

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-16-0158**

Obezita, spánkové apnoe a syndróm obezity-hypoventilácie: vplyv hypoxie na kardiovaskulárne parametre pri respiračných chorobách asociovaných s obezitou a možnosti ich liečebného ovplyvnenia

Zodpovedný riešiteľ **MUDr. Pavol Joppa, PhD.**Príjemca **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach.

Spoluriešiteľské organizácie: Medzinárodné laserové centrum Bratislava (2017-2020),
Centrum vedecko-technických informácií SR Bratislava (2021).

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Neuvádzame.

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

Neuvádzame.

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

ABC – kapitoly vo vedeckých monografiách vydané v zahraničných vydavateľstvách

1. Bacharova L: Ventricular arrhythmias associated with structural changes. In: Malik M (Ed.) Sex and Cardiac Electrophysiology. Academic Press by Elsevier. London 2020; pp:617-631.

2. Schocken DD, Bacharova L, Strauss DG: Chamber Enlargement. In: Marriott's Practical ECG. Ed. 13 (Eds: Strauss DG, Schocken DD). Wolters Kluwer, Philadelphia 2020.)

ADC – vedecké práce v zahraničných karentovaných časopisoch

1. Bacharova L, Moreira DAR: Contribution of altered working myocardium to intraventricular conduction disturbances. J Electrocardiol. 2021. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2021.02.013. (IF 1,438, bez citácií)

2. Bohm A, Urban L, Tothova L, Bacharova L, Musil P, Kyselovic J, Michalek P, Uher T, Bezak B, Olejnik P, Hatala R: Advanced glycation end products predict long-term outcome of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2021. Online ahead of print. doi: 10.1007/s10840-021-00972-6. (IF 1,900, bez citácií)

3. Bacharova L. Missing link between molecular aspects of ventricular arrhythmias and QRS complex morphology in left ventricular hypertrophy. Int J Mol Sci. 2020; 21: 48. doi: 10.3390/ijms21010048. (IF: 4,180, citácie vo WoS/Scopus: 7)

4. Ťrgeová A, Javorský M, Klimčáková L, Židzik J, Šalagovič J, Hubáček J, Doubravová P, Gotthardová I, Kvapil M, Pelikánová T, Tkáč I, Yaluri A. Genetic variants associated with

- glycemic response to treatment with dipeptidylpeptidase 4 inhibitors. *Pharmacogenomics* 2020; 21 (5): 317-323. doi 10.2217/pgs-2019-0147. (IF 2,340, citácie vo WoS/Scopus: 5)
5. Kalinauskienė E, Gervienė D, Bacharova L, Krivosikova Z, Naudziunas A: Differences in the Selvester QRS score after primary PCI strategy and conservative treatment for STEMI patients with negative T waves. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019; 24 (6): e12684. doi: 10.1111/anec.12684. (IF: 1,240 citácie vo WoS/Scopus: 1)
6. Stroffekova K, Tomkova S, Huntosova V, Kozar T. Importance of Hypericin-Bcl2 interactions for biological effects at subcellular levels. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019; 28: 38-52. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.08.016. (IF: 2,590, citácie vo WoS/Scopus: 1)
7. Paraničová I, Habalová V, Klimčáková L, Trojová I, Židzik J, Tkáč I, Tkáčová R, Joppa P. Association of JAG1 gene polymorphism with systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a prospective cohort study. *Croat Med J.* 2019; 60 (5): 421-430. (IF: 1,620, bez citácií)
8. Bacharova L, Nikolopoulos N, Zamanis I, Krivosikova Z, Stefkova K, Gajdos M: A different effect of obesity on ECG in premenopausal and postmenopausal women. *J Electrocardiol.* 2018; 51:1085-1089. (IF 1,166, citácie vo WoS/Scopus: 1)
9. Demková K, Kozárová M, Malachovská Z, Javorský M, Tkáč I. Osteoprotegerin concentration is associated with the presence and severity of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus. *Vasa* 2018; 47 (2): 131-135. (IF 1,534, citácie vo WoS/Scopus: 9)
10. Tkáčová R. Erickson health coaching: An innovative approach for weight management in obese patients with obstructive sleep apnoea? *Medical Hypotheses* 2018; 120: 43-47. - ISSN 0306-9877. doi 10.1016/j.mehy.2018.08.012 (IF: 1,322, citácie vo WoS/Scopus: 1)
11. Kozárová M, Malachovská Z, Židzik J, Javorský M, Demková K, Habalová V, Tkáč I. Risk allele of gene variant rs6584389 is associated with increased intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Vasa* 2018; 47 (4): 279-284. (IF 1,534, bez citácií)
- ADM – Vedecké práce v zahraničných časopisoch registrovaných v databázach WoS/SCOPUS

