

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0228****Sclerosis multiplex - Úloha mitochondriálnej dysfunkcie v inzulínovej rezistencii**Zodpovedný riešiteľ **MUDr. doc. Richard Imrich, DrSc.**Príjemca **Biomedicínske centrum SAV - Ústav klinického a translačného výskumu****Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený**Biomedicínske centrum SAV
Lekárska fakulta UK**Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení**

AKH, Medizinische Universität Wien, Viedeň Rakúsko

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

netýka sa

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

Postup prác za posledný rok riešenia

Začiatkom roku 2020 boli ukončené analýzy vzoriek pacientov so sclerosis multiplex (SM). Analytická časť projektu prebiehala v roku 2019 a vyšetrenia pacientov boli ukončené na konci roku 2018. Z klinického hľadiska bolo celkovo do štúdie zaradených celkovo 44 probandov, z toho u 16 sa po dvojročnom sledovaní potvrdila diagnóza SM, 10 pacientov sa naopak diagnóza SM vylúčila, 14 probandov tvorilo kontrolnú skupinu, ktorá vekom pohlavím a BMI zodpovedala pacientom s SM a 4 pacienti boli vyšetrení ako „follow-up“ skupina z predchádzajúcej štúdie avšak vzhľadom k nízkemu počtu subjektov v tejto skupine (problém s nadviazaním opätovného kontaktu, ochota podstúpiť opakované vyšetrenia) nakoniec skupina follow-up nebola zaradená do celkového hodnotenia. MRI spektroskopie svalu a mozgu sa zúčastnilo 9 pacientov a 9 kontrol avšak vzhľadom k potrebnej kvalite záznamu MRI spektroskopie mozgu bolo do záverečného hodnotenia zaradených 8 pacientov s SM a 8 zodpovedajúcich zdravých dobrovoľníkov. Skupinu pacientov u ktorých sa diagnóza SM po dvoch rokoch sledovania vylúčila taktiež nebola zaradená do celkového hodnotenia vzhľadom k heterogenite diagnóz a nízkemu počtu v tejto skupine. Základne klinické a antropometrické údaje pacientov a zdravých kontrol sú uvedené v Tabuľke X.

SM Kontroly

Počet 16 14

Muži/ženy# 6/10 7/7

Vek (roky)* 30.1 ± 1.8 30.4 ± 1,8

Body mass index (kg/m²)* 22.1 ± 0.8 23.0 ± 0.7
 Podiel telesného tuku (%)* 25.6 ± 2.6 24.9 ± 2.0
 Čas od prvých príznakov (týždne, rozpätie) 18.7 ± 5.2 (1-54) -
 Počet pacientov v relapse počas vyšetrenia 12 (75%) -
 Expanded Disability Status Scale (medián, rozpätie) 1.75 (0-5.5) -
 MRI diseminácia v priestore 15 (94%) -
 MRI diseminácia v čase 11 (69%) -
 Počet pacientov s aspoň jednou aktívnou léziou 10 (63%)
 Počet aktívnych lézií (medián, rozpätie) 1 (0-7) -
 Motorické symptómy 5 -
 Senzorické symptómy 15 -
 Cerebelárne symptómy 4 -
 Vestibulárne symptómy 3 -
 Kmeňové symptómy 2 -
 Poruchy chuti 1 -
 Bolesť 1 -
 Zrakové symptómy 0 -
 Oligoklonálne pásy v likvore (medián, rozpätie) 4 (0-20)
 Počet pacientov s ľahkými reťazcami kappa v likvore 16
 Analytický plán projektu pozostával z 11 skupín vyšetrení, ktoré celkovo obsahujú viac ako 400 premenných:

1. Klinické vyšetrenie vrátane antropometrických údajov
2. Vstupné MRI vyšetrenie
3. Základné (diagnostické) vyšetrenie likvoru
4. MRI spektroskopia svalu
5. Lipidogram
6. Orálny glukózo-toleračný test (oGTT)
7. Valsalvov manéver
8. Ortostatický test
9. Endotelová dysfunkcia
10. Stroopov test
11. Panel metabolických, endokrinných a zápalových parametrov (sérum a likvor)

