TK o 3 mmHg v priemere), nezvýšila sa kaliémia v sére, neboli ovplyvnené renálne funkcie a bol prítomný mierny pokles sérovej hladiny NT pro BNP. d) V štúdiu preukázali po 24 týždňoch liečby funkčné zlepšenie u pacientov vyžadujúcich hospitalizáciu pre SZ. e) V podskupine pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory < 28 % (medián ejekčnej frakcie v štúdiu) sa preukázala významná relatívna redukcia (RR) výskytu primárneho end-pointu liečbou omecaptivmecarbilom. Tento benefit sa nevyskytol u pacientov s EF vyššou ako medián 28 %. Všetci pacienti vyhovovali pri zaraďovaní EF ≤ 35 %. Tento benefit v podskupine s nízkou EF je pozoruhodný a určite sa bude podrobnejšie prešetrovať. Iná štúdia s omecaptivmecarbilom, tzv. METEORIC-HF (270 pacientov so systolickým SZ), prešet-

ruje záťažovú kapacitu pacientov a môže prispieť potvrdením benefitu touto liečbou.

Komentáre diskutérov k výsledkom sú zaujímavé a pozoruhodné. Časom dochádza k veľkým zmenám v prístupe k liečbe systolického SZ – k blokátorom RAAS (ACE inhibítory, sartany, mineralokortikoidné receptorové antagonisty) a k ARNI (sakubitril/valsartan) prišli nedávno aj SGLT2 inhibítory (opustili čisto diabetický priestor a prichádzajú ako „add-on“ liečivá aj do oblasti pri SZ so systolickým zlyháváním) a dôležité je, že priniesli väčší klinický a KV benefit ako omecaptivmecarbil. Bude teda vôbec priestor na pridanie omecaptivmecarbilu k liečbe systolického SZ? Ukáže to čas a skúsenosti s využitím SGLT2 inhibítorov v rutinnej klinickej praxi u týchto pacientov.

Posolstvo pre klinickú prax:

Záujem o liečbu systolického SZ je dnes veľký. Objavujú sa nové prístupy liečby. Zdá sa, že prelomom sú v súčasnosti SGLT2 inhibítory, ktoré priaznivo ovplyvňujú aj renálne funkcie. Omecaptivmecarbil si bude hľadať svoj liečebný prístup v tejto oblasti: možno to miesto bude v „podskupine pacientov s veľmi nízkou EF“ (t. j. < 28 %), ale bude potrebné prekontrolovať účinnosť i bezpečnosť liečby, ak sa pridá k štandardnej liečbe pre systolické SZ spolu s pridaním liečby SGLT2 inhibítormi. Liečba bola účinná (avšak menej než sa očakávalo) a bezpečná. Ďalšie roky ukážu jej prínos.

S Yusuf (Hamilton, Kanada). Polypil zabezpečuje primárnu kardiovaskulárnu prevenciu (v Indii) – štúdia TiPS-3

Autor a kol. sa viac ako dve dekády zapodievali liečebným prístupom pomocou tzv. „polypilu“ (viac liekov v jednej tabletke) k primárnej prevencii, osobitne v chudobných krajinách, kde si ľudia nemôžu dovoliť návštevy u lekára a následne si kupovať lieky.

Štúdia TIPS-3 (The International Polycap Study) je doposiaľ poslednou v sérii predchádzajúcich štúdií s polypilom. V jednej tabletke využíva súčasne prítomnosť štyroch liekov na úpravu krvného tlaku (10 mg ramipril, 25 mg hydrochlórotiazid, 100 mg atenolol) a úpravu sérových lipidov (simvastatin 40 mg). Zaradili v nej do sledovania 5 713 osôb s intermedie diárne zvýšeným KV rizikom, kde podľa INTERHEART rizikového skóre odhadli riziko výskytu KV príhod na 1,8 %/rok. Polovica zaradených boli ženy. Viac ako 80 % zaradených trpelo hypertenziou a takmer 40 % zaradených malo buď diabetes, alebo poruchu glukózovej tolerancie. Takmer 90 % zaradených boli osoby z Indie, Filipín, Malajzie, Indonézie a z Bangladéša. Všetci dostali v úvode do štúdie edukáciu o životnom štýle. Následne ich randomizovali k liečbe alebo polypilom, alebo placebo. Potom ich ešte v každej z dvoch podskupín liečby randomizovali k liečbe aspirínom 75 mg/d, prípadne k liečbe placebo.

Výsledky TIPS-3 štúdie: a) Primerné trvanie štúdie bolo 4,6 rokov. Výskyt veľkých KV príhod bol nasledovný: v polypilovej podskupine to bolo 4,4 % príhod, v podskupine s polypilom + aspirínom to bolo menej – 4,1 % príhod a v podskupine s dvojítm placebo to bolo viac – 5,8 % príhod. b) Práve uvedené údaje prispeli k 21 % redukcii KV príhod v ramene liečby polypilom + aspirínom. Redukcia týchto príhod (KV úmrtie, výskyt infarktu myokardu a výskyt cievnych mozgových príhod) bola 14 % v ramene liečby len samotným aspirínom. Rozdiely vo výskyte KV príhod pri liečbe polypilom (s alebo bez aspirínu) versus liečba placebo začali divergovať asi po 6 mesiacoch liečby. c) Bezpečnosť liečby bola vynikajúca. Výskyt závažných nežiaducich príhod bol menej častý v ramene liečby polypilom. Neprejavil sa rozdiel vo výskyte gastro-intestinálneho krvácania (jednako preto, že osoby s anamnézou takého krvácania neboli do štúdie pripustené, ale použila sa aj nižšia dávka aspirínu, len 75 mg denne). d) Problémom štúdie bola nonadherencia k liečbe, najmä v súvislosti s pandémiou Covid-19. Nonadherencia bola: 19 % (prvé 2 roky), 32 % (4 roky) a 43 % (koniec štúdie). Len 5 % prerušení liečby bolo po jej nežiaduce účinky.

Pozoruhodná bola i diskusia k výsledkom (dr. A. Patel, Austrália a dr. D. Lloyd-Jones, USA): a) Táto štúdia je v poradí treťou randomizovanou štúdiou, ktorá preukázala, že prístup liečby polypilom zlepšuje prognózu liečených – benefit je na úrovni 20 % – 30 % redukcii veľkých KV príhod (štúdie TIPS-3, PolyIran a HOPE-3). Dosah v krajinách s veľkou chudobou by tu mohol byť obrovský vzhľadom na KV benefit.

Môj pohľad:

Úsilie prof. dr. S. Yusufa v oblasti prevencie KV je dlhodobé obrovské. Prináša veľký KV benefit. Nie je vylúčené, že koncepcia polypilového liečebného prístupu príde do úvahy aj v bohatších krajinách.

J. Howard (London, Veľká Británia). Štúdia SAMSON – odpoveď na vedľajší účinok statínov

Statíny sú veľmi často užívanými liečivami vo svete. Asi 130 000 pacientov bolo zaradených do veľkých placebo kontrolovaných štúdií – preukázali konzistentný 25 % redukčný efekt (relatívne riziko) v oblasti výskytu KV príhod. Avšak mnohí pacienti prerušujú liečbu, obvykle pre výskyt nežiaducich príhod, najčastejšie pre myalgie. Vo veľkých observačných štúdiách sa myalgia vyskytovala o 20 % – 50 % častejšie u pacientov liečených statínom oproti podskupine bez tejto liečby. Ale v zaslepených randomizovaných a kontrolovaných štúdiách mali pacienti liečení statínmi takmer rovnaký výskyt menších nežiaducich účinkov ako skupina pacientov liečených placebo. Vysvetlenie rozdielov vo výskyte nežiaducich účinkov statínov medzi observačnými štúdiami (ich vysoký výskyt) a randomizovanými štúdiami (ich nízky výskyt) býva dvojaké:

1. V randomizovaných štúdiách bývali v úvode štúdie (v tzv. fáze „run-in“) vyradení pacienti s nežiaducimi účinkami a 2. môže ísť aj o tzv. nocebo efekt (kde negatívne očakávanie produkuje negatívny výsledok – efekt). Príkladom je istá „štúdia“ talianskych autorov. Podávali v nej atenolol (betablokátor) trom skupinám mužov – 1. skupina nedostala o lieku žiadnu informáciu, 2. skupina dostala informáciu o lieku, ale nie o jeho nežiaducich účinkoch a 3. skupina dostala informáciu o lieku aj o nežiaducom účinku (išlo najmä o erektilnú dysfunkciu). Výskyt erektilnej dysfunkcie bol (rovnaké poradie podľa typu informácie v štúdiu) nasledovný: 3 %, 15 % a 31 %.

Štúdia SAMSON testovala práve nocebo efekt statínov. Použili tzv. „n-of-1 trial design“ – kde je každý pacient i vlastnou kontrolou. Tento dizajn je praktický, lebo odráža klinickú prax. Podáte liek a zistujete, či pacientovi zlepši stav – ak si nie ste istí, tak liek nedáte (pozorujete pacienta istý čas) a potom reštartujete liečbu. Len v tejto štúdii pacienti ani lekári nevedeli, čo užívajú či podávajú. Zaradili 60 pacientov do sledovania, ktorí predtým prerušili liečbu statínom pre nežiaduce účinky. Zaradili ich do 12-jednomesačných období, buď bez liečby, buď s liečbou placebom alebo statínom. Len 11 pacientov štúdiu nedokončilo. Pacienti označili intenzitu (symptóm) nežiaduceho účinku každý deň na škále 0–100 pomocou smartfón aplikácie.

Primárnym cieľom štúdie bol pomer medzi symptómovou intenzitou pri placebe a symptómovou intenzitou pri statíne. Autori kalkulovali aj s proporciou nocebo účinku – zaznamenávali rozdiel symptómového skóre, keď pacienti nebrali liek a keď brali placebo (rozdiel predstavuje proporciu nocebo efektu – t. j. ide o efekt z negatívnych očakávaní od lieku). A potom zaznamenávali symptómové skóre pri podávaní statínu, ktoré zahŕňa jedného nocebo efekt, ale aj farmakologický efekt lieku.

Výsledky štúdie: a) Priemerné symptómové skóre u všetkých pacientov bolo 8,0 (mesiace, keď liečbu tabletami nedostávali), 15,4 bolo v mesiacoch, keď pacienti dostávali placebo a 16,3 bolo v mesiacoch, keď pacienti užívali statíny.

b) Rozdiel medzi symptómovým skóre v podskupine „bez liečby“ vs. „so statínovou liečbou“ bol štatisticky významný, ale podobný bol tiež rozdiel v podskupine pacientov „bez liečby“ vs. „s placebovou liečbou“. Ale rozdiel v symptómovom skóre medzi podskupinou „placebo“ a podskupinou „liečba statínom“ nebol štatisticky významný. c) Kalkulovali nocebo účinok – delili skóre symptómov nocebovej komponenty (rozdiel skóre symptómov medzi podskupinou bez liečby a s placebovou liečbou) so skóre symptómov v čase užívania statínov – a pomer činil 0,9. d) Takže autori prišli k záveru, že pacienti užívajúci statíny môžu mať nežiaduce účinky liečby, ale až 90 % týchto symptómov vyvoláva aj užívanie placeba – teda vedľajšie účinky statínov sú teda spôsobené tým, že pacienti statínové tablety užívajú. e) Po 6 mesiacoch od ukončenia štúdie 30 pacientov spomedzi 60 pacientov (ktorým ukázali výsledky) úspešne začali s liečbou statínmi.

