

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Molekulární mechanismy propojení dysfunkce tukové tkáně a aterosklerotických komplikací

Mgr. Helena Kratochvílová

Praha 2023

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Školící pracoviště: IKEM Praha, ÚLBLD 1. LF UK a VFN

Školitel: Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	5
1. ÚVOD	6
2. HYPOTÉZA A CÍLE PRÁCE	7
3. METODIKA STUDIE	8
4. VÝSLEDKY	10
5. DISKUZE	16
6. ZÁVĚR.....	23
7. LITERATURA.....	25
9. SEZNAM PUBLIKACÍ	27

ABSTRAKT

Obezita a s ní spojené komorbidity vedou ke zvýšení rizika mortality. Na tom se významně spolupodílí i rozvoj subklinického zánětu spojený s obezitou. V práci jsme se zaměřili na změny endokrinní a mitochondriální funkce tukové tkáně a jejich vztah ke kardiovaskulárním komplikacím.

První část dizertační práce se zaměřuje na stanovení exprese mitochondriálních genů a genů endoplazmatického retikula v epikardiální i subkutánní tukové tkáni, v tkáni mezižeberního svalu či pravé srdeční síně u pacientů s aterosklerózou koronárních arterií. Bylo prokázáno, že pacienti s aterosklerózou mají snížené exprese řady genů mitochondriálního řetězce v epikardiální tukové tkáni oproti subkutánní tukové tkáni i jiným tkáním, přičemž se neprokázala žádná změna exprese genů endoplazmatického retikula ve výše jmenovaných tkáních. Na základě snížení exprese mitochondriálních genů u pacientů s koronárním onemocněním tepen usuzujeme, že mitochondriální dysfunkce epikardiální tukové tkáně se může spolupodílet na vzniku koronární aterosklerózy.

Druhá část práce je zaměřena na možný význam nového regulátoru energetického metabolismu neudesinu u pacientů s obezitou a diabetes mellitus 2. typu (T2DM), kteří podstoupili různé redukční váhové intervence jako je duodeno-jejunální rukáv (DJBL), gastrická plikace (GP) či akutní hladovění. Prokázali jsme rozdílné regulace sérových hladin neudesinu u pacientů při akutním hladovění v porovnání s pacienty s chronickým váhovým úbytkem. U pacientů po zavedení DJBL byly zvýšené hladiny neudesinu po 6 i 10 měsících, přičemž se tyto změny neprojevovaly u pacientů po GP. Pacienti při akutním hladovění měli nižší hladiny neudesinu po 48 a 72 hodinách i 2 hodiny po realimentaci. mRNA exprese neudesinu se dočasně zvýšila 6 měsíců po operaci GP u obézních pacientů s T2DM oproti pacientům bez T2DM. Nebyly prokázány rozdíly mRNA exprese neudesinu mezi subkutánní a viscerální tukovou tkání během zákroku GP.

Výsledky této dizertační práce ukazují širší význam mitochondriální i endokrinní dysfunkce tukové tkáně při regulaci energetického metabolismu i rozvoji aterosklerotických komplikací.

ABSTRACT

Obesity and its associated comorbidities increase the risk of mortality. The development of subclinical inflammation associated with obesity also plays a significant role in this. In our work, we focused on changes in the endocrine and mitochondrial function of adipose tissue and their relationship to cardiovascular complications.

The first part of the thesis focuses on determining the expression of mitochondrial and endoplasmic reticulum genes in epicardial and subcutaneous adipose tissue, intercostal muscle or right myocardial atrium in patients with atherosclerotic coronary artery disease. Patients with coronary artery disease had reduced expression of several mitochondrial chain genes in epicardial adipose tissue compared to subcutaneous adipose tissue and other tissues, while no change in endoplasmic reticulum gene expression in the above-mentioned tissues has been demonstrated. Based on decreased mitochondrial gene expression in patients with coronary artery disease, we conclude that mitochondrial dysfunction of epicardial adipose tissue may contribute to the development of coronary atherosclerosis.

The second part of the thesis is focused on neudesin, new potential regulator of energy metabolism, in obese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), who underwent various weight reduction interventions, such as the duodeno-jejunal sleeve liner (DJBL), gastric plication (GP) or acute starvation. We demonstrated different regulation of serum neudesin levels in acutely fasting patients compared to patients with chronic weight loss. In patients with DJBL, higher levels of neudesin were detected 6 and 10 months after the insertion of DJBL, while these changes did not occur in patients after GP. Acutely fasting patients had lower levels of neudesin after 48 and 72 hours of fasting and 2 hours after refeeding. Neudesin mRNA expression was temporarily increased 6 months after GP in obese patients with T2DM compared to patients without T2DM. No differences in neudesin mRNA expression between subcutaneous and visceral adipose tissue during the GP procedure were demonstrated.

The results of this thesis emphasize the importance of mitochondrial and endocrine dysfunction of adipose tissue in the regulation of energy metabolism and the development of atherosclerotic complications.

1. ÚVOD

Obezita se v posledních desetiletích řadí mezi jedno z nejvíce zkoumaných onemocnění, a to vzhledem k její vysoké prevalenci ve vyspělých zemích světa i řadě komplikací, které jsou s ní spjaty. V roce 2016 přesáhl dle Světové zdravotnické organizace (WHO – world health organisation) počet obézních jedinců ve světě více než 650 milionů. Výskyt obezity v populaci nezadržitelně roste již od dětského věku (dle WHO bylo v roce 2020 39 milionů dětí do 5 let s nadváhou nebo obezitou), zejména v důsledku nezdravého životního stylu s nízkou mírou fyzické aktivity a nadměrným příjmem potravy bohaté na sacharidy a živočišné tuky (WHO, 2021). Obezita představuje multifaktoriální poruchu, při jejímž rozvoji hrají roli genetické i environmentální faktory. Nejedná se zdaleka pouze o estetickou nedokonalost, ale o onemocnění způsobující řadu významných zdravotních problémů. Dochází mimo jiné k přetěžování kloubů, otokům a následné artróze. Významným doprovodným příznakem obezity je i častější výskyt syndromu spánkové apnoe (Drager et al. 2013). Vedle mechanických komplikací jsou k obezitě přidruženy i komplikace metabolické zpravidla se vyskytující ve formě tzv. metabolického či Reavenova syndromu. Mezi ně řadíme inzulinovou rezistenci (IR) v periferních tkáních, která vede k postupnému rozvoji komplikací obezity, jako je diabetes mellitus 2. typu (T2DM) (Kahn et al. 2006, Johnson and Olefsky 2013), dyslipidémie, steatóza jater, nádorová onemocnění, arteriální hypertenze a další přidružené poruchy, na jejichž etiologii se IR podílí (Reaven 1988). Tato onemocnění pak přispívají u pacientů s obezitou k nárůstu předčasných úmrtí a kardiovaskulárních či cerebrovaskulárních příhod (Reilly et al. 2003, Bastien et al. 2014).