Rozbor výsledkov za celé obdobie riešenia vzhľadom na stanovené ciele
 Analýza metabolizmu sacharidov vo vzťahu k mitochondriálnej funkcii u pacientov s SM
 Základná hypotéza projektu vychádzala z predpokladu, že u pacientov so SM je prítomná mitochondriálna dysfunkcia v kostrovom svale, čoho dôsledkom je vznik inzulínovej rezistencie na systémovej úrovni. Prítomnosť inzulínovej rezistencie sme zistili v predchádzajúcich štúdiách a podobným mechanizmom by mohlo dochádzať k poruche mitochondriálnej funkcie v myelínových pošvách v centrálnom nervovom systéme. V týchto bunkách by potom dochádzalo k zníženej dodávke ATP pre Na/K pumpu a to vedie ku kumulácii Na⁺ spolu s Ca²⁺, k vzniku acidózy, dochádza k aktivácii proteáz a lipáz, čo vedie demyelinizácii. Preto prvým z cieľov nášho projektu bolo zistiť, či je u pacientov s SM prítomná mitochondriálna dysfunkcia v kostrovom svale.

Cieľom našej štúdie bolo analyzovať dynamické zmeny akumulácie lipidov v kostrovom svalstve, karnozínu a acylkarnitínu v pokoji a po cvičení u pacientov s MS. Porovnali sme 9 novodiagnostikovaných pacientov s SM s 9 zdravými kontrolami. Karnozín a acylkarnitín boli merané pomocou 7T 1H-MRS a porovnávané s mierami oxidačnej kapacity kostrového svalstva hodnotenými dynamickou 31P-MRS počas zotavovania sa z cvičenia. U pacientov s SM sme našli predĺženú časovú konštantu regenerácie fosfokreatínu (τPCr). Pacienti s SM tiež mali nižšie východiskové hodnoty acylkarnitínu (pred cvičením) v porovnaní s kontrolami, zatiaľ čo po cvičení nebol v hodnotách acylkarnitínu rozdiel. Pacienti s MS mali tiež vyššie hladiny fosfomonoesterov kostrového svalstva ako kontroly a porovnateľné statické a dynamické množstvo východiskovej hodnoty organického fosfátu pred a po cvičení. Naša štúdia prvýkrát opísala dynamickú metabolickú charakteristiku kostrových svalov pomocou MRS 1H a 31P u pacientov s SM. Tieto výsledky naznačujú, že mitochondriálna oxidačná kapacita by mohla byť narušená u pacientov s MS. Nižší karnozín a tendencia k zníženiu acylkarnitínu u pacientov s SM v porovnaní s kontrolami by mohli byť znakom nižšej citlivosti inzulínu v kostrovom svale, čo by mohlo naznačovať skoré známky rozvoja mitochondriálnej dysfunkcie. Rozvinutiu subklinickej inzulínovej rezistencie, ktorú

sme v minulosti popísali u pacientov s SM by mohli po nasadení liečby prispieť hlavne glukokortikoidy, ktoré sa vo forme pulznej terapie podávajú v iníciaľných štádiách po stanovení diagnózy.

Naše výsledky získané v spolupráci s AKH Viedeň po prvýkrát ukázali dynamické metabolické charakteristiky kostrového svalstva pomocou 7T 1H magnetickej spektroskopie u pacientov s novodiagnostikovanou SM. Výsledky našej štúdie naznačujú, že mitochondriálna oxidačná kapacita môže byť u týchto pacientov znížená. Nižší karnozín v kostrovom svale u SM pacientov je príčinou alebo dôsledkom vysokej potreby karnozínu v boji s neurozápalom. Tendencia k znižovaniu acylkarnitínu u pacientov môže byť spolu s vyšším fosfomonoesterom známkou predčasného bunkového starnutia. Takéto predčasné bunkové starnutie v progenitorových bunkách prispieva k zníženiu potenciálu remyelinizácie po prekonaní akútneho ataku SM. Hladiny fosfodiesterov boli porovnateľné so zdravými kontrolami, avšak negatívne korelovali s plazmatickými hladinami inzulínu nalačno. Spolu s tendenciou k zníženému AcC to môže indikovať mitochondriálnu dysfunkciu a nižšiu inzulínovú citlivosť kostrového svalstva u pacientov s SM. Naše výsledky ukázali, že pacienti s novodiagnostikovanou SM majú normálnu inzulínovú citlivosť na základe porovnateľných odpovedí inzulínu, C-peptidu počas orálneho glukózotolerančného testu a indexov inzulínovej citlivosti.