Komentár k týmto výsledkom:

Pred štúdiou Samson bol dôkaz o nocebo účinku statínov pomerne silný. Poskytla ho štúdia ASCOT (lipidické rameno), kde porovnávala pacientov v ramene atorvastatínu a v ramene placeba u 10 000 pacientov. Štúdia mala dve fázy – zaslepenú a otvorenú. V zaslepenej fáze neboli rozdiely medzi porovnávanými skupinami pacientov v oblasti symptómov nežiaducich účinkov (postihujúcich svaly), ale v otvorenej fáze štúdie oveľa viac (štatisticky významne) pacientov v ramene atorvastatínovej liečby pociťovali svalové nežiaduce účinky.

Tieto výsledky (zo štúdie SAMSON i ASCOT) môžeme využiť pri presvedčovaní pacientov, aby sa vrátili k liečbe statínom. Táto edukácia pacientov v prospech liečby pre nich patrí do kategórie „umenia ako edukovať“. Výsledok štúdie SAMSON je pozoruhodný a veľa nám o nežiaducich účinkoch pri statínoch hovorí.

CG. Santos-Gallego (Madrid, Španielsko). Empagliflozín vyvoláva antiremodeláciu ľavej komory srdca pri systolicom srdcovom zlyhávaní

Liečba empagliflozínom, SGLT2 inhibítorom, vedie k významnej redukcii ľavokomorového end-systolického, ale i end-diastolického objemu vo dvoch nezávislých randomizovaných štúdiách u pacientov so srdcovým zlyhávaním (SZ) s redukovanou ejekčnou frakciou, t. j. SZ-REF. Tieto výsledky ponúkajú veľmi dôležitý dôkaz, že empagliflozín vykonáva kardiovaskulárny (KV) benefit priaznivým ovplyvnením ľavokomorovej remodelácie (sprevádzajúcej SZ-REF). Preto SGLT2 inhibítory redukujú v klinických štúdiách (u diabetikov i u nediabetikov, trpiacich SZ-REF) hospitalizácie pre SZ, ale redukujú aj KV mortalitu. A mnohí kardiológovia potrebujú vedieť, že liek zlepšuje KV prognózu, ale chcú tiež vedieť, akým mechanizmom v srdci sa to deje.

Dve veľké klinické štúdie sa nedávno venovali pacientom so SZ-REF a zaradili do liečby SGLT2 inhibítory ako tzv. add on liečbu (k inak štandardnej liečbe systolického SZ) vs. liečbu placebom. Išlo o štúdiu DAPA-HF (s dapagliflozínom), publikovanú na Európskom kardiologickom kongrese v roku 2019 a o štúdiu EMPEROR-Reduced (s empagliflozínom), publikovanú na Európskom kardiologickom kongrese v roku 2020. Okrem diabetikov 2. typu obidve štúdie zaradili aj veľkú proporciu chorých (40 % – 50 %) bez diabetu a obidve štúdie preukázali obrovský KV benefit, t. j. redukcii výskytu KV a renálnych príhod, vrátane KV mortality a rehospitalizácií pre SZ.

Môj pohľad:

Táto štúdia, tzv. mechanistická štúdia, prezentovaná na AHA kongrese 2020 ukázala, že benefit je vyvolaný spätnou remodeláciou ľavej komory srdca u chorých so SZ-REF. Tým sa významne zlepšuje aj funkcia a výkonnosť ľavej

komory srdca. Dapagliflozín od FDA (USA) získal už indikáciu k liečbe systolického SZ pre diabetikov i nediabetikov v máji 2020 a očakáva sa, že túto indikáciu onedlho získa aj empagliflozín.

A. Lee (Glasgow, V. Británia). Štúdia SUGAR – DM – HF

Táto štúdia sa tiež pokúsila zistiť, akým mechanizmom zlepšuje stav pacientov so SZ-REF liečba empagliflozínom. Realizovala sa v Škótsku, randomizovali v nej 105 pacientov so SZ-REF a s diabetom 2. typu (15 centier, a 92 chorých dokončilo štúdiu v trvaní 36 mesiacov). Bola tiež placebo kontrolovaná. Mala dva primárne end-pointy: 1. Zmena ľavokomorového end-systolického objemu (indexovaného), kde empagliflozín ho za tri roky liečby redukoval o 7,9 ml/m² a bez liečby (liečba placebo) bola redukcia len o 1,5 ml/m². Teda rozdiel v redukcii indexu objemu ľavej komory v end-systole bol až 6,0 ml/m². 2. Druhým primárnym end-pointom bola zmena GLS (ľavokomorového Globálneho Longitudinálneho Strainu), ale tento parameter nevykázal rozdielnosť medzi liečbou empagliflozínom a placebo. Ešte v tejto štúdii preukázali aj redukciu indexu v ľavokomorovom end-diastolickom objeme, kde bola redukcia oproti placebovej podskupine pomocou liečby empagliflozínom o 8,2 ml/m² vyššia.

Aj tu sa preukázalo, že empagliflozín vyvoláva benefit mechanizmom reverznej kardiálnej remodelácie. Autori uvažovali o ovplyvnení preloadu alebo afterloadu, tiež o ovplyvnení energetiky srdca (od spaľovania cukrov k spaľovaniu mastných kyselín a ketónových látok) a tiež i o možnosti redukcii oxidatívneho stresu a vaskulárneho zápalu.

Teraz je iný čas!

Nuž, žijeme dynamickú dobu, kde antidiabetiká prenikajú i do kardiológie a nefrológie svojimi liečebnými benefitmi. Treba ich preto viac využívať. Je to v záujme lepšej prognózy týchto chorých.

D. Bhatt (Boston, USA). Sotagliflozín preukázal kardiovaskulárny a renálny benefit u diabetikov 2. typu

Autor prezentoval súčasne dve veľké klinické štúdie u diabetikov 2. typu (SOLOIST-WHF a SCORED), kde sa testovalo liečivo sotagliflozín (SGLT2 a SGLT1 inhibitor). Obe štúdie predčasne ukončili v dôsledku problémov s COVID-19 infekciou (pandémiou). V prípade štúdie SCORED bolo randomizovaných 10 584 diabetikov s chronickou obličkovou chorobou (glomerulárna filtrácia 25 – 60 ml/min), ale trvanie štúdie bolo o niečo skrátené. V prípade štúdie SOLOIST-WHF

randomizovali (pôvodný cieľ bolo randomizovať 4 000 pacientov) len 1 222 pacientov s diabetom 2. typu a s nedávnou hospitalizáciou pre zhoršenie srdcového zlyhávania.

Výsledky štúdií: 1. SOLOIST-WHF: multicentrická, randomizovaná, dvojito-slepá a placebo kontrolovaná štúdia (fáza III), podávaný sotagliflozín 200 mg denne (a štandardná liečba srdcového zlyhávania pacientov). Primárnym end-pointom bola „KV mortalita a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, prípadne urgentná vizita v nemocnici pre srdcové zlyhávanie“: a) 51 prípadov primárneho end-pointu na 100 paciento-rokov v ramene sotagliflozínovej liečby vs. 76,3 prípadov na 100 paciento-rokov v placebovej skupine liečených a relatívne riziko (RR) bolo 0,67 (95 % KI: 0,52 – 0,85, S) v prospech liečby sotagliflozínom. Udialo sa 10,6 KV úmrtí na 100 paciento-rokov v sotagliflozínovom ramene vs. 12,5 KV úmrtí na 100 paciento-rokov v placebovom ramene s RR: 0,84 (95 % KI: 0,58 – 1,22, NS). 2. SCORED štúdia: tiež multicentrická, randomizovaná, dvojito-slepá, placebo kontrolovaná (fáza III), zaradení diabetici 2. typu s glomerulárnou filtráciou 25 – 60 ml/min. **Primárnym cieľom** bola „KV mortalita, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, urgentná vizita pre srdcové zlyhávanie v nemocnici“. Sotagliflozín sa podával v dávke 200 mg denne s cieľom zvýšenia dávky na 400 mg denne. Výskyt primárneho end-pointu (cieľa) bol: 5,6 prípadov na 100 paciento-rokov v podskupine liečby sotagliflozínom vs. 7,5 prípadov na 100 paciento-rokov v placebovom ramene liečby s RR: 0,74 (95 % KI: 0,63 – 0,88, S) v prospech liečby sotagliflozínom. Okrem toho registrovali 2,2 prípady KV úmrtia na 100 paciento-rokov (sotagliflozínové rameno) vs. 2,4 prípadov na 100 paciento-rokov (placebové rameno liečby) s RR: 0,90 (95 % KI: 0,73 – 1,12, NS). Ďalším výsledkom bola priemerná redukcia HbA1c: o 0,56 % (sotagliflozínové rameno) vs. o 0,25 % (placebové rameno), a u podskupiny diabetikov s glomerulárnou filtráciou < 30 ml/min bola redukcia HbA1c o 0,60 % (sotagliflozínové rameno) a o 0,17 % (placebové rameno) – v oboch prípadoch boli rozdiely štatisticky významné.

Posolstvo obidvoch štúdií:

Väčšina pacientov s diabetom 2. typu a chronickou obličkovou chorobou alebo so srdcovým zlyhávaním má byť liečená SGLT2 inhibítormi. Podobné výsledky potvrdili aj iné štúdie s týmito liečivami. Domnievam sa, že vzdelanie našich diabetikov je vysoké a čoraz viac pacientov s diabetom má liečbu novými antidiabetikami.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
I. interná klinika LFUK a UN, Bratislava

XXV. kongres Slovenskej kardiologickej spoločnosti

23. – 30. november 2020, on-line

KRÁTKE SPRÁVY
Z PREDNÁŠOK A POSTEROV

01

Suppression of myocardial connexin-43 remodelling and fibrosis is involved in antiarrhythmic effects of melatonin and omega-3 in catecholamine overdrive rats**Supresia remodelácie myokardiálneho konexínu-43 a fibróza sa podieľa na antiarytmických účinkoch melatonínu a omega-3 u katecholamínmi stresovaných potkanov**Andelová K¹, Szeiffová Bačová B¹, Vicenciová C¹, Sýkora M¹, Barančík M¹, Knezl V¹, Egan-Beňová T¹, Slezák J¹, Tribulová N¹, Adamcová M²¹Centre of Experimental Medicine, SAS, Bratislava, ²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Charles University, Hradec Kralove

Aim: β -adrenergic overstimulation results in myocardial oxidative stress, hypertrophy, ischemia, lesion and fibrosis rendering the heart vulnerable to malignant arrhythmias. Disorders of connexin-43, a fundamental protein responsible for intercellular electrical coupling and synchronized myocardial contraction, are highly pro-arrhythmic. Melatonin and omega-3 fatty acids have been shown cardioprotective in experimental and clinical setting. This study aimed to test the anti-arrhythmic efficacy of melatonin and omega-3 in normotensive and hypertensive rats exposed to isoproterenol (ISO) induced β -adrenergic overdrive and to explore possible implication of connexin-43.

