

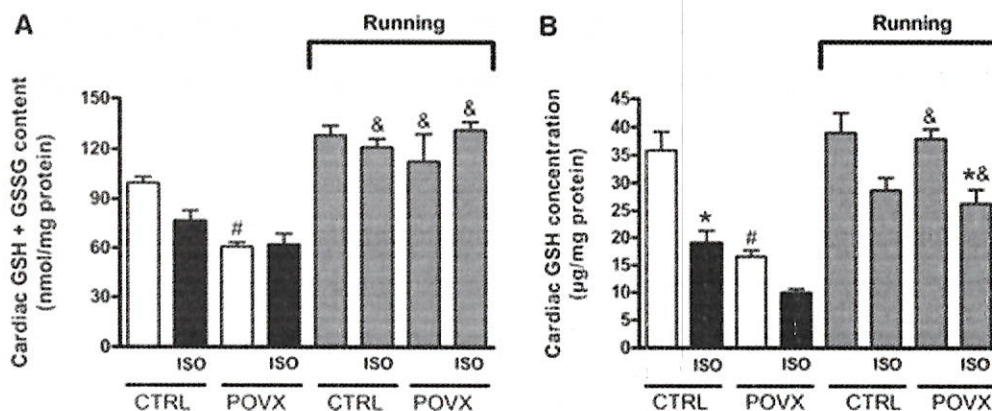
Válasz: Prof. Dr. Szokodi István „Az ösztrogén hormon, a hem-oxigenáz enzimrendszer és az életmódbeli tényezők prevenciós szerepe a kardiovaszkuláris rendszert érintő folyamatokban” című MTA disszertáció bírálatára

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Dr. Szokodi István Professzor Úrnak, hogy elvállalta MTA disszertációm bírálatát. Köszönöm hasznos észrevételeit, kérdéseit, amelyekre adott válaszaimat a következőkben foglalom össze:

A 8. a ábrán feltüntetett értékek artériás középnyomás értékek. A 9. és 18. ábrán bemutatott vizsgálati módszerben a szívet *ex vivo* Langendorff szerint perfundáltuk és a coronária átfolyás térfogatát határoztuk meg. A cervicalis diszlokációt követően a szíveket haladéktalanul kipreparáltuk (a perfúzióig eltelt idő átlagosan 2 perc) és Langendorff perfúziós rendszerre helyeztük, majd az aortán keresztül 70 Hgmm állandó nyomáson, 37 °C -on perfundáltuk. A perfúziós közeg Krebs-Henseleit puffer volt. A 15 perces stabilizációs időszakot követően a szív-perfúzió AVP-re adott változását mértük és eredményként a bázisértékhez viszonyított maximális százalékos változást határoztuk meg.

A miokardiális frakcionált áramlási tartalékot (FFR_{myo}) a felfűjt/leeresztett ballontól disztálisan az egyes IP-fázisokban, valamint a reperfúzió kezdetén és végén mértük. Az FFR_{myo} egy kalkulált érték az $FFR_{myo} = (P_d - P_v) / (P_a - P_v)$ szerint. A frakcionált kollaterális áramlási tartalékot (FFR_{coll}) a felfűjt ballontól disztálisan az IP minden egyes fázisa során, és a rövid (60 s) LAD elzárása alatt mértük. Az FFR_{coll}-t a következő képlet szerint határoztuk meg: $FFR_{coll} = \text{mikrovaszkuláris erek } (P_w - P_v) / \text{normális maximum szívizom véráramlás } (P_a - P_v)$, ahol P_w a disztális coronária nyomás a koszorúér-elzáródás során (Posa, Pavo et al. 2010).

A 34 b ábra rosszul került be a disszertációba, szerkesztési hibából adódóan így az „a” szignifikancia jel az nem létezik. A helyes ábra a következő (Szabo, Borzsei et al. 2019):



A 15. ábrán a jelölések nem helyesek, a fekete oszlopok a kontroll csoportokat jelzik és a csíkos oszlopok pedig az SnPP-vel előkezelt csoportokat.

A Professzor Úr feltett kérdéseire az alábbiakban válaszolok:

1. Diszkrepancia mutatkozik egyes esetekben az eredmények leírása és az ábrákon látható adatok között. Kérem, tisztázza a kérdéseket!