Zaujímavým výsledkom je aj zníženie celkovej antioxidačnej kapacity (Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC)) v sére pacientov s MS v porovnaní s kontrolami, avšak je otázne či antioxidačná kapacita séra reflektuje intracelulárnu resp. mitochondriálnu schopnosť kompenzovať oxidačný stres prostredníctvom tvorby reaktívnych foriem kyslíka.

Tabuľka 2. Klinická charakteristika a metabolické parametre kostrového svalu pomocou analýzy 1H a 31P MRS u vybraných SM pacientov a kontrol (AKH Viedeň). EE- výdaj energie, IMCL- množstvo tuku intramuskulárne, Pi- anorganický fosfát, PME- fosfomonoester, PDE- fosfodiester, tPCr - fosfokreatín po cvičení, Qmax- maximálna oxidačná kapacita.

SM

(n=9) K

(n=9) p

Vek (roky) 29.2±6.9 29.7±8.3 ns

EDSS 1.5 - -

Body-mass index (kg/m²) 23.0±2.3 23.0±2.7 ns

% tuku v tele (%) 23.3±12.5 25.7±8.5 ns

Svalová hmota (kg) 49.2±12.4 49.6±11.5 ns

Obvod pásu (cm) 78.7±9.5 78.1±6.1 ns

EE (kCal/24 hod) 2637±939 2615±363 ns

Acetylkarnitín (mmol.kg-1ww) 2.94±1.88 5.53±3.53 0.074

Karnozín 4.26±2.07 6.38±1.87 0.044

IMLC 0.339±0.270 0.423±0.342 0.6

Pi (mmol.l-1) statické 4.48±0.86 3.95±0.59 ns

PME (mmol.l-1) statické 1.02±0.36 0.71±0.24 0.045

PDE (mmol.l-1) statické 4.35±0.75 4.06±0.71 0.4

Metabolické koncentrácie počas cvičenia

Pi (mmol.l-1) 13.01±3.92 11.08±7.1 0.095

Parametre v zotavovacej fáze po cvičení (recovery)

tPCr (s-1) 42.7±10.8 28.2±7.7 0.005

Qmax (mM.s-1) 0.331±0.135 0.411±0.078 ns

Pi recovery (mmol.l-1) 3.62±0.78 3.38±0.62 ns

Príklad 31P-NMR spektier anorganického fosfátu (Pi) v m. gastrocnemius medialis u pacientov s MS a u kontrol.

Príklad 31P-NMR spektier karnozínu v m. gastrocnemius medialis u pacientov s SM a kontrol.

Analýza lipidového metabolizmu u pacientov s SM

Z hľadiska lipidového metabolizmu sme zistili zvýšené koncentrácie HDL-C hlavne subfrakcie malých HDL-C u mužov so sclerosis multiplex, čo znamená zvýšené riziko vzniku aterosklerózy už v skorých štádiách ochorenia. Taktiež sme zistili korelácie medzi

jednotlivými subfrakciami HDL-C a zápalovými cytokínmi, čo naznačuje vzájomnú previazanosť systémového zápalu a lipidového metabolizmu. Koncentrácie nameraných cytokínov (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17, kolónie granulocytov stimulujúci factor (G-CSF), kolónie granulocytov-makrofágov stimulujúci factor (GM-CSF), interferón- γ and TNF- α) a subfrakcií lipoproteínov boli porovnateľné medzi pacientami s SM a kontrolami. Pacienti-muži so SM, ale nie ženy-pacientky so SM, mali signifikantne vyšší celkový HDL-C a vyššie subfrakcie malých HDL-C ako zdravé kontroly rovnakého pohlavia.