Design and Methods: Eight-month-old, male, normotensive and age-matched spontaneously hypertensive rats were injected during 7 days with ISO (cumulative dose, 118 mg/kg). ISO rats were either untreated or concomitantly treated with melatonin (10 mg/kg/day) or omega-3 (Omacor, 1.68 g/kg/day) until 60 days of ISO withdrawal and compared to non-ISO controls.

Results: Findings showed that both melatonin and omega-3 increased current threshold to induce ventricular fibrillation (VF) in ISO rats regardless of the strain. Prolonged treatment with these compounds resulted in significant attenuation of the highly pro-arrhythmic ISO-induced disordered cardiomyocyte topology of connexin-43 and its remodelling (redistribution from intercalated discs to lateral sides). In parallel, both compounds prevented the post-ISO-related increase in connexin-43 variant phosphorylated at serine 368 along with PKC-epsilon, which are known to be involved in connexin-43 remodelling. Moreover, melatonin and omega-3 suppressed ISO-induced extracellular matrix alterations, as indicated by reduced areas of diffuse fibrosis and decline of

hydroxyproline, collagen-1, SMAD2/3, and TGF- β 1 protein levels in normotensive and hypertensive rat hearts.

Záver: Antiarytmické účinky melatonínu a omega-3 zistené u katecholamínmi stresovaných normotenzných a hypertenzných potkanov sa môžu vysvetliť ochranou topológie myokardiálneho konexínu-43 a supresiou fibrózy.

Conclusion: Indicate that anti-arrhythmic effects of melatonin and omega-3 might be, at least in part, attributed to the protection of myocardial connexin-43 topology and suppression of fibrosis in catecholamine overdrive normotensive and hypertensive rats.

Granted by VEGA 2/0002/20, 2/0158/19, APVV 18-0548, 15-0376 and EU ITMS 26230120009.

e-mail: katarina.andelova@savba.sk

02

**Acute intravenous administration of ultrasmall superparamagnetic nanoparticles of magnetite increases superoxide production, erythrocyte deformability and affects vascular reactivity in adult normotensive rats****Akútne intravenózne podávanie ultramalých superparamagnetických nanočastíc magnetitu zvyšuje produkciu superoxidu, deformabilitu erytrocytov a ovplyvňuje cievnu reaktivitu dospelých normotenzných potkanov**

Bališ P¹, Líšková S^{1,2}, Kluknavský M¹, Mičurová A¹, Valovič P^{1,3}, Radošinská D^{4,5}, Radošinská J^{5,6}, Púzserová A¹, Bernátová I¹

¹Centrum experimentálnej medicíny, Slovenská akadémia vied, Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Bratislava, ²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského

v Bratislave, Bratislava, ³Katedra jadrovej fyziky a biofyziky, Fakulta matematiky fyziky a informatiky, Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, ⁴Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, ⁵Fyziologický ústav, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, ⁶Centrum experimentálnej medicíny, Slovenská akadémia vied, Ústav pre výskum srdca, Bratislava

Ciel: Ultramálne superparamagnetické nanočastice oxidov železa (USPIONs) obalené polyetylén glykolom sa vďaka superparamagnetickým vlastnostiam čoraz častejšie využívajú v klinickej a biomedicínskej praxi. Rozpad biokompatibilného obalu nanočastíc môže viesť k uvoľneniu železnatých a železitých iónov do krvného obehu a môže dochádzať k interakcii s cievnym endotelom. Napriek tomu však stále existuje pomerne málo poznatkov o vplyve USPIONs na kardiovaskulárny systém. Naším cieľom bolo zistiť, či podanie USPIONs (Fe_3O_4 nanočastice; veľkosť nanočastíc $\approx 28 - 32$ nm; hydrodynamický priemer 45 nm) má vplyv na oxidačný stav, deformabilitu erytrocytov a cievnu reaktivitu.

Súbor a metodika: V experimente sme použili normotenzné 12 – 16-týždňové samce ($n = 6 - 7$) potkanov kmeňa Wistar-Kyoto rozdelených do dvoch skupín – kontrolná (fyziologický roztok, 1 ml/kg váhy potkana, 10-min i.v. infúzia) a zvieratá, ktorým boli podávané USPIONs (koncentrácia železa 1 mg/ml/kg váhy potkana, 10-min i.v. infúzia). Potkanom bol kontinuálne meraný krvný tlak pomocou katétra zavedeného do *a. carotis*, pomocou prístroja PowerLab a zaznamenávaný programom LabChart (AD Instruments). Nanočastice boli potkanom podávané intravenózne infúznou pumpou do *v. jugularis*. Arteriálna krv bola odobratá z *a. carotis* do skúmaviek s obsahom heparínu po napojení zvierat na meracie zariadenie (bazálna hodnota) a približne 100 min po podaní NPs. Erytrocyty premyté fyziologickým roztokom boli použité na meranie ich deformability. V pečeni a v ľavej komore srdca sme stanovili produkciu superoxidu a génovú expresiu indukčnej syntázy oxidu dusnatého (NO). Cievnu reaktivitu sme hodnotili na prstencových preparátoch *a. femoralis* pomocou drôťového myografu (Dual Wire Myograph System, DMT A/S). Cievne segmenty boli prekontrahované serotoninom (10^{-6} mol/l) a následným kumulatívnym pridávaním acetylcholínu ($0,001 - 10$ $\mu\text{mol/l}$) sme sledovali od endotelu závislú relaxáciu. Inhibíciou syntázy oxidu dusnatého (NOS) použitím neshpecifického inhibítora L-NAME (300 $\mu\text{mol/l}$) sme z jednotlivých kriviek určili NO-závislú a NO-nezávislú zložku relaxácie ako plochu pod relaxačnou krivkou. Citlivosť cievnej steny k NO sme vyšetrili kumulatívnym pridávaním exogénneho donora NO nitroprusidu sodného ($0,001 - 10$ $\mu\text{mol/l}$).

Výsledky: Po 100 min po podaní USPIONs sme nepozorovali rozdiel v krvnom tlaku medzi kontrolnou a USPIONs skupinou. USPIONs zvyšovali produkciu superoxidu v oboch tkanivách. Expresia iNOS bola zvýšená v pečeni, ale nie v LHV. Po podaní USPIONs sa zvýšila deformabilita erytrocytov voči bazálnej hodnote. Nepozorovali sme rozdiel v celkovej od endotelu závislej relaxácii v kontrolnej a USPIONs skupine. Po inhibícii produkcie NO sme u USPIONs skupiny zistili zníženie NO-nezávislej zložky a zvýšenie NO-závislej zložky relaxácie indukovanej acetylcholínom.

Záver: Z našich výsledkov vyplýva, že intravenózne podávanie USPIONs dospelym normotenzným potkanom

nemá po akútnom podaní významný vplyv na tlak krvi, aj napriek tomu, že dochádza k zlepšeniu deformability erytrocytov. USPIONs zvyšujú produkciu superoxidu v pečeni a v ľavej komore srdca a iNOS expresiu v pečeni. Zároveň sme ukázali, že USPIONs zvyšujú biologickú dostupnosť NO vo femorálnej artérii, čo bolo spojené so znížením NO-nezávislej zložky relaxácie.

Conclusion: Our results showed that intravenous administration of USPIONs to adult normotensive rats had no significant effect to blood pressure, despite improved of erythrocyte deformability. However, USPIONs increased superoxide production in the liver and in the left heart ventricle. We showed, that USPIONs increase the bioavailability of NO in the femoral artery, which was associated with reduction of NO-independent component of relaxation.

This study was financially supported by the grants APVV-16-0263 and VEGA 2/0160/17.

e-mail: piotr.balis@gmail.com

03



Exact classification of left ventricular function

Exaktné hodnotenie funkcie ľavej komory

Beňačka O, Horváth V, Hatala R, Goncalvesová E

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

Ciel: Cieľom práce bolo určiť rozptyl hodnôt EF LK, stanovených deviatimi echokardiografiami pomocou vizuálneho odhadu u konkrétneho pacienta. Sekundárnym cieľom bolo určiť, aký je podiel pacientov, u ktorých sa jednotliví vyšetrujúci medzi sebou nezhodujú na zaradení do skupiny s EF LK > 35 %, resp. EF LK ≤ 35 % a porovnať to s výsledkami pri posunutí hranice na EF LK 40 %.

Súbor a metodika: Z archivovaných echokardiografických videoslúčiek každého pacienta sme zostavili jednu komplexnú videoslúčku, ktorá obsahovala po sebe dostupné štandardné projekcie. Následne sme pod anonymným číslom rozoslali videoslúčky deviatim vyšetrujúcim, ktorý určovali EF LK vizuálnym odhadom.

Výsledky: Vyšetřili sme 49 pacientov. Priemerný rozptyl hodnoty EF LK stanovenej deviatimi vyšetřujúcimi u jedného pacienta bol $23 \% \pm 2$ (95 % IS). Pri zaradení konkrétneho pacienta do skupiny s EF LK > 35 %, alebo do skupiny s EF LK ≤ 35 % nastala zhoda iba u 56 % pacientov. U zvyšných 44 % pacientov nenastal absolútny konsenzus vyšetřujúcich,

do ktorej skupiny pacienta zaradiť. Podobný výsledok bol pozorovaný aj pri zaradovaní pacientov do skupiny s EF LK > 40 %, resp. EF LK ≤ 40 %, avšak s tým rozdielom, že pri posunutí hranice na EF LK 40 % dochádzalo k takýmto diskrepanciám na úkor väčšinou jedného (nie konkrétneho) vyšetrojúceho.

Záver: Vizuálne odhadovanie EF LK vedie k vysokým interindividuálnym rozdielom, ktoré môžu zásadným spôsobom zmeniť terapeutické rozhodnutia. Zdá sa, že jednoduché zaradenie pacienta do skupiny s tzv. HFrEF alebo do skupiny HFmrEF je koherentnejšie vo výsledkoch

Conclusion: Visual estimation of LVEF leads to great inter-individual variability, which can radically change the therapeutic decisions. It seems that a simple clustering the patients into the group of HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) or HFmrEF (heart failure with moderate reduced ejection fraction) is more coherent in the results.

e-mail: ondrejbenacka@gmail.com

04

The effect of the long-term increased fructose intake on the NO and H2S signaling pathways

Účinok zvýšeného príjmu fruktózy na NO a H2S signálne dráhy

Berenyiova A, Golas S, Drobna M, Cacanyiova S

Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Centrum experimentálnej medicíny SAV, Bratislava

Aim: An excessive intake of added sugars, mainly as sugar-sweetened beverages, have been implicated to the development of obesity and metabolic disturbances and therefore it could be associated with an increase in the risk for cardiovascular diseases mortality. The main goal of the present study was to describe the effect of eight-week-lasting fructose administration to adult Wistar Kyoto (WKY) rats on the vasoactive properties of the thoracic aorta with a special emphasis on participation of two signaling molecules NO and H2S.