Valóban túl általánosan fogalmaztam a hím állatokat érintő vérnyomás-emelkedés és aorta gyűrű kontrakciót érintő változások tekintetében. Noha ezen változások numerikusan minden esetben a leírt irányba változtak, de nem minden körülmények között és dózisban érték el a változások a statisztikai szignifikancia szintjét, feltehetően a korlátozott esetszám miatt. Ezt a dolgotban pontosabban kellett volna megfogalmaznom.

2. Mivel magyarázható, hogy a HO-gátlás azonos nemű egyedekben eltérően befolyásolta az AVP-re adott egyes biológiai válaszokat? A nőstényekben mért magasabb szöveti HO expresszióval/aktivitással összhangban, az AVP-indukálta vérnyomás emelkedés (8b. ábra), valamint az aorta gyűrűk konstriktója (10. ábra) kifejezettebb volt a hímekben tapasztaltakhoz képest. Ezzel szemben, az izolált szívpreparátumon vizsgált szívperfúzió csökkenést (9b. ábra) minimálisan befolyásolta a HO-gátlás nőstényeken, míg kifejezett válaszok voltak detektálhatóak hím egyedeken?

A disszertációban nem taglalt, ámbar általam publikált eredmények alapján elmondható, hogy az intakt, valamint estrofem és szelektív ösztrogén receptor modulátor (SERM) raloxifennel kezelt nőstény egyedek aortájában, szív bal kamrájában alapvetően magas HO aktivitásokat és expresszókat lehet detektálni. Hím, valamint ovariektómizált (OVX) egyedekben, ezen enzimek aktivitása és expressziója szignifikánsan alacsonyabb, mint intakt

nőstényekben. Ezzel összhangban a bazális vérnyomás értékek, aorta kontrakció értékek magasabbnak bizonyultak a hím valamint OVX egyedekben intakt és estrofem, vagy raloxifennel kezelt egyedekhez viszonyítva. Ezen vizsgálatok alapján illetve farmakológiai ovariectomián átesett és idős nőstény patkányokat érintő vizsgálatok tükrében egyértelműnek látszik a HO/NOS rendszer estrogen általi up-regulációja. Azt a megfigyelést, hogy SnPP kezelés a nőstény csoportok kardiovaszkuláris rendszerében lényegesen nagyobb mértékű súlyosbodást tudott kiváltani, ezzel a kiindulási állapottal magyarázom. A hímek és az ovariectomizált nőstény csoportok esetében ezek alapján már eleve „terhelt” a kiindulási állapot, ami már csak kis mértékben volt súlyosbítható. Továbbiakban megállapítottam, hogy AVP szint tekintetében is különbségek vannak nemek között szív bal kamra szövetet vizsgálva. A hímekben magasabb AVP szintet mértem. A nemek közötti hormonális eltérések jelentős hatással vannak a különböző szövetek és receptorok működésére. Az ösztrogén hiánya például növelheti a vaszkuláris érzékenységet az AVP-re, ami a vérnyomás emelkedését és az aorta gyűrűk kifejezettebb kontrakcióját eredményezheti. Hímeknél az androgén hatások eltérő fiziológiai válaszokat indukálhatnak. Azt is meg kell említeni, hogy kardiális tekintetben egy *ex vivo* és egy *in vivo* vizsgálati rendszer eltérései is okozhatják a diszkrepanciát. A nőstények és hímek közötti különbségek a receptorok kifejeződésében és aktivitásában is jelentkezhetnek. A HO gátlás különböző módon befolyásolhatja az AVP receptorok aktivitását és a downstream szignáltranszdukciós mechanizmusokat, amelyek a nemek között szintén eltérő válaszokat eredményezhetnek.

3. A 4. kísérleti elrendezés során, a magas triglicerid tartalmú diéta, illetve az ovariectómia metabolizmusra gyakorolt hatásai mennyiben hasonlítanak? A magas triglicerid tartalmú diéta, illetve az ovariectómia potenciális negatív hatásai mennyiben tekinthetőek additívnak? A futás miként befolyásolta az egyes csoportok egyedeinek metabolikus paramétereit, testtömegét, illetve testösszetételét?