1. Paraničová I, Rudnay M, Pobehová J, Joppa P, Pobeha P. Unilateral neck lymphedema related to non-invasive ventilation in OSA-COPD overlap syndrome. *Sleep Medicine* 2020; 75: 534-535. doi 10.1016/j.sleep.2020.08.006. (IF 3,041, bez citácií)
2. Tkáčová R, Paraničová I, Timková E, Voňková D, Joppa P. Erickson solution-focused coaching for weight management in obese patients with obstructive sleep apnoea: ECOHEALTH pilot study. *J Health Psychol.* 2020; 25: 2141-2150. doi: 10.1177/1359105318788695. (IF 3,231, bez citácií)
- ADN – Vedecké práce v domácich časopisoch registrovaných v databázach WoS/ SCOPUS

1. Pobeha P, Paranicova I, Trojova I, Tkacova R, Joppa P. Acute hemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome. *Bratisl Med J* 2021; 122 (4): 248–250. (IF 1,200, bez citácií)

ADE – Vedecké práce v ostatných zahraničných časopisoch

1. Pobeha P., Hack J., Joppa P.: Experimentálne využitie CPAP prístroja na núdzovú „High-flow“ respiračnú podporu. *Stud Pneumol Phthiseol* 2021; 81 (2): 64-69.
1. Paraničová I, Pobeha P, Trojová I, Tkáčová R, Joppa P. Liečba neinvazívnou ventiláciou u pacientov s hypoventilačným syndrómom pri obezite. *Stud Pneumol Phthiseol* 2018; 78: 173-182.

ADF – Vedecké práce v ostatných domácich časopisoch

1. Joppa P, Paraničová I, Pobeha P, Tkáčová R. Prečo má internista včas myslieť na syndróm obštrukčného spánkového apnoe? *Interná med* 2020; 20 (2): 75-78.
2. Kozárová M, Kozelová Z, Lacková A. Diabetes mellitus a kognitívne poruchy. *Interná med.* 2020; 20 (6): 257-259.
3. Trojová I, Paraničová I, Petrášová D, Pobeha P, Tkáčová R, Joppa P. Vaskulárne poškodenie a subklinická ateroskleróza u pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe a ich ovplyvnenie CPAP liečbou. *Ateroskleróza.* 2019; 23(3-4): 1312-1321.
4. Paraničová I, Joppa P, Trojová I, Pobeha P, Tkáčová R. Artériová hypertenzia a syndróm obštrukčného spánkového apnoe. *Ateroskleróza* 2017; 21 (3-4): 1092-1099. - ISSN 1335-2253.

Uplatnenie výsledkov projektu

A) vedecko-výskumná činnosť - publikácie výsledkov projektu (11 pôvodných vedeckých prác v zahraničných karentovaných časopisoch, ďalších 9 prác v zahraničných aj domácich

recenzovaných vedeckých časopisoch) boli ešte počas riešenia projektu celkom 25-krát citované v SCI a stali sa východiskom pre podania 1 vyvolaného projektu na medzinárodnej úrovni (schéma COST) a 3 vyvolaných projektov na národnej úrovni (schéma VEGA), ako aj jedného projektu Ministerstva zdravotníctva SR. Prednesených bolo 15 príspevkov na zahraničných vedeckých konferenciách a 6 príspevkov na domácich podujatiach. V štyroch špecifických aktivitách projektu (zo 7) spracovanie výsledkov pokračuje a očakávané je zaslanie ďalších rukopisov pôvodných vedeckých prác do tlače.