Koncentrácie veľkých HDL-C subfrakcií negatívne korelovali so všetkými nameraným cytokínmi okrem IL-17 u žien-pacientiek so SM, ale nie u kontrol. Naopak, stredné subfrakcie HDL-C korelovali pozitívne so všetkými nameranými cytokínmi okrem G-CSF u žien-pacientiek so SM, ale nie u mužov-pacientov alebo kontrol. Tieto protichodné korelácie veľkých a stredných HDL-C subfrakcií so zápalovými cytokínmi naznačujú vzájomný vzťah medzi systémovým zápalom a metabolizmom lipidov pri SM. Toto môže poukazovať na pohlavné rozdiely v odpovedi HDL-C pri zápale u osôb s fyziologicky vyššími (ženy) a nižšími (muži) normálnymi hladinami HDL-C, alebo na pohlavné rozdiely v rýchlosti rozvoja pozorovaných zmien od nástupu ochorenia. Zvýšené koncentrácie malých HDL-C subfrakcií, u ktorých sa predpokladá nižší ateroprotektívny potenciál naznačujú, že mužskí pacienti s SM sú vystavení vyššiemu riziku aterosklerózy a ľahká dyslipidémia je prítomná už v skorých štádiách ochorenia pri neprítomnosti iných rizikových faktorov, ako sú znížená fyzická aktivita, či obezita.

Pozorovaný model korelácií medzi subfrakciami HDL-C a niektorými cytokínmi odráža vzájomné väzby medzi systémovým zápalom a metabolizmom lipidov v skorých štádiách ochorenia SM s nízkou zápalovou aktivitou.

Úloha inkretínov v CNS pacientov s SM

V našej štúdii sme tiež sledovali zmeny v koncentrácii inkretínov nielen na periférii (sérum) ale aj v centrálnom nervovom systéme. O inkretínoch ako glucose-dependent polypeptide (GIP) a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) je známe, že majú pleiotropný účinok nielen v regulácii metabolických funkcií predovšetkým v regulácii sekrécie inzulínu, ale dokázaný je aj ich účinok v neurogenéze, synaptickej plasticite, neurotransmisii či neuromodulácii. Naše výsledky ukazujú, že pacienti s SM majú signifikantne vyššiu koncentráciu GIP v likvore v porovnaní s pacientami, u ktorých s diagnóza SM nepotvrdila. Tieto výsledky naznačujú, že u pacientov s SM pravdepodobne dochádza k aktivácii neuroprotektívnych mechanizmov ako odpoveď na zápal a demyelinizáciu.

Prítomnosť autonómnej dysfunkcie vo vzťahu k metabolizmu v CNS

Druhým hlavným cieľom projektu bolo zistiť prítomnosť porúch autonómneho nervového systému (ANS) predovšetkým jej zložky regulujúcej kardiovaskulárny systém. U pacientov s SM sa totiž zistila prítomnosť dysautómie v rôznych doménach (ANS) a v rôznych štádiách rozvoja ochorenia. Taktiež je známa asociácia neurozápalu a neurodegenerácie s únavou a kardiovaskulárnymi komplikáciami u SM. Predpokladá sa, že parasympatiková dysregulácia má vzťah k progresii ochorenia a stavu postihnutia, a teda abyť dôsledkom ochorenia. Naopak sympatiková dysfunkcia prejavujúca sa ako zmeny vo variabilite srdcovej frekvencie či prítomnosťou ortostatickej hypotenzie viac koreluje s aktuálnym zápalovým stavom a klinickou aktivitou. Výsledky našej štúdie ukázali, že pacienti v skorých štádiách ochorenia mali vyššiu odpoveď srdcovej frekvencie na ortostázu v porovnaní s kontrolami. Zároveň mali títo pacienti výraznejší pokles vývrhového objemu srdca a nižšiu bazálnu koncentráciu noradrenalinu. Pacienti a kontroly mali pri tom porovnateľnú odpoveď tlaku na ortostázu, podiel pacientov, ktorí reagovali synkopou bol porovnateľný s kontrolami a aj odpoveď katecholamínov sa medzi skupinami nelíšia. Tieto výsledky naznačujú, že funkcia ANS je v čase diagnózy zachovaná, avšak prítomné sú náznaky zníženej kondície kardiovaskulárneho systému a/alebo zníženého sympatikového tonusu, čo je však pri dynamickej záťaži dobre kompenzované aktiváciou sympatika na úrovni myokardu s cieľom zachovania perfúzie CNS.

Obr. X. Porovnateľná tlaková odpoveď (A), zvýšená odpoveď srdcovej frekvencie (B), znížený srdcový výdaj (C) a odpoveď noradrenalinu na ortostázu u pacientov s SM v porovnaní s kontrolami.