Design and Methods: 12-week-old WKY rats were treated by 10% fructose solution over 8 weeks, the control group received tap water. The liquid and food intake were monitored daily. During the treatment the systolic blood pressure (sBP) was measured by the non-invasive plethysmographic method once a week. At the end of the treatment plasma samples were collected just after the decapitation for biochemical determinations, the biometric parameters were calculated, and the thoracic aorta (TA) was isolated. The vasoactive responses of TA were followed by sensors of isometric tension.

Results: While the weekly liquid intake was significantly increased, the food intake was significantly lower in experimental group receiving fructose. The eight-week-lasting fructose administration did not affect the sBP, the blood glycemia, the plasma level of total cholesterol, low-density and high-density lipoprotein, however significantly increased the plasma level of γ-glutamyltransferase and alanine transaminase. We did not find any changes in the trophicity of the heart, the

body weight and liposity after fructose treatment. The chronic fructose intake deteriorated the endothelium-dependent vasorelaxation (EDR) but did not affect the adrenergic contraction of TA. The incubation with a scavenger of reactive oxygen species (ROS) or acute inhibition of NOS significantly reduced the EDR and increased the contractile responses in the similar manner in both groups. On the other hand, the application of H2S scavenger evoked a reduction of the EDR in the control group.

Conclusion: Although, the chronic increased fructose intake did not initiate metabolic syndrome-like pathological changes, it impaired the EDR, predicting possible cardiovascular complications. Based on our result we assumed, that the reduction of EDR after long-term increased fructose intake was not associated with increased level of ROS or decreased production of NO but rather with modulation of endogenous H2S, indicating the importance of this gaseous transmitter in the regulation of arterial tone.

Supported by VEGA 2/0111/19.

e-mail: andrea.berenyiova@savba.sk

05



Beneficial effects of Cornelian cherries on lipid profile and NO/ROS balance in cardiovascular system of obese Zucker rats

Benefičné účinky Cornus mas na lipidový profil

obézných Zucker potkanov

Dayar E, Cebova M, Lietava J, Pechanova O

Centrum experimentálnej medicíny SAV, Bratislava

Aim: Cornelian cherries (CCs) belong to promising anti-obesity substances. We aimed to study effects of coenzyme Q10 (CoQ10) and two varieties of CCs on lipid profile, ROS, and nitric oxide (NO) production in obese rats.

Design and Methods: Male Zucker rats were divided into the control group and groups treated with CoQ10 (30 mg/kg/day), or CC varieties: Koralovij Marka (KM) and Wild Type (WT) (5 g/kg/day, n = 6 in each group) for 6 weeks. Blood pressure (BP), bodyweight, relative heart weight, and plasma lipid profile were determined. NOS activity and expressions of eNOS, SOD, and NADPH oxidase were determined in the left ventricle (LV) and aorta.

Results: Among CC groups, KM decreased bodyweight and WT relative heart weight. Neither CoQ10 nor CCs affected BP. CoQ10 did not affect lipid profile and NOS activity either in the LV or aorta. On the other hand, WT decreased cholesterol and LDL levels. KM and WT increased NOS activity in the aorta, while not affecting the activity in the LV. KM increased eNOS expression and did not affect ROS production, while WT increased SOD and decreased NADPH oxidase without affecting eNOS expressions in both tissues.

Conclusion: In conclusion, CCs showed better beneficial effects than CoQ10 in all parameters studied.

e-mail: ezgi.dayar@savba.sk

06



The effect of long-term inhibition of hydrogen sulfide production on reactivity of cardiovascular system in Wistar rats

Drobna M, Berenyiova A, Cacanyiova S

Centre of Experimental Medicine Slovak Academy of Science, Institute of Normal and Pathological Physiology, Bratislava

Purpose: Hydrogen sulfide (H₂S) and nitric oxide (NO) share signalig and vasorelaxant properties and are involved in proliferation and apoptosis. In this study we focused on the evaluation of contribution of endogenous H₂S, in blood pressure regulation. H₂S is predominantly syntetised in cardiovascular system by cystathionine γ-lyase (CSE), so we followed the effect of long-term inhibition of CSE in Wistar rats.

Methods: We administered propargylglycine, specific inhibitor of CSE (PPG 30 mg/kg/day i.p.), to Wistar rats from 10th –16th week of age. Control group was administered by physiology solution at the same manner (n = 20 in each group). Systolic blood pressure (sBP) was measured by the plethysmographic method on the tail artery weekly. At the end of 6th week of the treatment, animals were used for in vivo studies. The Wistar rats were anesthetized with mixture of Zoletil and Xylazine and right jugular vein was cannulated for application of vasoactive drugs and right carotid artery was connected to Statham P32 Db pressure transducer for recording of mean arterial blood pressure.

Results: The inhibition with PPG evoked a decrease of sBP, however, only at the end of the PPG administration (6th week). The evaluation of integrated blood pressure responses (% of mean BP) of cardiovascular system showed: 1) decreased

vasodepressor response induced by acetylcholine after long-term PPG administration, 2) no change in vasopressor response induced by noradrenaline in Wistar+PPG rats, 3) PPG administration reduced vasopressor response evoked by acute NO inhibition with L-NAME, 4) mutually inhibition of H₂S (chronic) and NO (acute) production attenuated vasopressor/depressor reaction on noradrenaline/acetylcholine, 5) biphasic reaction of exogenous donor of H₂S (Na₂S) on sBP was shifted towards hypotensive reaction after L-NAME regardless of CSE inhibition.

Conclusion: Our results demonstrated a mutual interaction between endogenous NO and H₂S signalling pathways.

In addition, it seemed that an acute inhibition of NO production triggered compensatory vasodepressor reactions due to alternative signaling pathways, which are ameliorated after long-term inhibition of endogenous H₂S production.

e-mail: magdalena.drobna@savba.sk

07

Obesity evaluation based on body mass index in relation with various anthropometric indicators

Hodnotenie obezity podľa indexu telesnej hmotnosti vo vzťahu k rôznym antropometrickým ukazovateľom

Galšneiderová M, Gažarová M

¹Centrum experimentálnej medicíny, SAV, Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Bratislava, ²Slovenská poľnohospodárska univerzita, Fakulta agrobiológie a potravinových zdrojov, Katedra výživy ľudí, Nitra

Cieľ: Prevalencia obezity a nadhmotnosti predstavuje rastúci fenomén, zodpovedajúci za množstvo chronických ochorení, a preto ju dnes môžeme považovať za globálnu epidémiu. Cieľom našej práce bolo popísať a posúdiť význam a relevanciu najčastejšie používaného ukazovateľa obezity, indexu telesnej hmotnosti a rôznych antropometrických parametrov vo vzťahu k zloženiu tela, najmä vo vzťahu k nadhmotnosti a obezite a poukázať na to, ktorý z týchto parametrov najlepšie klasifikuje danú problematiku. V rámci práce sme preskúmali aj užitočnosť najnovšieho indikátora, indexu telesného tvaru (ABSI) pri diagnostike obezity v porovnaní s inými, už zaužívanými antropometrickými parametrami (index telesnej hmotnosti – BMI, pomer pás/boky – WHR, telesný tuk – BFP, obvod pásu – WC a ďalšie), vo vzťahu k predčasnému riziku úmrtia. Tento index na rozdiel od BMI a iných zohľadňuje aj vek, pohlavie, hodnoty BMI (výška, hmotnosť) a obvod pásu, teda prihliada na akumuláciu tuku okolo pásu, ktorá je riziková.

Súbor a metodika: Do hodnotenia sledovaných parametrov sa zapojilo 236 študentov vysokých škôl, v zastúpení 173 (73,30 %) žien a 63 (26,70 %) mužov. Priemerný vek celého súboru predstavoval 20,53 ± 1,77 rokov. Merali sme výšku, hmotnosť, WC, následne sme vypočítali hodnoty BMI, WHR, ABSI. Antropometrické merania sa uskutočňovali za použitia prístroja InBody 720 (Biospace Co. Ltd., Seoul, Republic of Korea). Zloženie tela, najmä BFP, oblasť viscerálneho tuku (VFA) a beztukovú hmotu (FFM) sme

diagnostikovali bioelektrickou impedančnou analýzou. Zozbierané údaje sme štatisticky a graficky vyhodnotili v aplikácii Microsoft Office Excel 2010 (Los Angeles, CA, USA). Štatistické rozborly sme robili pomocou programu STATISTICA Cz verzia 10.

Výsledky: Hodnotenie obezity medzi účastníkmi podľa antropometrických meraní a indexov ukázalo značné rozdiely. Zistili sme, že podľa BMI bolo 20,3 % respondentov v nadhmotnosti a 5,1 % v obezite. S rastúcimi hodnotami BMI tiež lineárne stúpali hodnoty WC, WHR a VFA. Na druhej strane, podľa hodnotenia viscerálnej plochy sme určili u 28 % respondentov nadhmotnosť a 11,4 % zúčastnených bolo v rizikovej obeznej skupine. V kategórii obvodu pásu sme obezitu definovali u 17,9 % žien a 6,35 % mužov a nadhmotnosť u 29,5 % žien a u 14,29 % mužov. Podľa ABSI bolo 22 % (4,8 % a 28,3 % pre mužov a ženy jednotlivovo) účastníkov s vysokým rizikom a 19,1 % (11,1 % respektíve 22 %) s veľmi vysokým rizikom mortality. Hodnoty VFA a BFP sa zvyšovali so stúpajúcim rizikom úmrtnosti a v skupine mužov sa zvyšovali tiež hodnoty WC. Hodnotenie FFM ukázalo, že veľmi nízka riziková skupina ABSI dosahovala najvyššie hodnoty a naopak, najnižšie hodnoty FFM dosahovala priemerná skupina.

Záver: V práci sme sa zamerali na hodnotenie vzájomných vzťahov najčastejšie používaných indexov a antropometrických parametrov. Výsledky naznačujú, že práve pri zaradovaní jednotlivcov do kategórie obezity resp. nadhmotnosti, by sa mali využívať všetky antropometrické merania a indexy vo vzťahu k zloženiu tela súčasne, aby nedošlo k skresleniu výsledkov a ich zlej interpretácii, nakoľko sme medzi jednotlivými ukazovateľmi obezity zaznamenali značné rozdiely. Zároveň odporúčame využívať a zaradiť do klinickej praxe aj nový index ABSI.

Conclusion: In this work we focused on the evaluation of the mutual relations of the most commonly used index and anthropometric parameters. The results suggest that when classifying individuals into the category of obesity or overweight, all anthropometric measurements and indices in relation to body composition should be used at the same time, so as not to skew the results and misinterpret them, as we have seen significant differences between the various indicators of obesity. According to our results we also recommend to use the new index (ABSI) and to include it in clinical practice.