V práci jsme se zaměřili na prozkoumání nových mechanismů souvisejících s obezitou a jejími přidruženými komplikacemi, zejména s diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárními onemocněními. Zaměřili jsme se na dva potenciálně důležité mechanismy. Prvním z nich bylo stanovení mRNA expresního profilu mitochondriálních genů a genů endoplazmatického retikula v tukové (epikardiální a subkutánní) a svalové tkáni (mezižeberní sval a pravá srdeční síň) u obézních pacientů s kardiovaskulárními komplikacemi a druhým bylo bližší pochopení role neurotrofního faktoru neudesinu ve vztahu k obezitě. Neudesin je protein s mnoha funkcemi popsanými zejména u myši. Nás však zajímal jeho vliv na energetický metabolismus u pacientů s obezitou podstupující redukční intervenci.

2. HYPOTÉZA A CÍLE PRÁCE

Hypotéza

Předpokládáme, že dysfunkce tukové tkáně přispívá k makrovaskulárním komplikacím spojeným s obezitou a diabetem. Pacienti bez uvedených komplikací budou mít odlišný zánětlivý profil tukové tkáně oproti pacientům s přítomností obezity a diabetu. Endokrinní dysfunkce tukové tkáně se bude odrážet ve zvýšených hladinách cirkulujících prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů, hormonů, adipokinů i dalších faktorů ovlivňujících energetickou homeostázu a metabolismus. Současně se jednotlivá depa tukové tkáně liší mezi sebou v metabolické aktivitě. Viscerální tuková tkáň, kam řadíme i epikardiální tukovou tkáň, bude více metabolicky aktivní a bude mít více prozánětlivý profil oproti tukové tkáni subkutánní zároveň se změnami genů endoplazmatického retikula.

Epikardiální tuková tkáň se podílí na kardiovaskulárních onemocněních u diabetiků a obézních pacientů s ischemickou chorobou srdeční. U těchto pacientů dochází ke zvýšení zánětlivého profilu epikardiální tukové tkáně a zároveň k rozvoji mitochondriální dysfunkce v této tkáni. Lze proto očekávat, že pacienti bez ischemické choroby srdeční mají lepší celkový metabolický profil a zároveň u nich nedochází k významné mitochondriální dysfunkci a rozvoji subklinického zánětu oproti pacientům s ischemickou chorobou srdeční. Tyto parametry úzce souvisí s progresí diabetes mellitus 2. typu a dalších metabolických poruch.

Cíle práce

1. Posoudit změny míry relativní mRNA exprese vybraných mitochondriálních genů a genů endoplazmatického retikula v subkutánní a epikardiální tukové tkáni, kosterní a srdeční svalovině u pacientů s i bez ischemické choroby srdeční a s i bez přítomnosti diabetes mellitus 2. typu.

2. Zhodnotit změny vybraných cirkulujících adipokinů a cytokinů i jejich mRNA expresi v tukové a svalové tkáni v souvislosti s přítomností diabetes mellitus 2. typu a ischemické choroby srdeční.

3. Posoudit možný vliv a korelaci nových biomarkerů a adipokinů s přítomností diabetes mellitus ev. dalších metabolických komplikací obezity se specifickým zaměřením na neudesin.

3. METODIKA STUDIE

Dizertační práce je tématicky členěná na dvě části – první zabývající se stanovením mRNA exprese vybraných genů mitochondrií a endoplasmatického retikula v epikardiální tukové tkáni a druhou zabývající se stanovením nového markeru neudesinu potenciálně regulujícího energetickou homeostázu.

Změny exprese genů mitochondrií a stresu endoplazmatického retikula v tkáních

Studie týkající se exprese mitochondriálních genů a genů stresu endoplazmatického retikula se zúčastnilo 38 pacientů podstupujících plánovanou kardiochirurgickou operaci. Vstupní kritéria pro pacienty zahrnovaly věk mezi 40 a 80 lety a ochota a schopnost podpisu informovaného souhlasu. U 13 pacientů byl proveden aortokoronární bypass (CABG), 17 pacientům byla provedena chlopenní náhrada a 8 pacientů podstoupilo kombinaci obou těchto zákroků. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle přítomnosti ischemické choroby srdeční (ICHS), hodnocené předchozí koronarografií — 11 subjektů bez ICHS (tři ženy a osm mužů) a 27 subjektů s ICHS (pět žen a 22 mužů). Deset ze zúčastněných pacientů mělo T2DM, 33 mělo arteriální hypertenzi léčenou antihypertenzivy a 32 mělo dyslipidémii léčenou statiny. Žádný z pacientů netrpěl akutním nebo chronickým onemocněním ledvin, maligním onemocněním, onemocněním štítné žlázy nebo akutní infekcí. Plánovaný kardiochirurgický výkon byl proveden po nočním hladovění a byl zahájen mezi 7–8 hodinou ráno u všech subjektů. Deset pacientů dostalo peroperačně infuzi dobutaminu a norepinefrinu v maximální dávce 7 µg/kg/min, respektive 0,2 µg/kg/min, s délkou léčby od 8 do 33 hodin.

Všichni pacienti zahrnuti do studie byli změřeni a zvázeni a jejich index tělesné hmotnosti byl vypočten jeden den před operací. Byly změřeny obvody pasu a boků a vypočten jejich poměr. Vzorky krve pro biochemická a hormonální měření byly odebrány po celonočním hladovění před zahájením anestezie (začátek operace) a na konci operace. Tloušťka epikardiální tukové tkáně byla měřena transtorakální echokardiografií před stěnou pravé komory z pohledu parasternální dlouhé osy (PLAX). Vzorky subkutánní (hrudní oblast, místo sternotomie) (SAT) a epikardiální (přední interventrikulární sulcus nebo pravý okraj srdce) tukové tkáně (EAT), mezižeberního svalu (ICM) a pravé síně myokardu (RA) pro analýzy exprese mRNA byly odebrány na začátku a na konci operace přibližně ze stejného místa u všech pacientů.