U 8 pacientov s SM a u 8 zdravých dobrovoľníkov sme sledovali metabolické pomery v CNS pomocou protónovej magnetickej rezonančnej spektroskopie (¹H MRSI) v spolupráci s

AKH Viedeň. Podľa predpokladu sme v léziách zistili znížený pomer N-acetylaspartát (tNAA)/celkový kreatín (tCr) a zvýšený myo-inozitol (mlns)/tCr, zvýšený pomer mlns/tNAA a taktiež zvýšený signál cholinových metabolitov tCho/tNAA. V léziách pacientov sme tiež zistili nižší tNAA/tCr a vyšší mlns/tCr, vyšší mlns/tNAA a nižší pomer tCho/tNAA v porovnaní s kontrolnými oblasťami bez lézií u pacientov s SM. Podobný trend nižšieho tNAA a vyššieho mlns sme zaznamenali aj normálne vyzerajúcej bielej hmoty pacientov s SM v porovnaní so zdravými kontrolami. Tieto výsledky jednak ukazujú, že naši pacienti mali lézie v post-akútnom štádiu a taktiež ukazujú na difúzne zmeny v normálne vyzerajúcej bielej mozgovej hmote (bez prítomnosti lézií).

Biela hmota lézií u SM Normálne vyzerajúca biela hmota u SM Normálna biela hmota u zdravých kontrol

tNAA/tCr $0.96 \pm 0.1^{***}$ # $1.22 \pm 0.06^*$ 1.47 ± 0.07

tCr/tNAA $1.19 \pm 0.07^{**}$ # $0.86 \pm 0.03^{**}$ 0.71 ± 0.04

mlns/tNAA $1.54 \pm 0.25^{***}$ ## $0.85 \pm 0.08^{**}$ 0.52 ± 0.03

mlns/tCr $1.26 \pm 0.09^{***}$ # $0.99 \pm 0.08^*$ 0.75 ± 0.06

tCho/tCr 0.43 ± 0.02 0.43 ± 0.01 0.46 ± 0.02

tCho/tNAA $0.50 \pm 0.06^{**}$ # 0.36 ± 0.01 0.32 ± 0.02

Glx/tCr 0.51 ± 0.10 0.48 ± 0.07 0.46 ± 0.09

Glx/tNAA 0.61 ± 0.16 0.41 ± 0.06 0.31 ± 0.06

Biela hmota lézií u SM vs Normálna biela hmota u zdravých kontrol a Normálne vyzerajúca biela hmota u SM vs Normálna biela hmota u zdravých kontrol * $p < 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$. Biela hmota lézií u SM vs Normálne vyzerajúca biela hmota u SM # $p < 0.05$, ## $p \leq 0.01$.

Uvedený výsledok nás viedol k analýze možného vplyvu nešpecifických metabolických zmien na aktivitu centier regulujúcich autonómne funkcie a zistili sme zaujímavé súvislosti, ktoré by mohli naznačovať priamy vplyv na autonómnu dysfunkciu. V budúcnosti sa bude potrebné zamerať špecificky na oblasti v mozgovom kmeni pomocou 1H MRSI.

Obr. X Príklady zobrazenia metabolickej aktivity mozgu pomocou protónovej magnetickej rezonančnej spektroskopie na 7T zariadení u pacienta s SM a zdravou kontrolou (A) a zodpovedajúcimi MR spektrami v lézii pacienta, normálne vyzerajúcej bielej hmoty toho istého pacienta a zdravej kontroly (B).

Endotelová funkcia u pacientov s SM

Výsledky viacerých populačných štúdií naznačujú vyššiu mieru vaskulárnej morbidity a mortality v populácii pacientov so SM. Z daného dôvodu sme v našej štúdii skúmali taktiež endotelovú funkciu ako iniciálny krok a kľúčový proces aterogenézy v súbpre pacientov s novodiagnostikovanou SM. Výsledky získané na základe stanovenia periférnej arteriálnej tonometrie (zariadenie EndoPAT 2000, Itamar Medical, Caesarea, Israel) nepreukázali významné odlišnosti v hodnote indexu reperfúzne hyperémie medzi jedincami s SM a kontrolnou populáciou. Napriek tomu, že sme v našej populácii nepreukázali vyššiu mieru subklinickej aterosklerózy, predpokladáme, že aterogénne dôsledky viacerých komorbidít SM (inzulínová rezistencia, autonómna dysfunkcia, oxidačný stres, dyslipidémia) sa môžu v populácii s SM prejavovať v neskorších fázach základného ochorenia. Výsledky Stroopovho testu sú v súlade s výsledkami ortostatického testu a ukazujú zmeny v časovej doméne srdcovej variability u pacientov s SM.

