

ÖSSZEFOGLALÁS

A metabolikus szindróma egy kardiovaszularis rizikófaktorokat, metabolikus változásokat magába foglaló komplex eltérés, amely jelentősen megnöveli a szívelégtelenség, és az ischaemias szívbetegség kialakulásának kockázatát. Az obezitás és a hozzá kapcsolódó metabolikus diszfunkció a metabolikus szindróma előfordulásában vezető tünet. A kardiovaszularis halálozás előfordulása a jelenlévő rizikófaktorok számával arányosan növekszik. Úgy tűnik, hogy a túlsúly a kardiovaszularis funkcióra hátrányos hatással van, de a koronária mikroerek vazomotor regulációjára gyakorolt átfogó hatása még nem pontosan tisztázott. Metabolikus szindrómában a koronaria mikroerek vazomotor funkciójának károsodása alakulhat ki, amely a miokardialis diszfunkció kialakulását eredményezheti.

A disszertációban az obezitás hatását vizsgáltuk a vazomotor funkcióra a nagy arteriákban, és a koronária arteriolákban. Azt találtuk, hogy az túlsúlyos betegek arteria brachialisában a flow-mediálta, és a nitroglicerin-indukálta dilatáció, valamint a body-mass index (BMI) között pozitív korreláció mutatható ki. Diéta indukálta obes állatmodell segítségével bebizonyítottuk, hogy a solubilis guanilat cikláz (sGC) aktivitásának fokozódása következtében megnövekszik a vascularis simaizom sejtek érzékenysége nitrogén-oxidra, ami a koronária arteriolák vasodilatációjának növekedését eredményezheti. A túlsúlyos egyedek arteriái adaptálódnak a hemodinamikai változásokhoz up-regulációs sejtmechanizmusokon keresztül. A mechanizmus pontos megismerése hozzájárulhat a vascularis adaptáció jobb megértéséhez, bepillantást adhat a patológiai események sorozatába obesitas esetén. Ezen hatások terápiás célra történő felhasználásával csökkenhet a morbiditás, és mortalitás metabolikus szindrómában szenvedő betegek körében, mely jelenleg még nagy kihívást jelent.

A munkám során célul tűztük ki, megvizsgálni az obezitás hatását a humán arteria brachialis endothelium dependens, és –independens vasodilatációjára.

Valamint megvizsgálni az obezitás hatását állatmodellben a koronária arteriolák vazomotor funkciójára, a vascularis adaptáció és a folyamatban részt vevő sejtszintű mechanizmusok feltérképezése.

A metabolikus szindrómában a nagyerek atherosclerosisra még a szervi tünetek megjelenése előtt felismerhető. Az atherosclerosis korai fázisában az endothel diszfunkció már kimutatható, mielőtt az érfal strukturális elváltozásai kialakulnának. A koronaria mikroerek működésének károsodása a szív szöveti keringésének megváltozásához vezet, ami aztán ischaemias szívkárosodás formájában nyilvánulhat meg.

Humán vizsgálatok során a nagy arteriák (arteria brachialis) endothel funkcióját a végtag 5 percig tartó leszorítása utáni felengedés hatására kialakuló érátmérő változásával vizsgáltuk, mely az áramlásfüggő, endothel-dependens dilatációval áll kapcsolatban. Vizsgálatunkban az arteria brachialisban mérhető flow-mediálta vazodilatáció (FMD) és a nitroglicerinnel indukált vazodilatáció szignifikánsan magasabb volt az obes betegek csoportjában (BMI>30), mint a sovány betegek esetében (BMI<25). A BMI és az FMD, valamint a BMI és a nitroglicerinnel indukált dilatáció között is pozitív korrelációt találtunk.

Állatkísérletekből ismert, hogy az elhízás szintén az endothelfüggő érválasz károsodásához vezethet. Az endothel függő dilatációt acetilkolin (ACh) segítségével vizsgáltuk kövér és sovány patkányok koronaria arterioláin. Az ACh kiváltotta érválaszokat az endotheliális NO szintáz (eNOS) gátló N-nitro-L-arginin-metilészter (L-NAME) 30 perces inkubációját követően is megvizsgáltuk. Ezt követően az arteriolák ACh-ra adott érválaszát szolubilis guanilát cikláz (sGC) gátló oxadiazolo-quinoxaline (ODQ) 30 perces inkubációját követően is megmértük mindkét csoportban. NO donorként a sodium nitroprusszid-ot (SNP) használtuk, és az endothel-independens dilatáció tekintetében vizsgáltuk az SNP dóziszfüggő hatásait. A NO donor, SNP hatására kialakuló érválaszokat a szolubilis guanilát cikláz (sGC)-gátló oxadiazolo-quinoxaline (ODQ) 30 perces inkubációját követően is megmértük. Az sGC aktivitást meghatároztuk mind a sovány, mind az elhízott állatok koronaria arterioláiban a cGMP szint meghatározásával immunkémiai módszerekkel kiindulási állapotban, és nitrogén donor, SNP jelenlétében, valamint megmértük carotis arterián is ELISA módszert alkalmazva. Western immunoblott technikával megmértük az eNOS és cGMP fehérje szinteket.