A kérdésben szereplő tényezők, mint a magas triglicerid tartalmú diéta, az ovariectómia és a futás részben különbözően hat a metabolizmusra. Ezeket az eredményeket publikáltam, de nem részei a disszertációnak. A várakozásoknak megfelelően az edzés és az etetési időszak kezdetén az OVX patkányok mutatták a legnagyobb testsúlyt. A 12 hetes kezelési időszak után az kontroll OVX patkányok súlya tovább nőtt, míg a kalóriamegvonás önmagában (14%, $P < 0,05$) vagy a testmozgással kombinálva (28%, $P < 0,05$) súlycsökkenést eredményezett. A 12 hetes kezelési időszak után OGTT-vel meghatározott glükózérzékenység mind az áloperált (SO), mind az OVX patkányok esetében csökkenést mutatott. Az adatok azt mutatják, hogy a

kalóriamegvonással (CR) társított testmozgás javította a leghatékonyabban a glükózérzékenységet (az SO patkányoknál 60 perc alatt 28%, $P<0,05$; az OVX patkányoknál 60 perc alatt 35%, $P<0,05$). A 12 hetes kezelési időszak végén végzett szérum inzulin mérések az OVX patkányoknál az SO CTRL alcsoporthoz képest megnövekedett inzulinszintet mutattak. A HT (magas triglicerid tartalmú diéta) önmagában szignifikánsan megnövelte az inzulinszintet az áloperált csoportban (67%, $P<0,05$). A kalóriamegvonás csökkentette az inzulinszintet mind az OVX, mind az áloperált csoportban (59%, $P<0,05$). Az inzulinszint legerősebb csökkenése a glükózérzékenység kifejezett növekedésével párhuzamosan a kalóriamegvonásban és a futásban részt vevő áloperált és OVX állatoknál volt megfigyelhető. A 12 hetes mozgás (R) azonban további jelentősebb csökkenést okozott (az SO CR R patkányoknál 76%, $P<0,05$; az OVX CR R patkányoknál 40%, $P<0,05$). A legmagasabb TG-szinteket mind az SO (42%, $P<0,05$), mind az OVX patkányoknál (45%, $P<0,05$) a HT-táplálékkal etetett patkányoknál figyeltük meg, és szignifikánsan magasabbak voltak az SO CTRL alcsoporthoz képest. A 12 hetes testmozgás és a CR együttes hatása azonban csak az OVX állatokban csökkentette a triglicerid szinteket (33%, $P<0,05$), és a testmozgás-edzés önmagában is hatékony volt az OVX HT alcsoportban (44%, $P<0,05$). Az SO állatokhoz képest az ösztrogénmegvonás szignifikáns leptinszint-emelkedést okozott. A 12 hetes testmozgással kombinált CR hasonlóan csökkentette a leptinértékeket mind az SO, mind az OVX patkányok esetében (28%, $P<0,05$). A testmozgás-edzés csak az OVX HT alcsoportban volt hatékony (26%, $P<0,05$). A 12 hetes HT-diéta után a jelen vizsgálatban szereplő OVX-patkányoknál a metabolikus szindróma egyes tünetei jelentkeztek. A nem futó OVX patkányok szignifikánsan magasabb végső testsúlyt, valamint emelkedett AST, ALT, triglicerid és leptinszintet mutattak. Ezeket a hatásokat részben testmozgással vagy kalóriamegvonással, de leghatékonyabban a kettő kombinációjával lehetett megelőzni. Ez azt jelzi, hogy a súlygyarapodás megelőzése nemcsak a testmozgás-edzés, hanem az ösztradiol ellenőrzése alatt álló anyagcsere-változások eredménye is lehet. Ez arra is utal, hogy a testmozgás-edzésnek nagy hatása van a testzsírfelhalmozódás csökkentésére az ösztrogénszint csökkenését követően. Összefoglalva, a vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a kalóriamegvonást és a testmozgást magában foglaló kombinált terápia pozitív hatást gyakorolhat a lipidanyagcserével kapcsolatos paraméterekre OVX patkányokban. Következtetésünk szerint adataink bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy a CR fizikai aktivitással kombinálva igen hatékony stratégia lehet a magas kalória tartalmú étrend által kiváltott metabolikus szindróma kialakulásának megelőzésére. A magas triglicerid tartalmú diéta a lipid anyagcserére gyakorolt negatív hatásával és az inzulinrezisztencia kialakulásával jellemezhető. A túlzott zsírbevitel hatására

fokozódik a vér triglicerid szintje, ami hozzájárulhat a zsírszövetek felhalmozódásához és a metabolikus szindróma kialakulásához. Az ovariectomia, vagyis a petefészek eltávolítása hormonális változásokat eredményez, amelyek befolyásolják a lipid anyagcserét és az energiafelhasználást (Posa, Szabo et al. 2015).