Táto publikácia bola vytvorená realizáciou projektu Podpora inovácie technológií špeciálnych výrobkov a biopotravín pre zdravú výživu ľudí, na základe podpory operačného programu Výskum a vývoj financovaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja (ITMS 26220220115).

e-mail: maria.galsneiderova@savba.sk

08



How is LDL-cholesterol determined – 2020 topic – useful information for cardiologists

Metodiky stanovenia LDL cholesterolu – novinky 2020 – informačné minimum pre kardiológa

Gaško R^{1,2}, Hefler M²

¹Oddelenie klinickej biochémie a hematológie, Psychiatrická Nemocnica Michalovce, n. o., Michalovce, ²Klinická epidemiológia a bioštatistika, Košice

Pozadie: Pre klinického lekára je redundantnou informácia o spôsobe, akým boli v laboratóriu namerané tie laboratórne parametre, ktorých vyšetrenie indikoval. Toto však neplatí pre stanovenie LDL cholesterolu (LDL-C). Diskusia o metódach jeho stanovenia v roku 2020 intenzívne prebieha nielen v špecializovaných laboratóriách zameraných, ale aj v klinických periodikách.

Stanovenie LDL-C je možné v princípe tromi skupinami metód: Do **prvej skupiny** patrí meranie metódou zlatého štandardu, ktorou je ultracentrifugácia s nasledovne viacerými možnými metodickými krokmi. Táto absolútne presná metóda sa v dennej praxi nepoužíva z dvoch zásadných dôvodov: je príliš časovo náročná a je drahá. Do **druhej skupiny** patria všetky priame metódy stanovenia, teda meranie LDL cholesterolu. Zásadným nedostatkom všetkých t. č. používaných priamych metód je, že nie sú vzájomne harmonizované. To znamená, že výsledky získané meraním diagnostickými setmi rôznych výrobcov vzájomne nie sú rovnaké, sú medzi nimi rozdiely, občas až veľmi výrazné, ktoré sú samozrejme aj v porovnaní s metódou zlatého štandardu. Analytické rozdiely sa prejavujú v rozdielnej klinickej klasifikácii pacientov. Preto, a určite aj z finančných dôvodov, sa v praxi celosvetovo stále intenzívne využíva stanovenie výpočtom, čo je **tretia skupina**. Pred 48 rokmi bola publikovaná práca Friedewald et al., ktorá popisuje vzorec na výpočet LDL cholesterolu z troch iných nameraných parametrov, celkového cholesterolu (TC), HDL cholesterolu (HDL-C) a triglyceridov (TG). Týmto vzorcom sa doteraz nepriamo stanovuje, teda počíta, LDL cholesterol v dennej laboratórnej praxi aj v epidemiologických štúdiách. Po Friedewaldovom vzorci boli popísané desiatky iných vzorcov výpočtu LDL cholesterolu, viac-menej ako intelektuálne cvičenia ich autorov. Žiaden z nich doteraz Friedewaldov vzorec nenahradil. Najznámejším

obmedzujúcim faktorom spoľahlivosti výsledkov získaných Friedewaldovým výpočtom je zvýšená koncentrácia TG v sére. Preto sa pri hodnotách TG nad 4,5 mmol/l výpočet nepoužíva. Ďalším faktorom nepriaznivo ovplyvňujúcim presnosť stanovenia je vyšší celkový cholesterol a veľmi nízke hodnoty LDL-C.

Ako sa LDL-C stanovuje v praxi? V druhej polovici roku 2019 boli vykonané dva reprezentatívne prieskumy, európsky a česko-slovenský. V celoeurópskom priestore (počet zúčastnených laboratórií $n = 452$, 28 štátov, bez slovenskej účasti) 44 % laboratórií používa Friedewaldov výpočet, 34 % niektorú z priamych metód, 27 % primárne výpočet a pri hodnotách TG nad 4,5 mmol/l priamu metódu. V ČR + SR ($n = 215$ zúčastnených laboratórií) je to 24 %, 59 %, 11 %. Neexistuje žiadne usmernenie, ktoré by preferovalo niektorú z metód, každé laboratórium je vo výbere autonómne. Akou metódou stanovuje LDL-C konkrétne laboratórium klinik, na výsledkovej listine nemá uvedené.

Novinky 2020. V roku 2013 bol publikovaný veľmi dobre doložený výpočet novej rovnice, ktorej názov sa ustálil, po prvotnom označení Novel method, na Martin/Hopkins, alebo Martin formula. V roku 2020 je táto rovnica odporúčaná na použitie novými európskymi guidelinemi, aj napr. poľskými národnými guidelinemi či maďarskými autoritami. V USA je doložiteľne používaná na niekoľkých pracoviskách.

V tomto roku bola publikovaná ďalšia, sofistikovaná rovnica prvej autorky Maureen Sampson, Sampsonovej rovnica, ktorá okamžite vzbudila veľké očakávania a publikačné odozvy. Obidve rovnice dávajú v porovnaní so zlatým štandardom podstatne presnejšie výsledky LDL-C než Friedewald.

Záver: a) Laboratória by mali pri výsledkoch LDL-C uvádzať metódu, ktorou bol výsledok získaný. Túto zásadnú požiadavku by mali urýchlene splniť predovšetkým laboratória kardiovaskulárnych ústavov. b) V oblasti veľmi nízkych hodnôt LDL-C, ktoré hlavne v súvislosti s liečbou PCSK9i budeme sledovať stále častejšie, a potom v oblasti vyšších hodnôt TG 2,5 – 4,5 mmol/l sú výsledky Friedewaldovej rovnice veľmi nepresné. Hodnovernejšie sú výsledky rovníc Martin a Sampson. c) Priame metódy merania LDL-C nie sú vzájomne harmonizované, to znamená, že by mali ale nemusia dávať správne hodnoty v medziach požadovaných maximálnych odchýlok. Preto by bolo vhodné ich v hraničných hodnotách konfrontovať s výsledkami výpočtom podľa Martina alebo (podľa záverov doteraz 8 publikovaných podporných štúdií, reagujúcich na publikáciu zverejnenú 26. 2. 2020) podľa Sampsonovej. Tieto výpočty môže bezproblémovo automaticky vykonávať laboratórium. V prípade záujmu aj ako bed side diagnostiku klinik. Excel tabuľky s príslušnými vzorcami umožňujúce jednoduchý výpočet sú voľne dostupné.

Práca nadväzuje na Projekt „LDL cholesterol“ podporený grantom Slovenskej kardiologickej spoločnosti 2009 – 2011.
e-mail: biostatistikakosice@gmail.com

09

The role of perivascular adipose tissue and H2S in the modulation of vascular tone of mesenteric arteries in spontaneously hypertensive rats

Úloha perivaskulárneho tukového tkaniva a H2S v modulácii cievného tonusu mezenterických artérií spontánne hypertenzných potkanov

Golas S, Čačányiová S, Berényiová A

Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Centrum experimentálnej medicíny SAV, Bratislava

Ciel: Cieľom práce bolo porovnať vplyv PVAT a endogénneho H2S na acetylcholínom (Ach) indukované vazorelaxačné odpovede mezenterickej artérie (MA) v podmienkach normotenzie a esenciálnej hypertenzie. Taktiež sme sledovali vplyv inhibície endogénnej produkcie NO na vazoaktívne odpovede vyvolané exogénnym H2S.

Súbor a metodika: Použili sa dospelé Wistar a spontánne hypertenzné (SHR) potkany, samce. U izolovanej MA s intaktným endotelom bez PVAT a s intaktným PVAT sme prostredníctvom elektromechanického snímača zmien tenzie registrovali zmeny vyvinutého izometrického napätia, pred a po predradení DL-propargylglycinu (PPG), inhibítora enzýmu produkujúceho H2S, alebo L-NAME, inhibítora NO-syntázy.

Výsledky: U SHR bola v porovnaní s Wistar potkanmi zmenšená vazorelaxačná odpoveď ciev vyvolaná Ach, či bolo PVAT prítomné alebo nie. Na druhej strane, exogénny H2S vyvolal v cievach s intaktným PVAT väčšiu vazorelaxáciu v porovnaní s Wistar potkanmi. Na rozdiel od SHR, u Wistar potkanov H2S produkovaný PVAT participoval na vazorelaxačných odpovediach vyvolaných Ach. Podobne, na rozdiel od SHR, cievy s aj bez intaktného PVAT u Wistar potkanov mali v prítomnosti L-NAME zväčšenú relaxačnú odpoveď na exogénny H2S.

Záver: Z výsledkov vyplýva, že v podmienkach esenciálnej hypertenzie k endotelovej dysfunkcii MA prispieva aj narušený vazorelaxačný účinok H2S produkovaného PVAT, ktorý sa podieľa na regulácii cievného tonusu. Exogénny H2S v prítomnosti PVAT pravdepodobne spustil kompenzačnú vazoaktívnu odpoveď na nedostatok endogénne produkovaného H2S. Na druhej strane, akútna NO deficiencia dokázala rozvinúť kompenzačné odpovede len v normotenzných podmienkach.

Zistené prospešné účinky exogénneho H2S v interakcii s PVAT môžu predstavovať kľúčový cieľ pre budúci rozvoj farmák na liečbu kardiovaskulárnych chorôb, akou je aj esenciálna hypertenzia.

Conclusion: The results indicated that the lost of vasorelaxant effect of H2S produced by PVAT contributed to the endothelial dysfunction of MA in the conditions of essential hypertension. Exogenous H2S in the presence of PVAT could probably trigger a compensatory vasoactive response to compensate insufficient endogenous H2S production. On the other hand, acute NO deficiency

was able to develop compensatory response only under normotensive conditions.

The beneficial effects exogenous H₂S in interaction with PVAT might represent a new target for the development of drugs for treatment of cardiovascular diseases such as essential hypertension.

e-mail: samuel.golas@savba.sk

10



Relationship of right ventricular pacing to diastolic dysfunction of left ventricle in patients with implanted dual-chamber pacemakers

Vzťah pravokomorovej kardiostimulácie k diastolickej dysfunkcii ľavej komory u pacientov s implantovaným dvojduťinovým kardiostimulátorom

Hanák P

NÚSCH, a. s., Bratislava

Cieľ: Cieľom výskumnej práce je určenie vzťahu pravokomorovej stimulácie ako možného kauzálného faktora diastolickej dysfunkcie ľavej komory u pacientov so 100 % pravokomorovou stimuláciou v porovnaní s pacientmi s pravokomorovou stimuláciou menšou ako 10.

Súbor a metódy: Diastolická dysfunkcia ľavej komory môže byť spôsobená viacerými už známymi faktormi. Predpokladáme, že jedným z potenciálnych dôvodov vzniku môže byť aj nepretržitá stimulácia pravej komory. Do výskumu boli zaradení konzekutívni pacienti z Arytmologickej ambulancie NÚSCH s implantovaným dvojduťinovým kardiostimulátorom po dobu minimálne jedného roka. U každého pacienta prebiehali pravidelné kontroly kardiostimulátora s exaktným určením podielu pravokomorovej stimulácie. Všetci pacienti mali dobrú systolickú funkciu LK. Pacienti boli zaradení do dvoch skupín. Prvá skupina A (n20) mala nepretržitú 100 % stimuláciu pravej komory, druhá skupina B (n10) mala 0 – 10 % (priemerne 1,68 %) pravokomorovej stimulácie. Obidve skupiny boli vyšetrené echokardiograficky s komplexným stanovením diastolickej funkcie LK. Protokol stanovenia vychádzal z platných echokardiografických odporúčaní k stanoveniu diastolickej funkcie LK z r. 2016 (e'sept., e'lat., E/e' sept., E/e' lat., TRv max., LAVi, LAV, MV E, MV A, E/A, E velocity DT, IVRT). Na preskúmanie vzájomného vzťahu sme zvolili observačný typ výskumu (observational study) typ case control study (Mann, 2003).