B) pedagogická činnosť - na základe riešenia projektu úspešne ukončilo doktorandské štúdium 7 absolventov s udelením titulu PhD. a 4 doktorandi pokračujú v dennej forme štúdia, na témy súvisiace s riešením úspešne obhájilo diplomové práce 27 diplomantov a v riešení pokračuje 22 diplomantov. Členovia riešiteľského kolektívu publikovali v oblastiach súvisiacich s riešením projektu 2 kapitoly v zahraničných monografiách a 2 vysokoškolské skriptá

C) spoločenské uplatnenie - rezort zdravotníctva - liečebno-preventívna činnosť - na základe riešenia projektu členovia riešiteľského kolektívu spolupracovali na vydaní aktualizovaných národných smerníc „Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR pre odbor pneumológia a ftizeológia a hlavného odborníka MZ SR pre odbor pediatrika pneumológia a ftizeológia: Indikácie neinvazívnej pretlakovej ventilácie - (NIPV)". Skúsenosti s ventilačnou liečbou boli v rozhodujúcej miere využité aj pri liečebnom ovplyvnení akútneho dychového zlyhania vyvolaného pandemickým obojstranným vírusovým zápalom pľúc SARS-CoV-2.

D) technologické uplatnenie - na základe zrealizovaného a publikovaného technického experimentu postup pre núdzové využitie bežne dostupnej ventilačnej liečby CPAP v kombinácii s aplikáciou kyslíka ako plnohodnotnej náhrady nedostatkovej vysokoprietokovej kyslíkovej liečby HFNO počas pandémie COVID-19

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

a) Cieľ: štúdium vzťahov medzi kontinuálnou/intermitentnou hypoxiou u pacientov so syndrómom obezity-hypoventilácie (OHS) a obštrukčným spánkovým apnoe (OSA) a kardiovaskulárnymi parametrami. Hlavný výsledok: akútna korekcia respiračnej insuficiencie použitím neinvazívnej ventilácie viedla k bezprostrednému priaznivému efektu na systolické časové intervaly (PEP, LVET) a nevykazovala negatívny dopad na systolickú funkciu ľavej srdcovej komory: v porovnaní s východiskovou hodnotou sa počas ventilácie predĺžilo trvanie preejekčnej periódy (zo 113 ± 16 na 127 ± 20 milisekúnd, $p < 0.05$), a po ukončení NIV bolo pozorované predĺženie ejekčného času ľavej komory (z 259 ± 25 na 269 ± 25 ms, $p < 0.05$), zatiaľ čo vývrhový objem a srdcový index vykazovali relatívne stabilné hodnoty vo všetkých troch sledovaných fázach NIV ($p = 0.347$, $p = 0.344$).

b) Cieľ: štúdium vzťahov medzi poruchami kontraktility LK a zmenami depolarizácie u obéznych pacientov. Hlavný výsledok: obezita významne ovplyvňuje QRS komplex u premenopauzálnych žien, pričom jej vplyv je porovnateľný s efektom menopauzy. Najvyššie hodnoty QRS_{max} a elektrickej osi srdca boli pozorované u štíhlych premenopauzálnych žien, a tieto boli signifikantne vyššie než u obéznych premenopauzálnych žien, ako aj u štíhlych a obéznych žien po menopauze (QRS_{max}: 1.66 ± 0.4 mV oproti 1.17 ± 0.35 mV a 1.4 ± 0.46 mV a 1.35 ± 0.39 mV) resp. (el.os: $56.4 \pm 18.0^\circ$ oproti $38.2 \pm 18.4^\circ$ a $45.8 \pm 18.6^\circ$ a $36.8 \pm 17.5^\circ$).

c) Cieľ: študovať u obéznych pacientov s OSA alebo OHS úlohu metabolickej endotoxémie (odrážajúcej črevný mikrobióm) v procesoch systémového zápalu a oxidatívneho stresu. Hlavný výsledok: zvýšenie koncentrácie lipopolysacharid-viažuceho proteínu (LBP) v cirkulácii ($p = 0,047$), ako aj inzulinémia ($p = 0,013$) sa spájajú so skráteným trvaním REM fázy spánku ako závažnou zmenou architektúry spánku u žien s OSA nezávisle od veku, závažnosti OSA a BMI.

d) Cieľ: študovať vplyv hypoxie a oxidatívneho stresu na metabolizmus a morfogénu mitochondrií, vrátane úlohy Bcl-2 proteínov v endotelálnych bunkách a kardiomyocytoch. Hlavný výsledok: Hypericín (Hyp) je známe fotosenzibilizujúce činidlo, avšak je schopný vyvolať zmeny bunkovej ultraštruktúry, funkcie a metabolizmu mitochondrií a distribúcie Bcl2 proteínov v bunkách aj bez osvetlenia. Preukázali sme, že možným mechanizmom jeho pôsobenia sú Hyp-Bcl2 interakcie, keďže Hyp interagoval s Bcl2 na jeho BH3-BH1 hydrofóbnej doméne a táto interakcia spúšťala zmeny v intracelulárnej distribúcii Bcl2

proteínov.