Stanovení sérových hladin neudesinu

Vstupní kritéria pro pacienty vstupující do studie měření sérových hladin neudesinu byly věk mezi 18 a 65 lety. Bylo zde zařazeno 15 obézních pacientů s T2DM (n=5/10; žena/muž [f/m]) podstupujících endoskopickou implantaci duodenálně-jejunálního rukávu (DJBL), 17 obézních pacientů (11 s T2DM [8/3; f/m], 6 bez T2DM [4/2; f/m]) s plánovaným bariatrickým zákrokem – žaludeční plikace (GP), a dále 15 jedinců s funkční hypoglykemií (n=7/8; f/m) po 72hodinové hladovění a 12 zdravých kontrol (8/4; f/m).

Pacienti podstupující DJBL měli diagnostikovaný T2DM nejméně rok před implantací, stabilní léčbu více jak 3 měsíce a zároveň HbA1c > 5,3 % při stávající léčbě. Antropometrické měření a stanovení sérových biochemických parametrů byly provedeny před zavedením DJBL, 1, 6 a 10 měsíců po implantaci a odběr podkožní tukové tkáně byl proveden před a 6 a 10 měsíců po zavedení DJBL. Pacienti indikovaní ke gastrické plikaci se navíc dělili dle přítomnosti T2DM. Antropometrická stanovení, krevní vzorky a odběr tukové tkáně byl proveden před operací, 6 a 12 měsíců po operaci. Pacienti s podezřením na hypoglykemické epizody podstoupili 72hodinový hladovkový test k vyloučení organické hyperinzulinémie. Všichni s negativním výsledkem. Bylo provedeno antropometrické měření před lačněním a zároveň krevní odběry před začátkem lačnění, 24, 48 a 72 hodin probíhající lačnění a následně 2 hodiny po realimentaci. Kontrolní jedinci byli zdraví, štíhlé osoby bez T2DM neužívající žádnou medikaci.

Vzorky SAT byly získány jehlovou aspirační biopsií z břišní oblasti nebo z oblasti laparoskopického kanálu nebo laparotomií v případě operace po celonočním hladovění. U osob podstupujících bariatrickou operaci byly na začátku výkonu odebrány vzorky viscerální tkáně (VAT) z dutiny břišní. Vzorky tkání byly odebrány pro následné stanovení míry exprese mRNA.

Všechna klinická a laboratorní vyšetření probíhala pod záštitou Laboratoře translační a experimentální diabetologie a obezitologie. Sérové hladiny neudesinu byly měřeny sendvičovou enzymovou imunoanalýzou za použití ELISA kitu (Neudesin Human ELISA, BioVendor, Brno, Česká republika). Genová exprese genů zánětlivých, mitochondriálních a endoplazmatického retikula byla provedena metodou real-time PCR na přístroji ViiA7 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) s použitím specifických komerčně dostupných sond TaqMan® Gene Expression Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

Rutinní biochemické parametry byly měřeny na Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a na Oddělení klinické biochemie v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze.

Statistická analýza byla provedena v programu SigmaPlot 13.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) a grafy byly nakresleny pomocí GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Hodnota statistické signifikance byla určena jako $p < 0,05$.