4. Az “Anyagok és módszerek” 6. alfejezete szerint az ISO-indukálta szívkárosodást TTC festéssel igazolták (34. oldal), azonban az “Eredmények” megfelelő alfejezetében nem szerepelnek ezen eredmények. Miként alakult az infarktus mérete az egyes csoportokban? Észleltek különbséget a mortalitásban a csoportok között? Az önkéntesen végzett futás miként befolyásolta az ISO-indukálta bal kamrai remodellációt farmakológiai ovariectomia esetén?

Az ISO-indukálta szívkárosodás medelleinkben sokszoros problémákba ütköztünk az irodalomban szereplő ISO dózisok miatt. Mire a megfelelő dózist megtaláltuk nagyon magas volt az állathullás. 0,1 mg/kg dózist alkalmazva már nem volt állathullás. Farmakológiai ovariectomián átesett állatoknál is hasonló eredményeket tapasztaltunk, mint ovariectomizált állatok esetében remodelling tekintetében. Ezen vizsgálatokból azonban kis elemszámot (n=4) illetően statisztikai következtetéseket nem lehet levonni. Az infarktusos terület nagysága minden csoport esetében 22-24% között mozgott, a csoportok között nem volt szignifikáns különbség. Ezt az eredményt a dolgozatban is le kellett volna írnom.

5. Az “Anyagok és módszerek” fejezet szerint a 7. kísérleti elrendezés során echokardiográfiás vizsgálatokat végeztek az idős futó, illetve nem futó állatokon (35. oldal). Ezen eredményekre a “Diskusszió” (107. oldal) és a “Következtetések” fejezetben (120. oldal) is hivatkozik a Jelölt, ugyanakkor az “Eredmények” 7. alfejezetében nem találtam nyomát a konkrét adatoknak. A vizsgált gének expressziója (Comt, Ogn, Pcp4, Esm1 gének) mutatott korrelációt a szívek strukturális és funkcionális paramétereivel, illetve a kialakult infarktus méretével?

A Professzor Úr kérdését köszönöm. A részletes echocardiográfiai paramétereket publikáltuk és a csoportokat összevetettük. Egyes legfontosabb paraméterekben, így például az ejekciós frakció vonatkozásában a futás szignifikánsan javította a kardiális státust. Az adatokat az alábbi táblázat szemlélteti (Borzsei, Priksz et al. 2021). A génexpressziók és az echocardiographia között nem volt módomban korrelációt elemezni, mivel a két méréscsoportot nem végeztem el azonos egyedekben. Az echokardiográfiás vizsgálatokat követően ugyanis a

szívek Langendorff perfúziós oszlopra kerültek. A festési eljárások után így már nem volt lehetőség a biokémiai vizsgálatokra. Ezért a biokémiai/genetikai vizsgálatokat más egyedekből származó mintákon végeztük el. Professzor úr kérdése azonban érdekes útmutatóként szolgál további vizsgálataimhoz.