Publikácie a prednasky su len nahadzane, len pozrite ci som este na nieco nezabudol

Pozvané prednášky

IMRICH, Richard. Glucocorticoids and mitochondrial function: lessons learned from multiple sclerosis 2017 ACR/ARHP Annual Meeting, study group "Neuroendocrine Immunology", 7.11.2017, San Diego, USA

PENESOVÁ, Adela - VLČEK, Miroslav - HAVRANOVÁ, Andrea - BAJER, Boris - IMRICH, Richard. Ako sa robí klinický výskum? Návrh zmeny životného štýlu v prevencii a liečbe neprenosných chronických ochorení. Biologické dni 24.10.2017 Smolenice

IMRICH, Richard. Study Group: Neuroendocrine Immunology: Focus on Androgens 2019 ACR/ARHP Annual Meeting, 11.11.2019, Atlanta, USA

Prednášky a postery

PENESOVÁ, Adela - BAJER, Boris - VLČEK, Miroslav - IMRICH, Richard. Vplyv diéty a rezistenčného tréningu na kardiometabolické parametre. (poster) 45. MÁJOVÉ

HEPATOLOGICKÉ DNI. 18. – 20. 5. 2017 Residence Hotel, Donovaly

PENESOVÁ, Adela - BAJER, Boris - VLČEK, Miroslav - IMRICH, Richard. The effect of 8 weeks of weight loss intervention on cardiometabolic parameters (ongoing study). 6th Central European Congress on Obesity (CECON) and 15th Slovak Congress on Obesity 2017. 5-7. 10.2017 (ORAL PRESENTATION) (<https://obesitas.sk/wp-content/uploads/2017/11/abstrakty-cecon-2017.pdf>)

IMRICH, Richard - PENESOVÁ, Adela - RÁDIKOVÁ, Žofia - VLČEK, Miroslav - HAVRANOVÁ, Andrea - SIVÁKOVÁ, M. - ŠIARNIK, Pavel - KOLLÁR, Branislav - TURČÁNI, Peter. Increased GIP Concentrations in Cerebrospinal Fluid of Patients with Multiple Sclerosis. The 12th International Congress on Autoimmunity (AUTO 2020), Athens, Greece, 28 November- 1 December 2020. Kongres zrušený

PENESOVÁ, Adela - IMRICH, Richard - RÁDIKOVÁ, Žofia - VLČEK, Miroslav - HAVRANOVÁ, Andrea - SIVÁKOVÁ, M. - ŠIARNIK, Pavel - KOLLÁR, Branislav - TURČÁNI, Peter. in muscle metabolism measured by MRS in patients with multiple sclerosis. The 2nd European Conference on Neuroinflammation - Basic and Clinical Concepts (ECN2020) 6-7 April 2020 | London, UK, Kongres zrušený

IMRICH, Richard - PENESOVÁ, Adela - RÁDIKOVÁ, Žofia - VLČEK, Miroslav - HAVRANOVÁ, Andrea - SIVÁKOVÁ, M. - ŠIARNIK, Pavel - KOLLÁR, Branislav - TURČÁNI, Peter. Increased GIP Concentrations in Cerebrospinal Fluid of Patients with Multiple Sclerosis. The 2nd European Conference on Neuroinflammation - Basic and Clinical Concepts (ECN2020) 6-7 April 2020 | London, UK, Kongres zrušený

VLČEK, Miroslav - PENESOVÁ, Adela - RÁDIKOVÁ, Žofia - HAVRANOVÁ, Andrea - TURČÁNI, Peter - KOLLÁR, Branislav - SIVÁKOVÁ, M. - IMRICH, Richard. Sympathoadrenal system function in patients with multiple sclerosis. In Endocrine abstracts. - Bristol, UK : BioScientifica, 2020, vol. 70, aEP54. ISSN 1470-3947. Dostupné na: <https://doi.org/10.1530/endoabs.70.AEP54> (European Congress of Endocrinology 2020).