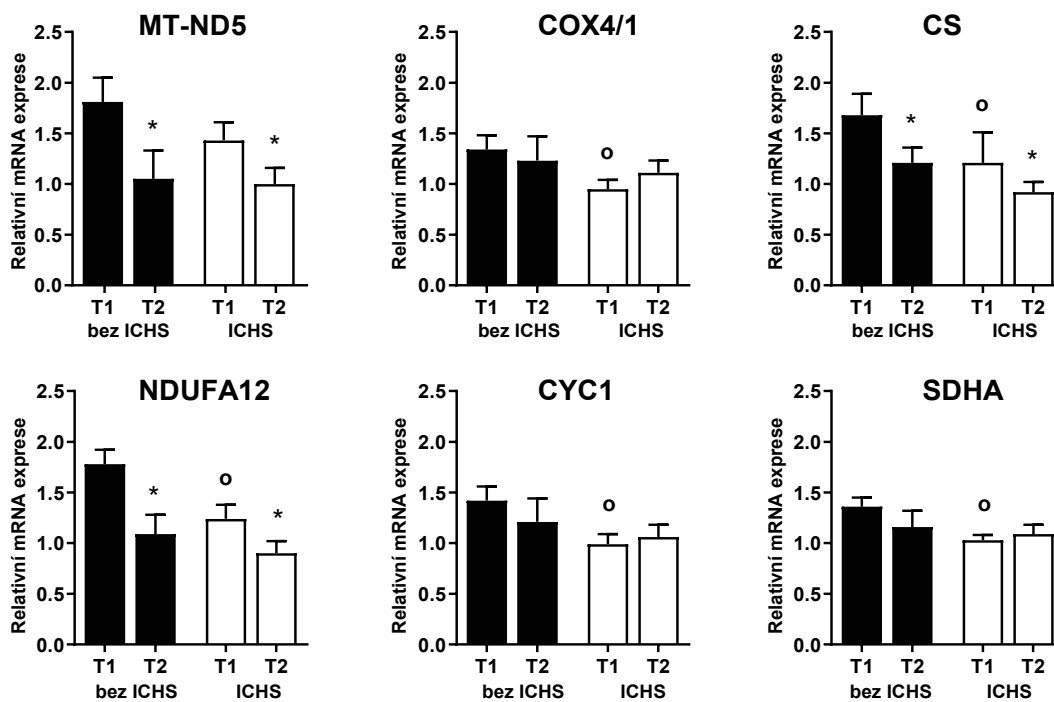
4. VÝSLEDKY

Změny exprese genů mitochondrií a stresu endoplazmatického retikula v tkáních

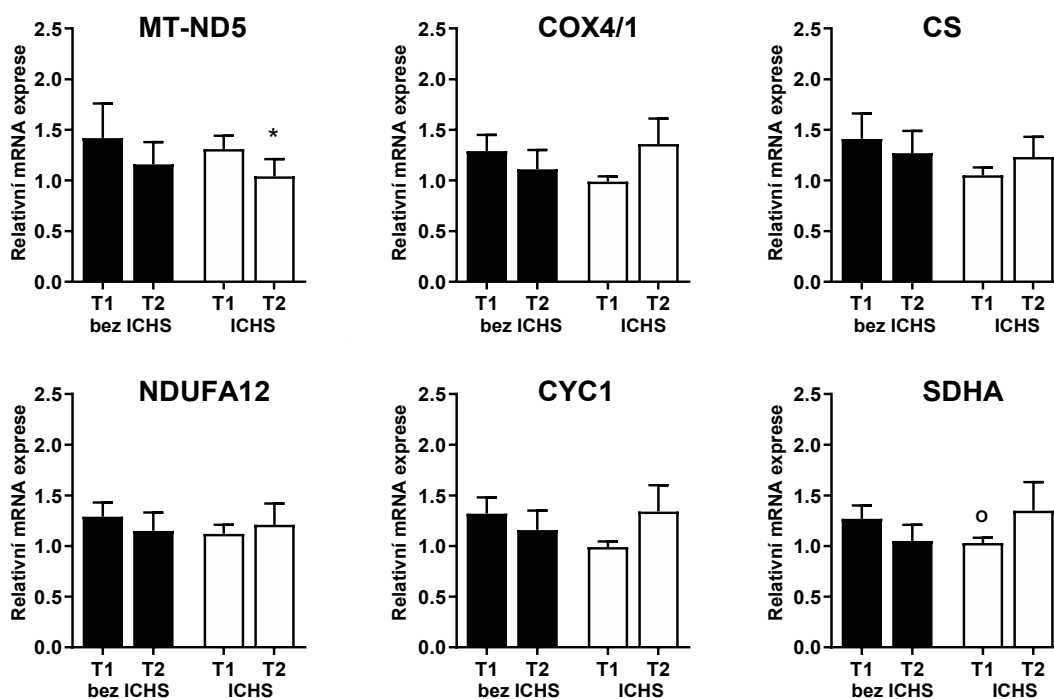
Bazální mRNA exprese téměř všech vyšetřovaných mitochondriálních genů (NDUFA12, CS, SDHA, CYC1, COX4/1) byly významně nižší v EAT ve skupině ICHS oproti skupině bez ICHS (Obrázek 1A). V SAT byla v předoperačním měření prokázána pouze signifikantně nižší mRNA exprese genu SDHA v ICHS skupině oproti skupině bez ICHS (Obrázek 1B). Operace měla významný vliv na snížení mRNA exprese genů CS, NDUFA12 a MT-ND5 v EAT bez ohledu na skupinu (Obrázek 1A). V SAT se pouze snížila exprese MT-ND5 postoperačně u skupiny s ICHS (Obrázek 1B). V pravé síni myokardu se u skupiny ICHS prokázala významně nižší exprese genu CS oproti skupině bez ICHS.

Obrázek 1. mRNA exprese mitochondriálních genů v EAT (A) a SAT (B).

A) Epikardiální tuková tkáň



B) Subkutánní tuková tkáň

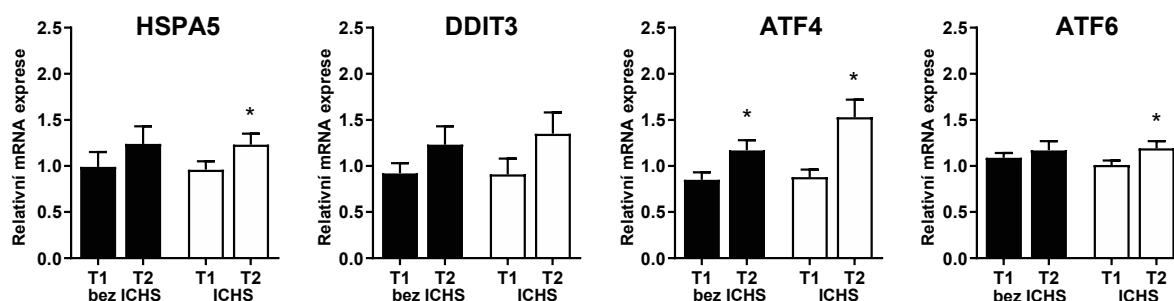


Data jsou uváděna jako průměr ± SEM. Statistická významnost je stanovena nepárovým t-testem a párovým t-testem (T1 vs. T2); *p < 0,05 vs. T1; °p < 0,05 vs. bez ICHS T1. Data byla adjustována na přítomnost T2DM. Relativní mRNA exprese byla stanovena jako změna exprese v daném vzorku normalizována k endogenní kontrole beta-2-mikroglobulin. ICHS – s ischemickou chorobou srdeční; bez ICHS – bez ischemické choroby srdeční; T1-před operací; T2-po operaci.

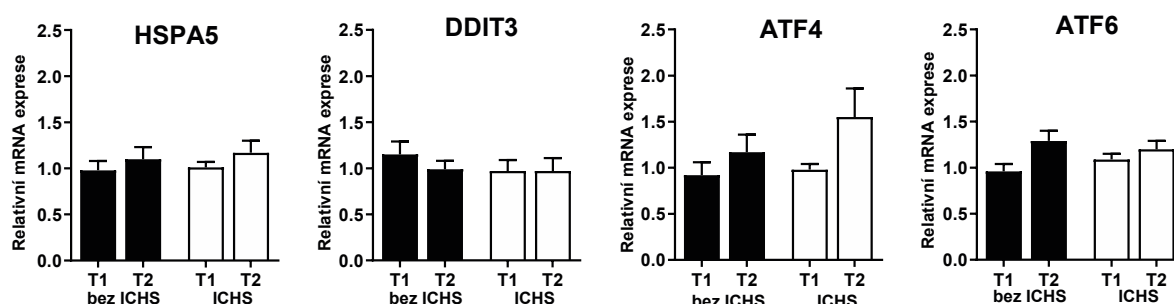
Předoperační mRNA exprese genů stresu endoplazmatického retikula prokázala zvýšené exprese genu DDIT3 v SAT oproti EAT u skupiny bez ICHS ($p=0,023$). Pooperačně se mRNA exprese zvýšila v EAT u genů HSPA5 a ATF6 u skupiny s ICHS a genu ATF4 v obou skupinách (Obrázek 2A/B).

Obrázek 2. mRNA exprese genů stresu ER v EAT (A) a SAT (B).