Table 2. Echocardiographic outcomes

	Aging Male		Aging Female		vs. aging male	Aging Male Running		vs. aging male	Aging Female Running		vs. aging female	vs. aging male R
	mean	mean $\pm$ SE	mean	mean $\pm$ SE		mean	mean $\pm$ SE		mean	mean $\pm$ SE		
LA/Ao	0.8583	0.0514	0.8859	0.0697	ns	0.9776	0.0446	ns	0.8667	0.0602	ns	ns
RWT%	0.4331	0.0355	0.3467	0.0217	ns	0.4217	0.0228	ns	0.3792	0.0412	ns	ns
LV mass, g	0.9652	0.0546	0.6155	0.0763	##	0.9854	0.0621	ns	0.5744	0.0248	ns	###
EF (%)	76.3333	1.2019	75.8333	1.4926	ns	84.3333	0.4944	***	80.5000	0.2236	*	###
%FS	40.0000	1.0000	40.1667	1.3520	ns	48.6667	0.6667	***	44.0000	0.4472	*	###
MV E, m/s	0.5917	0.0259	0.5917	0.0138	ns	0.5983	0.0199	ns	0.6100	0.0289	ns	ns
MV A, m/s	0.4883	0.0190	0.4333	0.0217	ns	0.3400	0.0173	***	0.3400	0.0350	*	ns
MV E/A	1.1800	0.0410	1.4050	0.0992	ns	1.8050	0.1129	***	1.8583	0.2474	ns	ns
DecT, ms	64.8333	1.4240	44.5000	2.0777	####	50.8333	1.4701	***	41.6667	1.4063	ns	##
MAPSE, mm	1.8840	0.1060	1.9232	0.1272	ns	2.3668	0.1411	*	2.4280	0.0762	**	ns
LVOT V _{max} , m/s	0.8183	0.0192	0.6367	0.0311	###	0.7933	0.0332	ns	0.7583	0.0521	ns	ns
LVOT maxPG, mmHg	2.6983	0.1171	1.6367	0.1746	###	2.5300	0.2010	ns	2.3483	0.3018	ns	ns
HR, beats/min	229.8333	8.2033	246.6667	10.7072	ns	275.5000	10.8374	**	225.6667	7.8387	ns	##
Sept E', mm/s	30.5000	2.5658	30.5000	1.6882	ns	43.3333	2.7528	**	42.3333	3.9805	*	ns
Sept A', mm/s	49.6667	6.6767	44.3333	1.9607	ns	55.5000	6.7614	ns	40.3333	2.9515	ns	ns
Sept E'/A'	0.6343	0.0403	0.6894	0.0286	ns	0.8175	0.0779	ns	1.0629	0.1006	**	ns
E/e'	19.8905	1.4415	19.7083	1.1878	ns	14.1169	1.0534	**	14.7956	0.9315	**	ns
ET, ms	73.0000	2.0656	64.0000	3.1728	#	69.5000	2.7049	ns	71.3333	3.3133	ns	ns
Tei-Index	0.7977	0.0501	0.9070	0.0545	ns	0.6146	0.0460	*	0.6937	0.0509	*	ns
IVCT, ms	18.6667	1.9437	18.5000	1.3844	ns	15.3333	1.3824	ns	18.0000	2.5430	ns	ns
IVRT, ms	39.3333	1.6262	32.8333	0.9458	##	26.6667	2.0440	***	30.3333	1.8012	ns	ns
RV E/A	0.7900	0.1272	0.6167	0.0562	ns	0.7517	0.1024	ns	0.8283	0.0511	*	ns
TAPSE, mm	2.7415	0.2194	2.3223	0.1003	ns	2.8892	0.1276	ns	2.6580	0.2530	ns	ns
SV, ml	0.5592	0.0790	0.3356	0.0419	#	0.5428	0.0504	ns	0.4159	0.0339	ns	ns
CO, ml/min	127.7507	16.7011	82.4105	10.2439	#	147.9433	10.6617	ns	93.9640	8.4432	ns	##

6. A 114. oldalon a következő szerepel: “Kísérleteinkben a leukocita aktivációs MPO marker emelkedett szintje negatívan korrelált a cNOS szöveti szintjével és a mikrovaskuláris átjárhatóság mutatóival.” Az “Eredmények” 9. alfejezetében nem találhatóak meg ezzeneredmények. Kérem, mutassa be a hivatkozott korrelációs adatokat!

Az eredményeket a dolgozatban is le kellett volna írnom. A Professzor Úr kérésére bemutatom a publikációban szereplő korrelációs adaokat (Posa, Pavo et al. 2010).

	Correlation coefficient (r)	P-value	Equation
MPO with			
MPV	0.573	0.002	y=8.25+1.41x
cNOS activity	0.476	0.012	y=154-78x
FFR _{coil}	0.712	<0.001	y=0.24-0.17x
CPI	0.715	<0.001	y=0.19-0.15x
CBF	0.800	<0.001	y=79.5-23.6x
cNOS activity with			
FFR _{coil}	0.450	0.021	y=0.05+0.001x
CPI	0.438	0.025	y=0.024+0.001x
CBF	0.725	<0.001	y=46.9+0.2x

7. A klinikai gyakorlatban az ösztrogénkezelés mennyire bizonyult hatékonynak a posztmenopauzális fokozott kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében? Az ösztrogénhiányon túl, milyen alternatív mechanizmusok szerepe vethető fel a fokozott rizikó magyarázataként?