e) Ciel: analyzovať vplyv interakcie medzi vybraným génom a prostredím (kontinuálnou/intermitentnou hypoxiou pri OSA, metabolickým syndrómom) na tlak krvi, endoteliálnu funkciu, subklinickú aterosklerózu. Hlavný výsledok: génový polymorfizmus JAG1 (rs1327235) ovplyvňuje hodnoty TK u pacientov s OSA: nositelia rizikovej alely majú vyšší STK aj DTK nezávisle od závažnosti OSA. V ďalšej genetickej asociačnej štúdiu u obéznych diabetikov 2. typu sme preukázali vzťah medzi rizikovou C alelou génového variantu rs6584389 a aterosklerotickým postihnutím periférnych artérií: nositelia C alely mali vyššiu karotickú intimo-mediálnu hrúbku ako homozygoti pre nerizikovú alelu ($p=0,04$), pričom prítomnosť C alely bola prediktorom intimo-mediálnej hrúbky nezávisle od veku a glykovaného hemoglobínu.

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

a) Aim: to study the relationships between continuous/intermittent hypoxia in patients with obesity hypoventilation syndrome (OHS) and obstructive sleep apnoea (OSA) and cardiovascular parameters. Main result: acute reversal of respiratory failure by noninvasive ventilation was followed by improvements in systolic time intervals (PEP, LVET) and did not show any negative impact on left ventricular systolic function: compared to baseline values the pre-ejection period was prolonged while on NIV (from 113 ± 16 to 127 ± 20 ms, $p<0.05$), and left ventricular ejection time was significantly longer after NIV termination (from 259 ± 25 to 269 ± 25 ms, $p<0.05$), whereas the stroke volume and cardiac index remained stable throughout NIV duration ($p=0.347$, $p=0.344$).

b) Aim: to study the relationships between impaired left ventricular contractility and depolarisation changes in obese patients. Main result: Obesity significantly affected QRS complex in premenopausal women. This effect was comparable with the effect of menopause. The highest QRSmax and electrical axis values were observed in premenopausal lean women, and they were significantly higher as than in the premenopausal obese women, postmenopausal lean and obese women (QRSmax: 1.66 ± 0.4 mV, 1.17 ± 0.35 mV, 1.4 ± 0.46 mV, and 1.35 ± 0.39 mV, resp.). (EA: $56.4 \pm 18.0^\circ$, $38.22 \pm 18.38^\circ$, $45.82 \pm 18.63^\circ$, and $36.75 \pm 17.51^\circ$).

c) Aim: to study the potential role of metabolic endotoxemia (reflecting the gut microbioma) in obese patients with OSA and/or OHS with respect to the parameters of systemic inflammation and oxidative stress. Main result: increased circulatory lipopolysaccharides-binding protein (LBP) ($p=0,047$), and insulinemia ($p=0,013$) were related to impaired sleep architecture and significantly shorter REM sleep duration in female patients with OSA independently of age, OSA severity and BMI.

d) Aim: to study the effects of hypoxia and oxidative stress on mitochondrial metabolism and morphogenesis, including the role of Bcl-2 proteins, in endothelial cells and cardiomyocytes. Main result: Hypericin (Hyp) is a naturally occurring compound used as a photosensitizer, that also in absence of illumination induced changes in cellular ultrastructure, mitochondria function and metabolism, and distribution of Bcl2 proteins in various cells. We have hypothesized that Bcl2-Hyp interactions might be one possible mechanism. Our results indicate that Hyp can interact with Bcl2 protein at its BH3-BH1 hydrophobic groove, and this interaction may trigger changes in the intracellular distribution of Bcl2 proteins.

e) Aim: to analyze the impact of interaction between selected genes and environmental factors (continuous/intermittent hypoxia in OSA, metabolic syndrome) on blood pressure, endothelial function, subclinical atherosclerosis. Main results: JAG1 gene polymorphism (rs1327235) was associated with blood pressure in patients with OSA: carriers of the risky allele had higher systolic and diastolic blood pressure independently of OSA severity. In another genetic association study in obese subjects with type 2 diabetes, an association between the risky C allele of a gene variant rs6584389 and peripheral arterial atherosclerosis was present: C allele carriers had increased carotid intimo-medial thickness compared to non-risky homozygotes ($p=0,04$) independently of age and glycosylated haemoglobin levels.