A) Epikardiální tuková tkáň



B) Subkutánní tuková tkáň



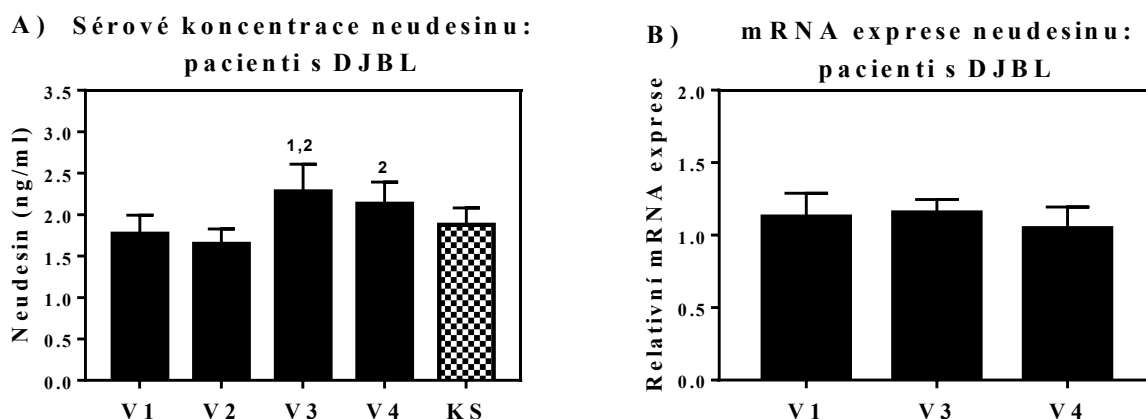
Data jsou uváděna jako průměr \pm SEM. Statistická významnost je stanovena nepárovým t-testem a párovým t-testem (T1 vs. T2): * $p < 0,05$ vs. T1; ° $p < 0,05$ vs. SAT bez ICHS T1. Relativní mRNA exprese byla stanovena jako změna exprese v daném vzorku normalizována k endogenní kontrole beta-2-mikroglobulin. ICHS – s ischemickou chorobou srdeční; bez ICHS – bez ischemické choroby srdeční; T1-před operací; T2-po operaci.

Stanovení sérových hladin neudesinu

Před operací měli všichni obézní pacienti s i bez T2DM indikovaní na GP a DJBL, stejně tak i pacienti s funkční hypoglykemií, srovnatelné hladiny sérového neudesinu s kontrolními zdravými pacienty.

Implantace DJBL se projevila zvýšením hladin sérového neudesinu již po 6 měsících a zvýšené hladiny byly patrné i 10 měsíců po zavedení rukávu (Obrázek 3A). mRNA exprese neudesinu nebyla tímto zákrokem ovlivněna (Obrázek 3B).

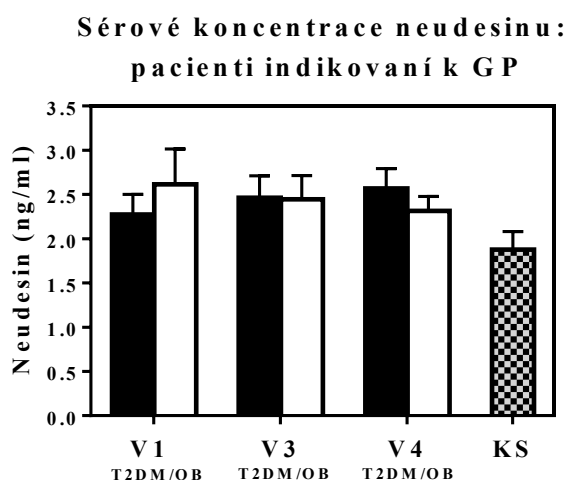
Obrázek 3. A) sérové koncentrace neudesinu u pacientů s DJBL; B) mRNA exprese neudesinu (NENF) u pacientů s DJBL



Data jsou uváděna jako průměr \pm SEM. Statistická významnost je stanovena jednosměrnou analýzou rozptylu nebo neparametrickou verzí testu dle normality dat: ¹p < 0,05 vs. V1; ²p < 0,05 vs. V2; V1 – před DJBL, V2 – 1 měsíc po DJBL, V3 – 6 měsíců po DJBL, V4 – 10 měsíců po DJBL; KS – kontrolní skupina; DJBL – duodeno-jejunální rukáv.

Gastrická plikace neměla efekt na sérové hladiny neudesinu (Obrázek 4). mRNA exprese neudesinu nebyla ovlivněna váhovou redukcí. Rozdíly v mRNA expresi neudesinu mezi subkutánní a viscerální tukovou tkání před operací nebyly prokázány (Obrázek 5B). Došlo k dočasnému navýšení mRNA exprese neudesinu 6 měsíců po provedení gastrické plikace u obézních pacientů bez T2DM v porovnání s pacienty s T2DM (Obrázek 5A).

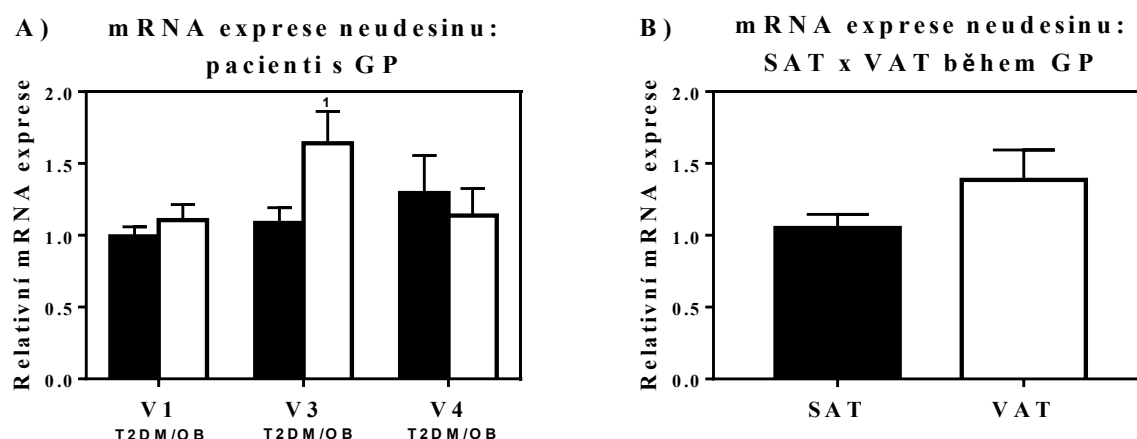
Obrázek 4. Sérové koncentrace neudesinu u pacientů indikovaných k GP.