Výsledky: Celkovo bolo do štúdie zahrnutých 30 pacientov. V skupine A s nepretržitým 100 % RV pacingom bolo 20 pacientov (priemerný vek 67,6 rokov), v druhej skupine B s RV pacingom menším ako 10 % bolo 10 pacientov (priemerný vek 69,7 rokov). Diastolická dysfunkcia bola hodnotená echokardiograficky podľa platných odporúčaní. Rozdielnosť jednotlivých výsledkov sledovaných parametrov bola markantná v každom jednotlivom parametre skupiny A verus skupiny B: LAVi (36,6 vs. 26,6 ml/m²), e'sept. (0.0585 vs. 0.0665 m/s), e'lat. (0.077 vs. 0.093 m/s), E/e priem. (11.8795 vs. 10.264), TRv max. (2.5085 vs. 2.43 m/s). Systolická funkcia LK u oboch skupín bola dobrá (EF LK 59,65 vs. 58,6 %).

Záver: Z observačného výskumu sme zistili významný rozdiel vo výskyte diastolickej dysfunkcie LK u pacientov s nepretržitou (takmer 100 %) pravokomorovou stimuláciou, v porovnaní s pacientmi s kardiostimuláciou menšou ako 10 %. V prvej skupine sa DD vyskytla u 60 %, avšak v druhej skupine len u 20 % (OR = 0,1666). Na základe nami analyzovaného súboru je 100 % pravokomorový pacing významným rizikovým faktorom vzniku diastolickej dysfunkcie LK.

Conclusion: In our observational research, we have found a significant difference in the incidence of diastolic dysfunction of LV in patients with continuous (almost 100%) right ventricular pacing, compared to patients with less than 10% pacing. In the first group, diastolic dysfunction has occurred in 60%, while in the second group only in 20% (OR = 0.1666). Based on the set analyzed by us, 100% right ventricular pacing is a significant risk factor for the development of diastolic LV dysfunction.

e-mail: gamandan@yahoo.com

11



Role of adrenomedullin, galectin-3 and soluble ST2 in hypertensive patients at risk of heart failure

Úloha adrenomedulínu, galektínu-3 a solubilného ST2 u hypertonikov v riziku srdcového zlyhávania

Huňavý M¹, Jankajová M², Gibarti C³, Pella D⁴, Gonsorčík J⁵

¹I. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice, ²AI.

kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice, ³Oddelenie rádiológie, VÚSCH, a. s., Košice, ⁴II. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice

Ciel: Zvýšené hladiny adrenomedulínu (ADM), galektínu-3 (Gal-3) a solubilného ST2 (sST2) boli pozorované pri srdcovom zlyhavaní (SZ), ich vzťah ku koronárnej ateroskleróze a hypertrofii ľavej komory (HLK) ostáva nejasný. Cieľom práce bolo zistiť vzťah týchto biomarkerov k rozsahu koronárnej aterosklerózy a prítomnosti HLK hodnotenej pomocou multidetektorovej počítačovej tomografie (MDCT) u hypertonikov v riziku SZ. **Súbor a metodika:** Súbor pozostával zo 67 hypertonikov, indikovaných na MDCT koronarografiu, ktorí podstúpili echokardiografické vyšetrenie, odber biomarkerov, 53 pacientov malo hodnotiteľnú masu LK indexovanú na povrch tela (LVMBSA). Za významnú koronárnu stenózu sa považovala $\geq 50\%$ zúženie priemeru cievy a HLK hodnotená pomocou MDCT bola definovaná ako LVMBSA $\geq 79,2 \text{ g/m}^2$ u mužov a $\geq 63,8 \text{ g/m}^2$ u žien.

Výsledky: Hladiny Gal-3 boli signifikantne vyššie u pacientov s dokumentovanou KCHS v porovnaní s pacientmi bez KCHS ($11,09 \pm 3,71 \text{ ng/ml}$ vs. $8,71 \pm 2,55 \text{ ng/ml}$; $p = 0,024$). V multivariačnej logistickej regresnej analýze signifikantným prediktorom KCHS boli hladiny Gal-3 $\geq 8,7 \text{ ng/ml}$ (OR 3,71; 1,03 – 13,38; $p = 0,045$). Pacienti s HLK mali signifikantne vyššie hladiny sST2 než pacienti bez HLK ($20,94 \pm 6,99$ vs. $16,79 \pm 5,26 \text{ ng/ml}$; $p = 0,019$). V multivariačnej logistickej regresnej analýze prediktormi HLK na MDCT boli diabetes mellitus (OR 7,06; 1,37 – 36,40; $p = 0,020$) a sST2 (OR 1,14; 1,00 – 1,30; $p = 0,043$).

Záver: Naše výsledky poukazujú na možnú úlohu sST2 v patofyziológii HLK a galektínu-3 ako markera koronárnej aterosklerózy.

Conclusion: Our results suggest possible role of sST2 in pathophysiology of LVH and galectin-3 as a marker of coronary atherosclerotic burden.

e-mail: mikulas.hunavy@gmail.com

12



MMP-2 and MMP-9 activities in the animal model of diabetes mellitus

Aktivita MMP-2 a MMP-9 v animálnom modeli diabetes mellitus

Kollárová M¹, Chomová M², Tóthová L³, Bališ P⁴, Barančík M⁴, Radošinská J^{1,4}

¹Fyziologický ústav, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, ²Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Ústav molekulárnej

biomedicíny, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, ⁴Centrum experimentálnej medicíny SAV, Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Bratislava

Ciel: Diabetes mellitus (DM) predstavuje jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov kardio-vaskulárnych ochorení. V patogenéze DM zohráva významnú úlohu zvýšený oxidačný stres a v dôsledku hyperglykémie aj zápalové procesy, ktoré sú zodpovedné za vznik a rozvoj komplikácií DM. Matrixové metaloproteinázy (MMP) sú proteolytické enzýmy dôležité pri degradácii a remodelácii extracelulárneho matrixu (ECM) za fyziologických aj patologických podmienok. U ľudí je známych vyše 20 MMP, rozdelených do šiestich skupín. V našej práci sme sa zamerali na skupinu želatináz (MMP-2 a MMP-9). Skúmanie MMP je klinicky zaujímavé z pohľadu ich využitia ako potenciálnych biomarkerov rozvoja kardiovaskulárnych komplikácií DM, ako aj možných prediktorov účinnosti liečby. Naším cieľom bolo zistiť, ako sa mení aktivita MMP-2 a MMP-9 v animálnom modeli DM rôznej klinickej závažnosti.

Súbor a metodika: V experimente sme pracovali so vzorkami plazmy samcov potkanov 4 rôznych fenotypov: Wistar (absolútna kontrola), Zucker Lean (chudá kontrola), Zucker Diabetic Fatty s hyperglykémiou a Zucker Diabetic Fatty bez hyperglykémie. Usmrtené boli medzi 38. – 39. týždňom života a vzorky krvi boli odoberaté do skúmaviek s K3EDTA. Aktivitu MMP-2 a MMP-9 sme stanovili elektroforetickou metódou želatínovej zymografie.

Výsledky: Zucker Lean mali vyššiu aktivitu MMP-2 ($p = 0,0193$) a naopak nižšiu aktivitu MMP-9 ($p < 0,0001$) v porovnaní s hyperglykemickými Zucker Diabetic Fatty. Zucker Lean v porovnaní s Zucker Diabetic Fatty bez hyperglykémie mali tiež vyššiu aktivitu MMP-2 ($p < 0,0001$). Porovnaním Zucker Diabetic Fatty s hyperglykémiou s potkanmi rovnakého fenotypu bez hyperglykémie sme zistili signifikantne nižšie aktivity MMP-2 (0,0062) aj MMP-9 ($p < 0,0001$) v skupine bez hyperglykémie. Medzi potkanmi Wistar a Zucker Lean nebol žiaden rozdiel v aktivitách MMP-2 a MMP-9.

Záver: Naša práca komplexne monitoruje aktiváciu MMP-2 a MMP-9 v animálnom modeli DM rôznej klinickej závažnosti. Obézne potkany s genetickou záťažou DM, u ktorých sa ešte nerozvinula hyperglykémia, majú nižšiu aktivitu MMP-2 a MMP-9 v porovnaní s hyperglykemickými.

Conclusion: Our work comprehensively monitors the activation of MMP-2 and MMP-9 in the animal model of DM of various clinical severity. Obese rats with DM genetic load that have not yet developed hyperglycemia have lower MMP-2 and MMP-9 activity compared to hyperglycemic.

This research was supported by grants VEGA 2/0190/17 and VEGA 2/0160/18.

e-mail: marta.husseinova@fmed.uniba.sk



Combination ACEi (sartan) and eplerenone (MRI) in treatment of hypertensive patients with resistant arterial hypertension (RAH), changes in mineral balance and eGFR

Zmeny zloženia minerálov a eGFR, liečba kombináciou ACEi (sartan) a eplerenónu (MRI) u hypertenzív s rezistentnou arteriálnou hypertenziou (RAH)

Palinský M, Petrovičová J, Kaffanová J, Kardošincová D, Senaj J, Balážiková K

Oddelenie dlhodobých chorých, Univerzitná nemocnica sv. Michala, pracovisko Košice

Cieľ: EKS definovala rezistentnú artériovú hypertenziu (RAH) ako nekontrolovanú hypertenziu ($\geq 140/90$ mmHg) pri vyťaženej dávke trojkombinácie antihypertenzív, ktorá obsahuje diuretikum. K trojkombinácii liekov ACEi (sartan), betablokator (BB), blokátor kalciových kanálov (BKK) sa odporúča pridať spironolaktón (25 – 50 mg/deň), ak pacient netoleruje spironolaktón, potom eplerenón, amilorid alebo slučkové diuretikum. Pri uvedenej štvorkombinácii je predpoklad rozvoja hyponatrémie, hyperkaliémie a možnej redukcie glomerulárnej filtrácie (eGFR). Je len málo prác dokumentujúcich efekt kombinácie ACEi (sartan) s MRI u pacientov (pts) s RAH. Cieľom práce je dokumentovať benefity, úskalia a bezpečnosť pridania MRI k už vyťaženej liečbe RAH.