A Women's Health Initiative (WHI) randomizált klinikai vizsgálatai nem igazolták sem az ösztrogén, sem az ösztrogén és a medroxi-progeszteron-acetát (MPA) együttes alkalmazásának kedvező hatását a szív- és érrendszeri megbetegedések, a stroke, a demencia vagy más krónikus betegségek megelőzésére posztmenopauzában lévő nőknél. Korai menopauza esetén a hormonterápia (HRT) kapcsán felmerülő kockázatok mérsékeltek, miközben a fiatalabb nők számára a tünetek enyhítése jelentős életminőségbeli javulást eredményezhet. A WHI hormonterápiás vizsgálatai nem alkalmazhatók egyértelműen a 45 éves vagy annál fiatalabb korban menopauzába lépő nőkre, mivel ezeket a csoportokat nem vizsgálták. Az aktuális irányelvek szerint azonban, ha nincs ellenjavallat, a hormonterápia ajánlott a menopauza természetes kezdetéig. Az alkalmazott kezelések általában alacsonyabb dózisúak és transzdermális formában is elérhetők, ami csökkentheti a tromboembóliás események kockázatát, bár ezt klinikai vizsgálatok nem igazolták egyértelműen. A döntéshozatal során személyre szabott megközelítést kell alkalmazni, figyelembe véve a beteg egyéni preferenciáit, a tünetek súlyosságát, valamint a kardiovaszkuláris és általános egészségi állapotot. A WHI étrendi vizsgálata azt is kimutatta, hogy a csökkentett zsírtartalmú, megnövelt zöldség-, gyümölcs- és gabonafogyasztás nem csökkentette szignifikánsan az emlőrák, a vastagbélrák vagy a szív- és érrendszeri betegségek előfordulását posztmenopauzában lévő nőknél. Azonban a 20 éves követés során alacsonyabb mellrákhoz köthető halálozási arányt figyeltek meg az étrendi beavatkozást alkalmazó csoportban a hagyományos étrendet követőkhöz képest. A WHI klinikai vizsgálatoknak számos korlátja volt. Egyrészt a vizsgálatok során a leggyakrabban alkalmazott hormonkezelési formákat – ösztrogént és MPA-t – tesztelték, de más típusú hormonterápiák eltérő eredményeket hozhattak volna. Az étrendi beavatkozás sem érte el a kívánt 20%-os zsírbevitel-csökkentést, ami befolyásolhatta a kimeneteleket. Emellett nincs bizonyíték arra, hogy a hormonterápia befolyásolja a különböző szív- és érrendszeri betegségek kockázatát cukorbeteg nők esetében. A poszt hoc alcsoport-elemzések kizárása a metaanalízisből azt eredményezte, hogy a hormonterápia miokardiális infarktusra gyakorolt statisztikailag szignifikáns védőhatása kimaradt. Az ösztrogén önmagában és az ösztrogén+MPA kombináció egyaránt csökkentette az infarktus kockázatát. Tekintettel arra, hogy az ösztrogént egyedül vagy MPA-val kombinálva alkalmazó nők klinikai