Data jsou uváděna jako průměr \pm SEM. Statistika je vyhodnocena jednosměrnou analýzou rozptylu nebo neparametrickou verzí testu dle normality dat; dále nepárovým t-test či Mann-Whitney testem.

V1 – před gastrickou plikací, V3 – 6 měsíců po gastrickou plikací, V4 – 12 měsíců po gastrické plikaci; KS – kontrolní skupina; OB – obézní jedinci bez T2DM; T2DM – jedinci s diabetes mellitus 2. typu; GP – gastrická plikace.

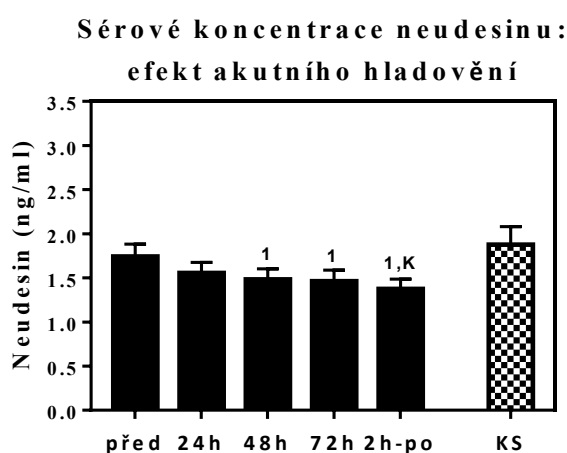
Obrázek 5. A) mRNA exprese neudesinu v SAT u pacientů po GP; B) mRNA exprese neudesinu v SAT vs. VAT u pacientů během GP



Data jsou uváděna jako průměr ± SEM. Statistika je vyhodnocena jednosměrnou analýzou rozptylu nebo neparametrickou verzí testu dle normality dat, dále pak párový t test v porovnání tkání SAT a VAT; statistická významnost hodnocena nepárovým t-testem či Mann-Whitney testem OB x T2DM; ¹p <0,05 vs. V3-T2DM; V1 – před gastrickou plikací, V3 – 6 měsíců po gastrické plikaci, V4 – 12 měsíců po gastrické plikaci; OB – obézní jedinci bez T2DM; T2DM – jedinci s diabetes mellitus 2. typu; SAT – subkutánní tuková tkáň; VAT – viscerální tuková tkáň

U pacientů s funkční hypoglykemií podstupující 72hodinový test akutního hladovění došlo ke snížení hladiny sérového neudesinu po 48 i 72 hodinách lačnění a následně 2 hodiny po realimentaci v porovnání se zdravými kontrolními subjekty (Obrázek 6).

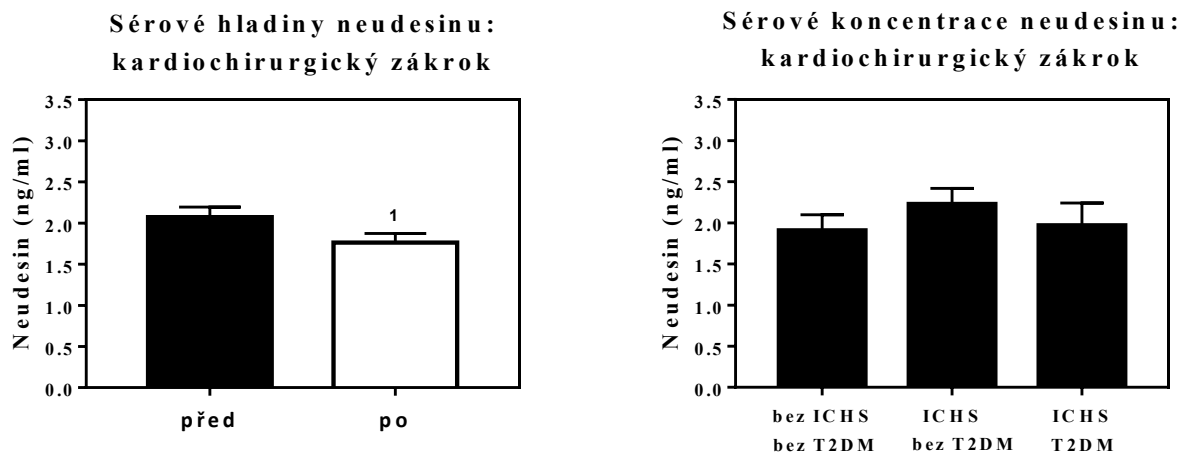
Obrázek 6. Sérové koncentrace neudesinu: efekt akutního hladovění.



Data jsou uváděna jako průměr ± SEM. Statistická významnost je stanovena jednosměrnou analýzou rozptylu nebo neparametrickou verzí testu dle normality dat: ¹p <0,05 vs. před; ^Kp <0,05 vs. KS. KS – kontrolní skupina.

Pacienti indukovaní k elektivnímu kardiologickému zákroku měli hladiny sérového neudesinu významně vyšší před operací v porovnání se stavem po operaci, ale mezi skupinami (3 skupiny: bez ICCHS, s ICCHS bez T2DM a s ICCHS s T2DM) jsme rozdíl nezaznamenali (Obrázek 7).

Obrázek 7. Sérové hladiny neudesinu u pacientů indikovaných ke kardiologickému zákroku.



Data jsou uváděna jako průměr ± SEM. Statistická významnost je stanovena párovým t-testem ¹p <0,05 vs. před; Data mezi skupinami porovnány pomocí testu jednosměrná ANOVA. ICCHS – ischemická choroba srdeční; T2DM – jedinci s diabetes mellitus 2.typu.