Súbor a metodika: 52 pacientov (pts) (M: 23; Ž: 29) s RAH, so zachovanou glomerulárnou filtráciou, kaliémiou pod $4,5$ mmol/l, bolo do súboru zahrnutých tak, ako boli vedení v databáze internej ambulancie v rokoch 2015 – 2020, s priemerným vekom 68 rokov (49 – 90-roční). Príčinou pridania MRI bolo netolerovanie BKK a nedosahovanie cieľových hodnôt už aplikovanou kombináciou antihypertenzív. Novo zaradených bolo 21 pts (40 %), ostatní boli už s kombináciou liečení. Pred aplikovaním MRI všetci pacienti mali aplikovaný ACEi (sartan), BB v 92 %, diuretiká v 83 %, agonisty I₂ receptorov v 69 %. Podmienkou bolo vstupné vyšetrenie sledovaných laboratórnych vyšetrení a ich kontrola pred štatistickým spracovaním údajov. Náležitá glomerulárna filtrácia bola podľa vzorca 130-vek/60 (ml/s/1,73 m^2). Na štatistické hodnotenie údajov pred liečbou a po liečbe sme použili párový t test. Následne boli porovnané výsledky novo zaradených pts s pts chronicky liečenými pomocou nepárového T testu. Za signifikantné považujeme rozdiely na hladine $p \leq 0,05$.

Výsledky: Po 33 (12 – 61) mesiacoch došlo k štatisticky významnému poklesu systolického TK zo 158 ± 22 na $148 \pm$

19 ($p = 0,007$), diastolického TK z 86 ± 13 na 82 ± 12 mmHg, ale štatisticky významný rozdiel sa nepotvrdil ($p = 0,09$). Na poklesol zo 140 ± 3 na 139 ± 4 ($p = 0,07$) mmol/l, čo je blízko hranice štatistickej významnosti, K zo $4,58 \pm 0,31$ na $4,53 \pm 0,48$ ($p = 0,47$) mmol/l a glykémia zo $7,5 \pm 3,1$ na $6,9 \pm 2,1$ ($p = 0,115$) mmol/l. Štatisticky významne stúpol kreatinín z 84 ± 25 na 89 ± 25 ($p = 0,003$) umol/l, nevýznamne stúpla urea zo $6,7 \pm 2,4$ na $6,8 \pm 2,4$ ($p = 0,5$) mmol/l a KM z 351 ± 85 na 353 ± 85 ($p = 0,81$) umol/l. Potvrdil sa štatisticky významný rozdiel v glomerulárnej filtrácii, ktorá poklesla z $1,24 \pm 0,29$ na $1,15 \pm 0,34$ ($p = 0,001$) ml/s/1,73 m², rozdiel medzi skutočnou a náležitou sa štatisticky významne znížil z $0,21 \pm 0,27$ na $0,15 \pm 0,31$ ($p = 0,049$) ml/s/1,73 m². Hbg, hepatálne testy a AMS zostali bez zmeny. eGFR významne ovplyvnil pokles eGFR u novo zaradených pts z $1,32 \pm 0,29$ na $1,2 \pm 0,35$ ($p = 0,004$) ml/s/1,73 m², oproti chronicky liečeným pts, kde pokles eGFR bol nesignifikantný z $1,2 \pm 0,29$ na $1,15 \pm 0,33$ ($p = 0,111$) ml/s/1,73 m². U novo zaradených pts poklesol rozdiel medzi skutočnou a náležitou eGFR z $0,28 \pm 0,24$ na $0,19 \pm 0,29$ ($p = 0,037$) ml/s/1,73 m², systolický TK zo 159 ± 19 na 144 ± 21 ($p = 0,012$) mmHg, diastolický TK z 89 ± 11 na 81 ± 14 ($p = 0,019$) mmHg, Na zo 140 ± 4 na 137 ± 4 ($p = 0,001$) mmol/l, stúpol kreatinín $80,2 \pm 26$ na $86,2 \pm 25$ ($p = 0,026$) umol/l. U chronicky liečených pts ostávali tieto parametre počas doby sledovania bez signifikantnej zmeny.

Záver: Kombinácia ACEi (sartan) s MRI u pts s rezistentnou arteriálnou hypertenziou so zachovalou eGFR a bežným príjmom kuchynskej soli vedie k signifikantnej redukcii tlaku krvi, k nesignifikantnému zníženiu nátría a glomerulárnej filtrácie.

Conclusion: The combination of ACEi (sartan) with MRI in pts with resistant arterial hypertension with preserved eGFR and avoid salt intake reduction leads to a significant reduction in blood pressure, and insignificant reduction of sodium and glomerular filtration.

e-mail: palinmar@post.sk



Protective effects of nanoparticle-loaded aliskiren on cardiovascular system in spontaneously hypertensive rats

Protektívny účinok na nanočastice viazaného aliskirenu v kardiovaskulárnom systéme hypertenzívnych potkanov

Pechanova O, Barta A, Torok J, Zemancikova A, Cebova M

Centrum experimentálnej medicíny SAV, Bratislava

Aim: Aliskiren, a renin inhibitor, has been shown to have cardioprotective and blood pressure (BP) lowering effects. We aimed to determine the effects of nanoparticle-loaded aliskiren on BP, nitric oxide synthase activity (NOS) and structural alterations of the heart and aorta developed due to spontaneous hypertension in rats.

Design and Methods: Twelve week-old male spontaneously hypertensive rats (SHR) were divided into the untreated group, group treated with powdered or nanoparticle-loaded aliskiren (25 mg/kg/day) and group treated with nanoparticles only for 3 weeks by gavage. BP was measured by tail-cuff plethysmography. NOS activity, eNOS and nNOS protein expressions, and collagen content were determined in both the heart and aorta. Vasoactivity of the mesenteric artery and wall thickness, inner diameter, and cross-sectional area (CSA) of the aorta were analyzed.

Results: After 3 weeks, BP was lower in both powdered and nanoparticle-loaded aliskiren groups with a more pronounced effect in the latter case. Only nanoparticle-loaded aliskiren increased the expression of nNOS along with increased NOS activity in the heart (by 30%). Moreover, nanoparticle-loaded aliskiren decreased vasoconstriction of the mesenteric artery and collagen content (by 11%), and CSA (by 25%) in the aorta compared to the powdered aliskiren group.

Conclusion: In conclusion, nanoparticle-loaded aliskiren represents a promising drug with antihypertensive and cardioprotective effects.

e-mail: olga.pechanova@savba.sk

15



The changes in erythrocyte properties in experimental model of pulmonary hypertension

Zmeny vlastností erytrocytov v experimentálnom modeli pľúcnej hypertenzie

Radošinská J^{1,2}, Jasenovc T¹, Radošinská D³, Bališ P², Trubačová S⁴, Paulis L⁴

¹Fyziologický ústav, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave,

²Centrum experimentálnej medicíny, Slovenská akadémia vied, Bratislava,

³Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, ⁴Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Cieľ: Bolo pozorované, že pľúcna hypertenzia je spojená so zhoršením deformability erytrocytov. Menej deformabilné erytrocyty ťažšie prechádzajú kapilármi mikrocirkulácie, čo môže prispievať k zhoršeniu klinického stavu pacientov.

Cieľom práce bolo skúmať, ktoré mechanizmy sú zodpovedné za zmeny v deformabilite erytrocytov a pozorovať, pri ktorom type liečby najviac profitujú erytrocyty v animálnom modeli pľúcnej hypertenzie.

Súbor a metodika: Pracovali sme so samcami potkanov kmeňa Wistar, ktoré sme rozdelili do štyroch skupín. Kontrolná (K) skupina predstavovala zdravé potkany, ktoré dostávali fyziologický roztok. Pľúcna hypertenzia bola vyvolaná monokrotalínom (MCT skupina). Potkanom boli podávané dva typy liečby – bosentan (BOS) a kombinácia lisinoprilu s amastatínom (LA skupina). Potkanom bola odobraná krv za účelom stanovenia nasledovných parametrov erytrocytov: deformabilita, stredný objem, distribučná šírka erytrocytov, osmotická rezistencia a kinetické parametre Na,K-ATPázy v erytrocytových membránach.

Výsledky: Pozorovali sme tendenciu k zníženiu deformability erytrocytov v prípade pľúcnej hypertenzie (K: 37 ± 4 % verzus MCT: 31 ± 7 %), avšak rozdiel nedosiahol štatisticky významnú hladinu ($p = 0,1$). Deformabilita bola LA skupine (37 ± 10 %), ako aj BOS skupine (41 ± 5 %) zvýšená, ale tiež bez štatistickej významnosti. Stredný objem erytrocytu a distribučná šírka erytrocytov boli signifikantne znížené v LA oproti K skupine. Podávanie lisinoprilu s amastatínom zvýšilo osmotickú rezistenciu erytrocytov v porovnaní so všetkými ostatnými experimentálnymi skupinami. Čo sa týka kinetických parametrov Na,K-ATPázy, podávanie monokrotalínu zhoršilo väzbové vlastnosti pre sodík, čo bolo kompenzované zvýšením počtu aktívnych molekúl enzýmu.

Záver: Monokrotalínom indukovaná pľúcna hypertenzia nebola sprevádzaná štatisticky významne znížením deformability erytrocytov. Ovplynené však boli kinetické parametre Na,K-ATPázy. Vlastnosti erytrocytov najviac interferovali s podávaním kombinácie lisinoprilu a amastatínu.

Conclusion: Monocrotaline-induced pulmonary hypertension was not accompanied by statistically significant decrease in erythrocyte deformability. Nevertheless, kinetic parameters of Na,K-ATPase were affected. Erythrocyte properties mostly interfered with administration of combination lisinopril + amastatin.

This research was supported by grants VEGA 1/0127/17 a VEGA 2/019/17.

e-mail: jana.radosinska@fmed.uniba.sk

16

Changes of connexin-43 due to aortocaval fistula as a model of heart failure in normotensive and hypertensive rats

Zmeny konexínu-43 vplyvom aortokaválnej fistuly, ako modelu srdcového zlyhávania, u normotenzných a hypertenzných potkanov

Sýkora M, Tribulová N, Szeiffová Bačová B

Ústav pre výskum srdca, Centrum experimentálnej medicíny, SAV, Bratislava

Cieľ: Srdcové zlyhávanie patrí k najviac rozšíreným ochoreniam srdca. Je charakteristické zníženým srdcovým výdajom v dôsledku kombinácie poškodenia kardiomyocytov a remodelácie medzibunkovej hmoty (ECM). Cieľom našej

práce bolo analyzovať zmeny expresie konexínu 43 (Cx43) a jeho fosforylovanej formy pri remodelačných zmenách spôsobených ACF, ako aj efekt kardioprotektívnych liečiv (ACEi a ARB). Hlavnou úlohou Cx43 je šírenie elektrických impulzov v srdci, a ich zmeny sa podieľajú na vzniku arytmií a dysrýtmii srdca.

Súbor a metodika: V experimente boli použité normotenzné potkany Hannover Sprague-Dawley (HSD) (n = 40) a hypertenzné potkany Cyp1a1-Ren-2 (TGR) (n = 40), ktorým bola vo veku 8 týždňov operačne vykonaná aortokaválna píšťaľa (ACF). Následne od 5. do 20. týždňa od operácie im boli podávané liečivá ACEi (Trandolapril, 6 mg/l), ARB (Losartan, 200 mg/l) p. o. v pitnej vode. Po skončení experimentu boli potkany dekapitované, jednotlivé časti srdca odvážené a zmrazené na -80 °C. Vzorky ľavej a pravej komory boli podrobené Western blot analýze Cx43, a ako marker oxidačného poškodenia boli analyzované zo séra a tkaniva látky reaktívne s kyselinou tiobarbitúrovou (TBARS).