ADAMOVIČ, Ivana - PENESOVÁ, Adela - VLČEK, Miroslav - IMRICH, Richard - HAVRANOVÁ, Andrea - SIVÁKOVÁ, M. - TURČÁNI, Peter - KOLLÁR, Branislav. Impaired glucose metabolism in patients with newly diagnosed multiple sclerosis. In Sborník abstraktů 94. Fyziologických dnů : Univerzitní medicínské centrum Plzeň, 6.-8. února 2018. - Plzeň : Lékařská fakulta v Plzni, Karlova Univerzita, 2018, s. 1.

VLČEK, Miroslav - PENESOVÁ, Adela - IMRICH, Richard - MRAVCOVÁ, Martina - HLAVÁČOVÁ, Nataša - TURČÁNI, Peter - KOLLÁR, Branislav - JEŽOVÁ, Daniela. Zápálové parametre a BDNF u novodiagnostikovaných pacientov so sklerózou multiplex. In Sborník abstraktů 94. Fyziologických dnů : Univerzitní medicínské centrum Plzeň, 6.-8. února 2018. - Plzeň : Lékařská fakulta v Plzni, Karlova Univerzita, 2018, s. 95.

PENESOVÁ, Adela - RÁDIKOVÁ, Žofia - IMRICH, Richard - VLČEK, Miroslav - DEAN, Z. - HAVRANOVÁ, Andrea - SIVÁKOVÁ, M. - ŠIARNIK, Pavel - KOLLÁR, Branislav - TURČÁNI, Peter. Zápálové parametre a koncentrácia BDNF u novodiagnostikovaných pacientov so sklerózou multiplex. In Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie. - Praha : Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, 2018, vol. 81/114, suppl. 2, p. 2S78. (0.508 - IF2017). ISSN 1210-7859. 32. Slovenský a český neurologický zjazd. 65. Spoločný slovenský a český zjazd klinickej neurofyziológie.

RÁDIKOVÁ, Žofia - PENESOVÁ, Adela - VLČEK, Miroslav - HAVRANOVÁ, Andrea - SIVÁKOVÁ, M. - ŠIARNIK, Pavel - ŽITŇANOVÁ, Ingrid - IMRICH, Richard - KOLLÁR, Branislav - TURČÁNI, Peter. Vzťah lipoproteínových subfrakcií k zápalovým parametrom a inzulínovej citlivosti u pacientov so sklerózou multiplex. In Interná medicína. - Bratislava : SOLENS, s. r. o., 2018, roč. 18, č. S6, s. 29. ISSN 1335-8359. 41. Endokrinologické dni s medzinárodnou účasťou.

RÁDIKOVÁ, Žofia - PENESOVÁ, Adela - VLČEK, Miroslav - HAVRANOVÁ, Andrea - SIVÁKOVÁ, M. - ŠIARNIK, Pavel - ŽITŇANOVÁ, Ingrid - IMRICH, Richard - TURČÁNI, Peter. Vzťah zápalových cytokínov, inzulínovej citlivosti a subfrakcií HDL a LDL lipoproteínov u pacientov s novodiagnostikovanou sklerózou multiplex. In Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie. - Praha : Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, 2018, vol. 81/114, suppl. 2, p. 2S113. (0.508 - IF2017). ISSN 1210-7859. 32. Slovenský a český neurologický zjazd. 65. Spoločný slovenský a český zjazd klinickej neurofyziológie.

VLČEK, Miroslav - PENESOVÁ, Adela - IMRICH, Richard - TURČÁNI, Peter - KOLLÁR, Branislav - JEŽOVÁ, Daniela. Odpoveď katecholamínov na stres u pacientov so sklerózou multiplex. In Interná medicína. - Bratislava : SOLENS, s. r. o., 2018, roč. 18, č. S6, s. 37. ISSN 1335-8359. 41. Endokrinologické dni s medzinárodnou účasťou.

Publikácie

RÁDIKOVÁ, Žofia - PENESOVÁ, Adela - VLČEK, Miroslav - HAVRANOVÁ, Andrea - SIVÁKOVÁ, M. - ŠIARNIK, Pavel - ŽITŇANOVÁ, Ingrid - IMRICH, Richard - KOLLÁR, Branislav - TURČÁNI, Peter. LDL and HDL lipoprotein subfractions in multiple sclerosis patients with decreased insulin sensitivity. *Endocr Regul.* 2018 Jul 1;52(3):139-145.