5. DISKUZE

Obezita a s ní přidružené zdravotní komplikace jsou neustále se zvyšující hrozbou pro lidstvo. Jedná se o celosvětový problém, kdy obézních pacientů neustále přibývá a spolu s obezitou vzrůstá i nárůst v počtu nemocných s jejími metabolickými a dalšími komplikacemi jako je arteriální hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus 2. typu. Přítomnost těchto komorbidit vede k rozvoji zejména chronických kardiovaskulárních onemocnění. Všechny tyto zdravotní komplikace ovlivňují jak kvalitu života těchto pacientů, tak i zvyšují jejich morbiditu a mortalitu (Dai et al. 2020). Zejména obezita a její metabolické komplikace jsou podmíněny změnami v kvalitě a množství tukové tkáně v organizmu. Je také jasně prokázáno, že tato souvislost je i mezi tukovou tkání a kardiovaskulárními poruchami (Patel et al. 2017). V naší práci jsme se zaměřili zejména na patofyziologii tukové tkáně u pacientů s obezitou a změny jejich charakteristik v kontextu obezity a přítomnosti metabolických a kardiovaskulárních komplikací. Důležitým aspektem této práce je zaměření na epikardiální tukovou tkáň, která může mít velký význam při rozvoji onemocnění srdce včetně aterosklerózy koronárních tepen.

Tuková tkáň obklopující srdeční sval může zásadním způsobem ovlivnit správnou funkci tohoto orgánu. Jedná se o epikardiální a perikardiální tukovou tkáň, které obklopují srdce až z 80 %. První část této práce je zaměřena na měření změn v mRNA expresi mitochondriálních genů. Mitochondrie patří mezi nepostradatelné součásti buněčného energetického metabolismu a mají v organizmu i řadu dalších důležitých funkcí. V obecné rovině je mitochondriální dysfunkce především ve svalové tkáni spojována s nedostatečnou metabolizací tkáňových lipidů a s ektopickým ukládáním mimo tukovou tkáň vedoucí k inzulinové rezistenci (Petersen et al. 2003, Sangwung et al. 2020).

V naší práci jsme potvrdili, že dysregulace funkce mitochondrií projevující se změnou exprese mitochondriálních genů se může spolupodílet i na patofyziologii ischemické choroby srdeční. Exprese mRNA pro vybrané mitochondriální geny je v epikardiální tukové tkáni podstatně nižší u pacientů s ICHS oproti pacientům bez ICHS. Zároveň v subkutánní tukové tkáni, v mezižebním ani srdečním svaly nejsou tyto změny v expresi mitochondriální mRNA patrné. Z toho usuzujeme, že dochází k lokálním změnám, při nichž se snižuje kapacita mitochondriálního řetězce a řada dalších důležitých mitochondriálních funkcí. Jak již bylo prokázáno v řadě studií, buňky epikardiální tukové tkáně úzce komunikují a vzájemně se ovlivňují s buňkami koronárních arterií skrze endo- a parakrinní sekreci řady faktorů, jako jsou cyto-, adipo- a chemokiny, případně i dalšími mechanismy, které nejsou prozatím zcela objasněny (Kunimura et al. 2016, Matloch et al. 2018).

Pro naši studii jsme zvolili 5 významných mitochondriálních genů (NDUFA12, MT-ND5, CYC1, COX 4/1 a SDHA), které jsou součástí dýchacího řetězce mitochondrií a gen citrát syntázy, který se vyskytuje na vnější membráně mitochondrií a společně se podílí na základních funkcích mitochondrií (Hood et al. 1989, Cheng et al. 2009, Urbanová et al. 2017). Nižší mitochondriální mRNA expresi u pacientů s ICHS jsme prokázali u všech genů, vyjma MT-ND5. Výsledky naší práce tak doplňují a dále rozšiřují data od Nakajima a spol. (Nakajima et al. 2019), v níž autoři prokázali nižší kapacitu mitochondriálního řetězce v epikardiální tukové tkáni u pacientů s ICHS. Naše práce i práce Nakajimy a spol. tak společně naznačují sníženou mitochondriální aktivitu i funkci v epikardiální tukové tkáni u pacientů s ICHS, zatímco v podkožní tukové tkáni nebyly v naší práci tyto změny prokázány (Nakajima et al. 2019). Naše výsledky tak naznačují, že specifické změny v epikardiální tukové tkáni mohou být odlišné od jiných tukových dep a podílet se například na rozvoji ICHS.

Je zřejmé, že u pacientů s ischemickou chorobou srdeční se na jejím rozvoji podílí také chronická zánětlivá reakce. Tuková tkáň zejména ta metabolicky aktivnější, v tomto případě epikardiální, produkuje řadu pro- i proti- zánětlivých faktorů. Pro normální funkci EAT je mimo jiné klíčová i fyziologická funkce mitochondriální genové exprese a aktivity (Aldiss et al. 2017). Naše výsledky prokazují, že existuje vzájemný vztah mezi EAT dysfunkcí a koronární aterosklerózou (Patel et al. 2017). Zajímavé však je, že jsme u pacientů s ICHS nenalezli žádné významné rozdíly v mitochondriální genové expresi v subkutánní tukové tkáni oproti rozdílům nalezeným v epikardiální tukové tkáni, což je v souladu s již publikovanými rozdíly v zánětlivých markerech mezi těmito tkáněmi (více prozánětlivý profil viscerálního tuku). Naše výsledky tak naznačují možný blízký vztah mezi změnami v EAT a jeho vlivem na rozvoj ICHS (Vyas et al. 2021). Některé studie poukazují na podobnost zánětlivého profilu v subkutánní a perikardiální tukové tkáni, což doplňuje informaci, že epikardiální tuková tkáň je oproti perikardiální tukové tkáni metabolicky aktivnější a má jednoznačně blíže odrážející zánětlivý profil v kontextu s myokardem (Åkra et al. 2022).

V naší práci jsme kromě změn v expresi mitochondriálních genů v tukové tkáni zaznamenali snížení mRNA exprese citrát syntázy v myokardu pravé síně v ICHS skupině. Citrát syntáza je enzym katalyzující první krok Krebsova cyklu v matrix mitochondrií. Tento pokles lze tak pokládat za náznak celkového snížení mitochondriální funkce. Tyto výsledky by mohly pomoci k lepšímu porozumění vztahu mezi ICHS a dalšími onemocněními srdce jako jsou fibrilace síní či srdeční selhání (Ozcan et al. 2019). Právě obě tato onemocnění jsou velmi těsně svázána s obezitou, která významně zvyšuje riziko jejich vzniku.