Výsledky: Hmotnosť srdca, ľavej a pravej komory bola zvýšená vplyvom ACF, obe liečivá znižovali hmotnosti u TGR potkanov a ACEi znížil hmotnosť srdca aj u HSD. Expresia Cx43 bola signifikantne znížená vplyvom ACF v pravej aj ľavej komore a tento stav normalizoval len ACEi v skupine normotenzných HSD potkanov. Zmeny celkového Cx43 u hypertenzných TGR potkanov sme pozorovali len v pravej komore, kde ACF expresiu Cx43 znižovala a obe liečivá ju normalizovali. Expresia pCx43 bola signifikantne znížená vplyvom ACF v ľavej aj pravej komore normotenzných potkanov, ako aj u hypertenzných potkanov v pravej komore. Hypertenzia znížila expresiu pCx43 len v ľavej komore. Stav po ACF bol normalizovaný ACEi v ľavej aj pravej komore, tak u normotenzných, ako aj u hypertenzných potkanov. TBARS boli v sére zvýšené vplyvom ACF a znižovali ich obe liečivá rovnako. V ľavej komore sme zaznamenali rozdiely len u hypertenzných potkanov, kde ACF TBARS zvyšovala a obe liečivá TBARS znižovali. V pravej komore ARB znižoval TBARS u normotenzných aj hypertenzných potkanov, a u hypertenzných znižoval TBARS aj ACEi.

Záver: Naše výsledky ukazujú na rozdielnu odpoveď Cx43 a jeho funkčnej fosforylovanej formy pri tlakovom a objemovom preťažení po ACF, ako aj na rozdielne účinky liečiv. Analýzy ukázali, že na medzibunkovú komunikáciu sprostredkovanú Cx43 mal väčší vplyv ACEi. Tieto výsledky sú zaujímavé pre ďalšie skúmanie zodpovedných molekulárnych signálnych dráh bunkovej a medzibunkovej remodelácie srdca pri tlakovom aj objemovom preťažení.

Conclusion: Our results indicate a different response of Cx43 and its functional phosphorylated form under pressure and volume overload after ACF, as well as different drug effects. Analyses showed that ACEi had a greater effect on Cx43-mediated intercellular communication. These results are of interest for further investigation of the responsible molecular signaling pathways of cellular and intercellular cardiac remodeling under both pressure and volume overload.

Podporené grantmi VEGA 2/0158/19, VEGA 2/0076/16, APVV 15-0119, APVV 19-0317 a EU ITMS 26230120006.
e-mail: matus.sykora@savba.sk

17



Possible mechanism of the anti-arrhythmic effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids by reducing the production of β 1-adrenoceptor autoantibodies

Možný mechanizmus antiarytmického účinku omega-3 polynenasýtených mastných kyselín cestou zníženia tvorby auto-protilátok voči β 1-adrenergným receptorom

Szeiffova Bacova B¹, Sykora M¹, Wallukat G², Tribulova N¹

¹Ústav pre výskum srdca, CEM SAV, Bratislava, ²Berlin Cures GmbH, Berlín, Nemecko

Cieľ: Zvýšená tvorba auto-protilátok (AA) voči β 1-adrenergným receptorom (β 1-AR), je prítomná pri rôznych ochoreniach srdca, ako aj pri zvýšenej incidencii malígnych arytmií. V našich predchádzajúcich prácach sme zaznamenali normalizáciu proteínov podieľajúcich sa na vzniku arytmogénneho substrátu, zníženie incidencie komorových fibrilácií a zníženie aktivity matrix metaloproteinázy 2 (MMP-2) u experimentálnych zvierat po podaní omega-3 polynenasýtených mastných kyselín (omega-3). Antiarytmický mechanizmus omega-3 ešte nie je úplne objasnený, a preto sme si ako cieľ zvolili otestovať našu hypotézu, že omega-3 inhibujú aktivitu MMP-2, čím dochádza k zabráneniu štiepenia β 1-AR a zvýšenej tvorbe β 1-AA.

Súbor a metodika: Ako experimentálny model sme použili izolované neonatálne kardiomyocyty potkanov (4 – 8 dní staré), ktoré boli 120 minút ovplyvnené Isoprotenerolom (10 μ M), inhibítorom MMP-2 (10 μ M) a omega-3 (3. 3 μ M). Bunky boli použité na sledovanie desenzibilizácie β 1-AR, zaznamenané ako chronotropná odpoveď spontánneho bitia neonatálnych kardiomyocytov, a na detekciu proteínovej expresie β 1-AR pomocou western blot metódy.

Výsledky: Naše výsledky preukázali desenzibilizáciu β 1-AR ako odpoveď na Isoproterenol, avšak podanie inhibítora MMP-2 a/alebo omega-3 v kombinácii s Isoprotenerolom nevedlo k desenzibilizácii β 1-AR. Isoprotenerolom vyvolaná desenzibilizácia β 1-AR bola asociovaná so zníženými proteínovými hladinami β 1-AR, kým za prítomnosti inhibítora MMP-2 a/alebo omega-3 došlo k normalizácii expresie β 1-AR.

Záver: Na záver môžeme zhrnúť, že naša hypotéza bola overená, a to že prostredníctvom omega-3 dochádza k potlačeniu tvorby β 1-AA, čo môže následne utlmiť abnormálnu signalizáciu proteínov podieľajúcich sa na

vzniku arytmogénneho substrátu.

Conclusion: We can conclude that our hypothesis was verified, namely that omega-3 suppresses the production of β 1-AA, which may subsequently suppress the formation of the arrhythmogenic substrate.

VEGA 2/0158/19, 2/0002/20, and EU- ITMS 26230120006 grants.

e-mail: barbara.bacova@savba.sk

18



Long-term monitoring of heart rhythm in patients with cryptogenic stroke

Dlhodobé monitorovanie rytmu u pacientov s kryptogénnou cievnu mozgovou príhodou

Ščasná V, Branná S, Pavlík T, Petruš P, Pokšiva T, Čambál D, Ťažký V

Klinika vnútorného lekárstva, FN Trnava

Ciel: Cieľom práce bolo posúdenie dlhodobého EKG monitoringu u pacientov s kryptogénnou cievnu mozgovou príhodou.

Súbor a metodika: Prospektívne sme sledovali 48 pacientov po cievnej mozgovej príhode, ktorým bol implantovaný dlhodobý podkožný EKG monitor. Všetci pacienti zaradení do súboru museli pred implantáciou absolvovať extenzívne neurologické a kardiologické vyšetrenie, na základe ktorého bola cievna mozgová príhoda hodnotená ako kryptogénna. Cieľový ukazovateľ bol záchyt fibrilácie predsiení alebo recidíva cievnej mozgovej príhody.

Výsledky: Priemerný vek v súbore bol 51 rokov. Žien bolo 13 (27 %). Priemerná dĺžka sledovania bola 256 dní. Fibriláciu predsiení sme zachytili u 4 pacientov (8,3 %). Priemerná dĺžka do záchytu arytmiu od implantácie dlhodobého záznamníka bola 48 dní. Recidíva cievnej mozgovej príhody nenastala ani u jedného pacienta. U jedného pacienta sme zachytili symptomatickú 12 sekúnd trvajúcu asystolickeú pauzu s následnou implantáciou trvalého kardiostimulátora.

Záver: Dlhodobý EKG monitoring viedol k odhaleniu asymptomatických paroxysmov fibrilácie predsiení v populácii pacientov s kryptogénnou cievnu mozgovou príhodou. Dĺžka monitorovania by mala trvať viac ako 30 dní.

Conclusion: Longterm monitoring of heart rhythm revealed asymptomatic episodes of atrial fibrillation in patients with

cryptogenic stroke. Length of monitoring should be longer than one month.

e-mail: danocambal@gmail.com

19



Modulation of sympatoadrenergic contractions by perivascular adipose tissue in mesenteric arteries of obese rats

Modulácia sympatoadrenergických kontrakcií perivaskulárnym tukovým tkanivom v mezenterických artériách u obéznych potkanov

Török J¹, Zemančíková A¹, Bališ P¹, Valovič P¹, Chomová M²

¹Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Centrum experimentálnej medicíny SAV, Bratislava, ²Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LF UK, Bratislava

Ciel: Obezita je spojená so zvýšenou aktivitou sympatikového nervového systému, čo môže byť jeden z dôležitých faktorov prispievajúcich k zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku. Cieľom práce bolo hodnotiť vplyv perivaskulárneho tukového tkaniva (PVTT) na veľkosť sympatoadrenergických kontrakcií mezenterickej artérie u obéznych potkanov v porovnaní s potkanmi s nižším stupňom telesnej adipozity.

Súbor a metodika: V experimente boli použité 38-týždňové samce potkanov kmeňa Wistar, kmeňa obéznych Zucker potkanov a neobéznych (lean) Zucker potkanov. Izolovali sme hlavnú mezenterickú artériu (arteria mesenterica superior), z ktorej boli pripravené prstencové preparáty so zachovaným a s odstráneným PVTT. Merali sme izometrické kontraktilné odpovede artérií na exogénny noradrenalin a na endogénny noradrenalin uvoľnený pri elektrickej stimulácii perivaskulárnych sympatikových nervov.

Výsledky: Obézne Zucker potkany mali najvyššiu telesnú hmotnosť a množstvo retroperitoneálneho tuku, lean Zucker potkany mali tieto parametre najnižšie, kým hodnoty u Wistar potkanov boli medzi lean a obéznymi Zucker potkanmi. Obézne potkany mali významne zvýšenú citlivosť na adrenergické stimuly a vykazovali najväčšie kontraktilné odpovede mezenterickej artérie na sympatikovú nervovú stimuláciu aj na exogénny noradrenalin; tieto zosilnené kontrakcie boli v prítomnosti PVTT výrazne zmenšené. U lean Zucker a Wistar potkanov, ktoré mali v porovnaní s obéznymi Zucker potkanmi menšie

adrenergické kontrakcie, nebol zistený antikontraktilný vplyv mezenterického PVT.

Záver: Výsledky práce ukázali, že obezita u Zucker potkanov je spojená s väčšími adrenergickými kontrakciami v mezenterických artériách, ktoré sú výrazne redukované tlmivým vplyvom perivaskulárneho tuku, čo môže prispievať k zvýšenému prekrveniu v mezenterickom riečisku u týchto obéznych potkanov.

Conclusion: The results of this study demonstrated that obesity in Zucker rats is associated with increased

adrenergic contractions in mesenteric arteries, which are significantly reduced by the dampening influence of perivascular fat; this effect might contribute to higher blood flow in mesenteric vascular bed in this obese rat model.

Práca bola podporená grantmi VEGA 2/0147/18 a VEGA 1/0314/19.

e-mail: jozef.torok@savba.sk