Eredményeinket tekintve ACh hatására fellépő, endothel-dependens dilatáció szempontjából a sovány és kövér patkányokból nyert erek válaszában nem volt szignifikáns különbség. A NO szintézis L-NAME-al történő gátlása csak a sovány állatokból nyert koronaria arteriolákban csökkentette az ACh-kiváltotta dilatációt, a kövér patkányok koronaria arterioláiban bekövetkezett dilatációra azonban ez nem volt hatással. Az ACh válasz arra enged következtetni, hogy a károsodott NO szintézis ellenére a kövér patkányok

arterioláinak ACh által kiváltott dilatációja megtartott marad, aminek a háttérben eddig nem ismert kompenzatorikus mechanizmusok aktiválódása állhat. A NO donor, a natrium nitroprusszid (SNP) hatására kialakuló endothelium-independens dilatáció a kövér patkányokban szignifikánsan nagyobb volt, a kontroll csoport arterioláinak érválaszával összehasonlítva. Ez azt sugallja, hogy a túlsúlyos patkányok koronária mikroereiben az arterioláris simaizom NO érzékenysége fokozódik. A cGMP analóg 8-bromo-cGMP által kiváltott dilatáció nagysága nem különbözött a két csoport állataiból izolált erek válaszaiban, a 8-bromo-cGMP ugyanolyan mértékű dilatációt eredményezett mindkét csoportban. A fokozott NO érzékenység háttérben tehát a cGMP fokozott termelődése állhat. Ezt erősítette meg az az eredmény, miszerint a solubilis guaniláz cikláz (sGC) gátló, oxadiazolo-quinoxalin (ODQ) jelenlétében a SNP kiváltotta vazodilatáció, a sovány és túlsúlyos patkányok ereiben nem különbözött egymástól, vagyis a sGC gátlása a NO donor kiváltotta dilatációt ugyanolyan szintre csökkentette. Tehát eltűnt a két csoport között gátlószer nélkül meglévő különbség. Immunkémiai módszerekkel a kövér állatok natív koronária arterioláiban a SNP stimulálta cGMP szint szignifikánsan magasabb volt a sovány állatokhoz képest. A cGMP szintet meghatároztuk carotis arteriákban ELISA módszerrel is, melynek során az előzőhöz hasonló eredményre jutottunk. Alapállapotban a cGMP szint csaknem azonos volt a két csoportban, majd a NO-donor SNP-t hozzáadva a cGMP szint mindkét csoportban emelkedett, de a kövéreknél nagyobb mértékben. Feltételezhető, hogy a fokozott cGMP termelés háttérben a solubilis guanilát cikláz (sGC) megnövekedett expressziója állhat, ezért megvizsgáltuk az eNOS protein expresszióját, és a sGC β 1 alegységének protein szintjét Western immunoblott technikával. A vizsgálat során azonban nem találtunk különbséget egyik esetben sem a két vizsgált csoport vonatkozásában. Tehát ez azt a következtetést támasztja alá, hogy a fokozott cGMP termelődést, és ennek következtében a fokozott dilatációt a solubilis guanilát cikláz aktivitásának, és nem a termelődésének a fokozódása eredményezi.

Az endoteliális NO szintézis hiányában a sGC aktivitása kompenzatorikusan fokozódik. A megnövekedett sGC aktivitás háttérben álló mechanizmusok jelenleg még nem teljesen tisztázottak. A kísérletek alapján arra lehet következtetni, hogy az elhízás eddig ismeretlen adaptációs vascularis mechanizmusokat aktivál a koronaria mikroerek falában, aminek hatására a károsodott dilatáció kompenzálódása következik be. Ezáltal képes biztosítani a megfelelő myocardialis szöveti perfúziót. Elképzelhető, hogy metabolikus szindrómában a megnövekedett oxidatív stressz nem csupán az endothelium működését

befolyásolja, de hatással lehet az érfal simaizom mediálta vazoregulációs mechanizmusaira is. Ezáltal fokozhatja a sGC aktivitását, ami a koronária arteriolák adaptációs folyamatait aktiválja.

Összefoglalva elmondható, hogy a humán vizsgálatainkban igazoltuk, hogy obese hypertonias betegek flow-, és nitrát-mediálta válasza szignifikánsan jobb, mint a sovány hypertonias betegek válasza.

A 10 hetes magas zsírtartalmú diétán tartott patkányokban az obezitás nem befolyásolta az Ach kiváltotta vazodilatációt, de szignifikánsan csökkentette az L-NAME gátló hatását.

Az ODQ alkalmazása során nem észleltünk különbséget a sovány, és obese csoport között az Acp által kiváltott vazodilatációban, de az obese állatokban szignifikánsan erősebb volt az SNP válasz.

A 8-bromo-cGMP dózisfüggő vazodilatációt mutatott mind a kövér, mind a sovány csoportban, a két csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget.

Immunkémiai módszerekkel, és EISA-val is igazolni tudtuk mind a coronaria arteriolákban, mind carotis arterián, hogy az SNP szignifikánsan növeli a cGMP szintet. A növekedés mértéke obese állatokban szignifikánsan magasabb volt. A cGMP szint növekedés mögött nem találtunk eNOS vagy sGC fehérje szint változásokat.

Eredményeink alapján valószínűsíthető, hogy a sGC megnövekedett NO érzékenysége miatt fokozódik a simaizom cGMP szintje.

Mindezek alapján megállapítható, hogy az elhízás során a koronária mikroerek NO szintézise károsodik, azonban a sGC aktivitásának fokozódásával az arterioláris simaizom NO érzékenysége is fokozódik. A metabolikus szindrómában ezek a folyamatok jelentős szerepet játszhatnak a koronária mikrokeringés fenntartásában.