jellemzői eltérhetnek, ezek az eredmények fontos klinikai jelentőséggel bírhatnak. Ugyanakkor további, nagyobb mintaszámú és megbízhatóbb kutatásokra van szükség az eredmények megerősítésére. A transzdermális hormonterápia alacsonyabb trigliceridszintekkel járt együtt, és nincs kapcsolatban a vérnyomás emelkedésével posztmenopauzában lévő, cukorbetegségben szenvedő hipertóniás nőknél. Bár az utóbbi években a HRT ismét nagyobb elfogadottságot nyert, egyes orvosok továbbra is óvatossak a cukorbetegség számára történő felírásával kapcsolatban, mivel a bizonyítékok ezen a területen még mindig korlátozottak. Ugyanakkor a HRT igazoltan javítja a glikémiás kontrollt, ami hozzájárulhat a kardiovaszkuláris biztonság fokozásához a posztmenopauzában lévő cukorbeteg nőknél. Bár az ösztrogénhiány kétségtelenül fontos szerepet játszik a posztmenopauzális nők fokozott kardiovaszkuláris kockázatában, számos alternatív mechanizmus is hozzájárulhat a rizikó növekedéséhez. Az ösztrogén csökkent szintje negatívan befolyásolhatja a vaszkuláris endotél működését. Az endothel diszfunkció, amely csökkenti az erek tágulási képességét és elősegíti a gyulladást. A posztmenopauzális nőkben fokozódó gyulladással járó folyamatok szintén hozzájárulhatnak a fokozott kardiovaszkuláris kockázathoz. Az ösztrogén csökkenésével a gyulladást elősegítő molekulák (pl. C-reaktív fehérje, IL-6) szintje emelkedhet, ami növeli a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát. A menopauza után a nők lipidprofilja is megváltozhat: az ösztrogén csökkent szintje a HDL csökkenését és az LDL növekedését eredményezheti, ami kedvezőtlen hatással van a szív- és érrendszerre. Az LDL koleszterin felhalmozódása az érfalban a plakkok kialakulásához és az atherosclerosis előrehaladásához vezethet. Az ösztrogénhiány másodlagosan hozzájárulhat a metabolikus szindróma kockázatának növekedéséhez, amely magában foglalja az inzulinrezisztenciát, a magas vérnyomást, a dyslipidémiát és a hasi elhízást – mindezek a kardiovaszkuláris betegségek fokozott kockázatát jelenthetik. Az ösztrogén csökkent szintje a szívizom funkcionális és szerkezeti plaszticitását is csökkentheti, elősegítve a szívizom hipertrófiáját és a bal kamra remodellációját, amelyek hosszú távon hozzájárulhatnak a szívelégtelenséghez és a szív- és érrendszeri betegségekhez. Az ösztrogén szerepet játszik az autonóm idegrendszer szabályozásában is, amely a szívritmus és a vaszkuláris tónus szabályozásáért felel. Az ösztrogén csökkent szintje, különösen a menopauza után, hozzájárulhat a szívritmuszavarok és a magas vérnyomás fokozódásához (Manson, Crandall et al. 2024, Risni, Khan et al. 2024).

8. A gyógyszerkibocsátó ballonokkal végzett kísérleteik eredményeit 2010-ben publikálták (Posa, Nyolczas et al. 2010). Eredményeik miként formálták ezen technika klinikai alkalmazásának utóéletét az elmúlt 15 évben?

A gyógyszerkibocsátó ballonok (DEBs) olyan innovatív eszközök, amelyek célzott gyógyszeradagolással kombinálják a ballon angioplasztikát, így minimalizálva a restenózis kockázatát. A kutatásuk célja az volt, hogy vizsgáljuk a gyógyszerkibocsátó ballonok hatékonyságát és biztonságosságát a restenózis megelőzésében, különösen a hagyományos sztentekkel szemben. A DEB technológia az évek során egyre elterjedtebbé vált a koronáriás angioplasztikák során, különösen olyan esetekben, ahol a sztentek alkalmazása nem volt optimális. A perifériás artériás betegség kezelésében a DEB technológia különösen fontos szerepet játszik, mivel a perifériás érszűkületek gyakran ismételten beszűkülnek. A gyógyszerkibocsátó ballonok alkalmazása segít megelőzni a restenózist a perifériás angioplasztika során. Az eddigi legnagyobb randomizált klinikai vizsgálatnál, amelyet az Egyesült Államokban végeztek gyógyszerrel bevont koronária ballonokkal, a paclitaxellel bevont ballonnal kezelt betegeknél alacsonyabb volt a céllezíós elégtelenség aránya, ami nagyrészt az iszkémia okozta revaszkularizáció és a célér-infarktusz alacsonyabb arányának köszönhető, a bevonat nélküli ballonnal kezelt betegekhez képest. A gyógyszerrel bevont ballonok nemzetközileg alternatív kezelési lehetőségként jelentek meg, amely a neointimális növekedés csökkentése érdekében a lokalizált gyógyszeradagolás előnyeit biztosíthatja, miközben elkerülhető a meglévő stenteken belüli további stentrétegek elhelyezése. Ezen eszközök használatát nemzetközileg engedélyezték, elsősorban kisebb randomizált vizsgálatok alapján. A paclitaxellel bevont ballonokról korábban kimutatták, hogy a ballonos angioplasztikához képest csökkentik a restenózist. Továbbá a 3 németországi helyszínen végzett ISAR-DESIRE 3 vizsgálat a paclitaxellel bevont ballonnal kezelt betegeknél (n = 137 beteg) a 10 éves követési idő alatt szignifikánsan kevesebb ismételt revaszkularizáció előfordulását mutatta ki a nem bevont ballonnal kezelt betegeknél (n = 134 beteg). Ezen ígéretes nemzetközi adatok ellenére a gyógyszerrel bevont ballonokat korábban nem engedélyezték az Egyesült Államokban történő felhasználásukat illetően. Az AGENT gyógyszerrel bevont ballonkatéter egy félkompatibilis ballonból áll, amelyet paclitaxel alacsony dózisú formációjával és a segédanyag acetil-trin-butyl-citráttal vontak be, amely lehetővé teszi a paclitaxel átvitelét az érfalba, és átlagosan 90 napig tart. A jelenlegi vizsgálatban a pácienseket randomizálták a paclitaxellel bevont ballonnal vagy bevonat nélküli ballonnal történő kezelésre sikeres angioplasztika után, 50%-nál kisebb maradék szűkület és jelentős koszorúér-szétválasztás nélkül. Az antiproliferatív terápia helyi alkalmazása nélküli angioplasztika azonban lokalizált neointimális hiperpláziához vezethet, amely koronarostenózist eredményezhet. Mindazonáltal a paclitaxellel bevont ballonnal történő kezelés a magas

