

OTKA F48837 ZÁRÓJELENTÉS

Témavezető: Dr. Bagi Zsolt

A téma címe: A METABOLIKUS SZINDRÓMA HATÁSA A KORONÁRIA EREK VAZOMOTOR MŰKÖDÉSÉRE

A kóros mértékű elhízás gyakorisága rohamos léptékben növekszik, egyre súlyosabb népegészségügyi problémát okozva Magyarországon. A metabolikus szindróma az elhízás talaján kialakuló, kóros lipid- és szénhidrát anyagcserével jellemzett kór állapot, ami gyakran társul a magas vérnyomás és 2-es típusú diabetes mellitus betegséggel. A metabolikus szindróma nagymértékben növeli a szív-érrendszeri megbetegedések kialakulásának és halálzásának kockázatát. A metabolikus szindrómában a szív koronária erek kóros működése alakul ki, aminek természete és a háttérben álló kórélettani mechanizmusok nem kellően ismertek. Ezért az OTKA által támogatott kutatásaimban a koronária erek elernyedési (dilatációs) és összehúzódsi (konstriktós) képességének elváltozásait vizsgáltam metabolikus szindrómában szenvedő betegekben és a metabolikus szindróma állatkísérletes modelljeiben. Kutatásaim során nyert eredmények segítségével lehetőség nyílt a metabolikus szindrómában kialakuló kóros koronária érműködés megelőzését, valamint annak helyreállítását célzó terápiás eljárások kidolgozására.

Az OTKA által támogatott kutatás főbb eredményei:

- 1.) Metabolikus szindróma állatkísérletes modelljében (magas zsírtartalmú diétán tartott állatok) azt találtuk, hogy az koronária és vázizom erekben csökken a nitrogén monoxid-közvetítette dilatáció mértéke, aminek háttérében emelkedett xantin-oxidáz eredeű szuperoxid anion termelés áll (Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;291(5):H2107-15).
- 2.) A magas zsírtartalmú diétán tartott patkányok koronária arteriolák simaizmánának nitrogén monoxid iránti érzékenysége ugyanakkor fokozódik, aminek a háttérében az érfali simaizon megnövekedett guanilát cikláz enzim aktivitása állhat (Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008,294(6):H2558-64.).
- 3.) A metabolikus szindrómában szenvedő, elhízott és magasvérnyomásos betegekből származó koronaria erekben ugyancsak kimutattuk, hogy fokozódik azok simaizom-függő dilatációs képessége, aminek háttérében a fokozott nitrogén monoxid érzékenység állhat (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(11):2348-54.).
- 4.) A metabolikus szindróma genetikai állatmodelljében (leptin gén receptor hiányos, ún. db/db egér) azt találtuk, hogy a mikroerekben fokozódik a reaktív oxigén szabadgyök származék, hidrogén peroxid képződése, ami közvetlenül a ciklooxigenáz-2 enzim aktivációjához és következményes fokozott prostaglandin termeléshez vezet (Am J Physiol Heart Circ Physiol. 292(1):H649-56. 2007).
- 5.) Metabolikus szindrómához gyakran társuló diabetes mellitusban szenvedő betegekben is sikerült igazolni a koronária érfali ciklooxigenáz-2 fokozott expresszióját, aminek

fontos szerepet tulajdonítottunk a koronária erek dilatációs képességének fenntartásában (Circulation Research 99(5):e12-17.2006).

Következtetések:

A kutatásokban során humán anyagon és állatkísérletes megfigyeléseink során kapott eredmények felvetették, hogy metabolikus szindrómában károsodik a koronária erek működése, azonban ezzel párhuzamosan olyan érfalban lokalizálódó mechanizmusok aktiválódnak, melyeknek fontos szerepe lehet a koronária erek elernyedési képességének fenntartásában. Ezen ún. adaptív mechanizmusok gyógyszeres gátlása, mint például a szelektív cikloxigenáz-2 gátló alkalmazása esetén, károsíthatja a koronária erek tágulási képességét, ami további kardiovaszkuláris rizikó fokozódást jelent ebben a betegcsoportban. Kiemelkedőnek tartom, hogy saját és más irodalmi eredmények következményeként a nemzetközi és hazai szakmai ajánlásokban a szelektív cikloxigenáz-2 gátló alkalmazása esetén fokozott óvatosságot írnak elő kardiovaszkuláris rizikó fokozódás, többek között a metabolikus szindróma fennállása esetén.