PENESOVÁ, Adela - DEAN, Zuzana - KOLLÁR, Branislav - HAVRANOVÁ, Andrea - IMRICH, Richard - VLČEK, Miroslav - RÁDIKOVÁ, Žofia. Nutritional intervention as an essential part of multiple sclerosis treatment? *Physiol Res.* 2018 Aug 16;67(4):521-533

SIVÁKOVÁ, Monika - ŠIARNIK, Pavel - FILIPI, P. - VLČEK, Miroslav - IMRICH, Richard - TURČÁNI, Peter - ŽITŇANOVÁ, Ingrid - PENESOVÁ, Adela - RÁDIKOVÁ, Žofia - KOLLÁR, Branislav. Oxidative stress in patients with newly diagnosed multiple sclerosis: any association with subclinical atherosclerosis? *Neuro Endocrinol Lett.* 2019 Nov;40(3):135-140.

BAJER, Boris - RÁDIKOVÁ, Žofia - HAVRANOVÁ, Andrea - ŽITŇANOVÁ, Ingrid - ŽITŇANOVÁ, Ingrid - VLČEK, Miroslav - IMRICH, Richard - SABAKA, Peter - BENDŽALA, Matej - PENESOVÁ, Adela. Effect of 8-weeks intensive lifestyle intervention on LDL and HDL subfractions. *Obes Res Clin Pract.* 2019 Nov-Dec;13(6):586-593.

RÁDIKOVÁ, Žofia - PENESOVÁ, Adela - VLČEK, Miroslav - HAVRANOVÁ, Andrea - SIVÁKOVÁ, M. - ŠIARNIK, Pavel - ŽITŇANOVÁ, Ingrid - IMRICH, Richard - TURČÁNI, Peter - KOLLÁR, Branislav. Lipoprotein profiling in early multiple sclerosis patients: effect of chronic inflammation? *Lipids Health Dis.* 2020 Mar 17;19(1):49.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu viedli k návrhu dizajnu klinickej štúdie Použitie GLP-1 analógov v terapii sklerózy multiplex (MSGLP), Principal Investigator: prof. MUDr. Peter Turčáni, CSc., ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01444833, ktorá bola schválená ŠUKL a Etickou komisiu a financovaná prostredníctvom projektu MZ-2018/37-LFUK-11.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Skleróza multiplex (SM) je chronické zápalové demyelinizačné ochorenie centrálného nervového systému (CNS) a je jedným z najčastejších neurologických ochorení, ktoré často vedie k invalidite pacientov. Na jeho patogenéze sa podieľajú vaskulárna a zápalová zložka, ale v posledných rokoch je vysoko aktuálnou témou aj úloha mitochondriálnej dysfunkcie v neurodegeneratívnom procese. Cieľom projektu bolo stanovenie funkcie mitochondrií vo vzťahu k inzulínovej citlivosti, lipidovému metabolizmu, endotelovej funkcii a funkcie autonómneho nervového systému. Výsledky projektu potvrdili prítomnosť mitochondriálnej dysfunkcie v kostrovom svale u pacientov s SM pri normálnej inzulínovej citlivosti. V rámci lipidového metabolizmu sa zistili u pacientov špecifické zmeny v subfrakciách hlavne HDL cholesterolu. Z hľadiska autonómnej funkcie sme zistili diskkrétne zmeny v sympatickej odpovedi, ktoré však nedokázali prítomnosť klinicky významnej autonómnej dysfunkcie. Sledovanie endotelialnej dysfunkcie nepreukázalo signifikantné odlišnosti v hodnote indexu reperfúznej hyperémie medzi jedincami s SM a kontrolnou populáciou.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) and is one of the most common neurological diseases, often leading to disability of the patients. The MS pathogenesis includes vascular and inflammatory components, however recently also the role of mitochondrial dysfunction being a hot topic in neurodegeneration. The aim of the project to analyze mitochondrial dysfunction in the skeletal muscle in patients with MS who had normal insulin sensitivity. With regard to lipid metabolism, we found specific changes in subfractions of HDL cholesterol. In terms of autonomic dysfunction, we observed subtle changes in sympathetic reactivity, which however, do not indicate presence of clinically relevant autonomic dysfunction. Endothelial dysfunction testing showed comparable index of reperfusion hyperemia in MS patients and controls.