kockázatú csoportban következetesen csökkentette a relatív kockázatot és számszerűen nagyobb abszolút kockázatot eredményezett az események tekintetében.

Végezetül szeretném megköszönni Prof. Dr. Szokodi Istvánnak bírálatát, elismerő szavait, támogatását.

1. Borzsei, D., D. Priksz, R. Szabo, M. Bombicz, Z. Karacsonyi, L. G. Puskas, L. Z. Feher, Z. Radak, K. Kupai, A. M. Berko, C. Varga, B. Juhasz and A. Posa (2021). "Exercise-mitigated sex-based differences in aging: from genetic alterations to heart performance." Am J Physiol Heart Circ Physiol **320**(2): H854-H866.
2. Manson, J. E., C. J. Crandall, J. E. Rossouw, R. T. Chlebowski, G. L. Anderson, M. L. Stefanick, A. K. Aragaki, J. A. Cauley, G. L. Wells, A. Z. LaCroix, C. A. Thomson, M. L. Neuhouser, L. Van Horn, C. Kooperberg, B. V. Howard, L. F. Tinker, J. Wactawski-Wende, S. A. Shumaker and R. L. Prentice (2024). "The Women's Health Initiative Randomized Trials and Clinical Practice: A Review." JAMA **331**(20): 1748-1760.
3. Posa, A., N. Pavo, R. Hemetsberger, C. Csonka, T. Csont, P. Ferdinandy, Z. Petrasi, C. Varga, I. J. Pavo, F. Laszlo, Jr., K. Huber and M. Gyongyosi (2010). "Protective effect of ischaemic preconditioning on ischaemia/reperfusion-induced microvascular obstruction determined by on-line measurements of coronary pressure and blood flow in pigs." Thromb Haemost **103**(2): 450-460.
4. Posa, A., R. Szabo, K. Kupai, A. Csonka, Z. Szalai, M. Veszeka, S. Torok, L. Daruka and C. Varga (2015). "Exercise training and calorie restriction influence the metabolic parameters in ovariectomized female rats." Oxid Med Cell Longev **2015**: 787063.
5. Risni, H. W., A. Khan, W. N. Insani, L. Wei and R. Brauer (2024). "Cardiovascular risk of hormone replacement therapy in menopausal women with diabetes: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and observational studies." Expert Opin Pharmacother **25**(15): 2089-2105.
6. Szabo, R., D. Borzsei, Z. Karacsonyi, R. Gesztelyi, K. Nemes, A. M. Berko, M. Veszeka, S. Torok, K. Kupai, C. Varga, B. Juhasz and A. Posa (2019). "Postconditioning-like effect of exercise: new paradigm in experimental menopause." Am J Physiol Heart Circ Physiol **316**(2): H400-H407.

Szeged, 2025. 02. 21.



Dr. habil. Posa Anikó

egyetemi docens