Primárně jsme se zaměřili na porovnání pacientů s ICHS a bez ICHS bez ohledu na přítomnost diabetu. Tento primární cíl byl stanoven zejména z důvodu nedostatečného množství pacientů s T2DM, kteří tvořili jen 37 % ze skupiny ICHS a žádný z pacientů bez ICHS neměl diagnostikován T2DM. Data jsme však u těchto pacientů adjustovali na přítomnost diabetu a dle našich výsledků přítomnost T2DM v naší práci nemělo žádný vliv na mRNA expresi stanovovaných mitochondriálních genů nad rámec přítomnosti, respektive nepřítomnosti ICHS. Studie, které by specificky studovaly vliv diabetu na mitochondriální funkci v EAT nejsou dosud k dispozici. Naše výsledky jsou v rozporu s dříve publikovanou prací vědců ze Švédska (Dahlman et al. 2006), kteří prokázali nižší expresi genů elektron transportního řetězce u obézních pacientů s T2DM oproti štíhlým jedincům. Jelikož se soubory pacientů výrazně liší v parametru BMI a rozsahu různých přidružených komorbidit, v naší studii jsme se zaměřili primárně na ICHS. Je těžké vyvozovat závěry ve vztahu mitochondriální exprese v epikardiální tukové tkáni a přímého vlivu T2DM, i přestože byla již publikována data prokazující silnou korelaci mezi mitochondriální dysfunkcí a metabolickými onemocněními, zahrnující obezitu a T2DM (Lee et al. 2019). Výše popsané rozdíly však mohou být významně modulovány přítomností dalších komorbidit, například obezity.

Oproti změnám v mitochondriální expresi jsme nezaznamenali rozdíly v expresi genů stresu endoplazmatického retikula v žádné z vyšetřovaných tkání ani u jedné skupiny pacientů. Souvislosti mezi kardiovaskulárními poruchami a změnami ve fyziologii endoplazmatického retikula jsou popsány, některé práce prokazují i akumulaci špatně sbalených či nesbalených proteinů v kardiomyocytech vedoucí ke stresu endoplazmatického retikula (Cominacini et al. 2015, Zhu and Zhou 2021). I přesto jsou některé výsledky ve vztahu stresu endoplazmatického retikula a ICHS nejasné a protichůdné, zejména z důvodu omezeného počtu klinických studií v porovnání s experimentálními pracemi (Liu et al. 2016). V naší studii jsme oproti některým experimentálním pracím nezaznamenali žádné zvýšení exprese genů stresu endoplazmatického retikula v žádné z vyšetřovaných tkání. Částečně by se to dalo vysvětlit faktem, že v experimentu byl stres endoplazmatického retikula primárně asociován s degenerujícími kardiomyocyty (Azfer et al. 2006). Stres endoplazmatického retikula má nezpochybnitelnou funkci u všech kardiovaskulárních poruch zahrnujících i ICHS (Mozzini et al. 2017). Z našich výsledků však vyplývá, že exprese genů stresu endoplazmatického retikula v EAT nemají v tomto případě tak zásadní vztah k ICHS jako mitochondriální dysfunkce. Tyto výsledky mRNA expresí je však třeba doplnit o další studie potvrzující tyto změny i na úrovni proteinů.

Jedním z nedávno objevených faktorů s možnou úlohou v regulaci metabolismu a energetické homeostázy je neudesin, který byl původně identifikován v centrálním nervovém systému, kde měl vliv v řadě regulačních drah zahrnujících příjem potravy, energetickou homeostázu, chování či aktivitu sympatiku (Kimura et al. 2005). Neudesin je však produkován a exprimován i v periferních tkáních jako je tuková tkáň, srdce, plíce a ledviny (Kimura et al. 2005). Jeho exprese byla také potvrzena i u řady nádorů (Ohta et al. 2015). Jeho četné funkce jsou stále intenzivně zkoumány ať již v oblasti energetického metabolismu, onkologie (Ohta et al. 2015) či syndromu polycystických ovarii (Bozkaya et al. 2020).

Experimentální studie na neudesin knockout myších prokázala rezistenci těchto myší na dietou-indukovanou obezitu a s ní spojené metabolické komplikace. Je to vysvětlováno zvýšenou aktivitou sympatiku s dopadem na následný nárůst energetického výdeje, lipolýzou bílé tukové tkáně, produkcí tepla a oxidací volných mastných kyselin v hnědé tukové tkáni (Ohta et al. 2015). Je ale zajímavé, že intracerebroventrikulární podávání rekombinantního neudesinu snížilo příjem potravy a tělesnou hmotnost, což naznačuje jeho komplexní roli v regulaci energetické homeostázy s potenciálními rozdíly v periferních a centrálních účincích. Kromě toho bylo podávání neudesinu účinné pouze u štíhlých myší, zatímco jeho účinky na příjem potravy byly oslabeny u obézních myší s obezitou indukovanou pomocí vysokotukové diety (Byerly et al. 2013).

Přesná úloha neudesinu v regulaci energetické homeostázy tak dosud stále není definitivně stanovena. Na základě dostupné literatury, jsme neobjevili informace o potenciálních rozdílech v cirkulujících hladinách neudesinu mezi obézními a štíhlými pacienty a jeho možném vlivu a vztahu k energetickému metabolismu u lidí. To nás vedlo ke zkoumání možných rozdílů cirkulujících koncentracích neudesinu u pacientů s obezitou s přítomností nebo bez přítomnosti T2DM. V naší studii jsme však nezjistili signifikantní rozdíly v hladinách sérového neudesinu u obézních jedinců s T2DM, bez T2DM ani u zdravých štíhlých kontrolních subjektů. Pro lepší přehled a dynamický aspekt v regulaci hladin sérového neudesinu jsme do naší studie zvolili jedince podstupující tři různé intervence ovlivňující energetickou homeostázu. Obézní diabetičtí pacienti podstupující DJBL měli významně zvýšené hladiny cirkulujícího neudesinu 6 měsíců po zavedení rukávu, které přetrvávalo až do 10. měsíce, kdy došlo k vyjmutí rukávu z duodena. Zavedení rukávu vedlo dále ke snížení tělesné hmotnosti a ke zlepšení glukózové tolerance a kompenzace diabetu. V naší práci jsme prokázali pozitivní korelaci mezi sérovými hladinami neudesinu a inzulínu, což je zajímavé s ohledem na jejich společnou efektorovou dráhu včetně aktivace MAPK a PI3K signálních kaskád (Saltiel and Kahn 2001, Ohta et al. 2015). Nicméně

tento potenciální přímý vztah neudesinu a metabolického zlepšení po DJBL nepotvrzují naše výsledky pacientů s T2DM a obezitou podstupující bariatrický zákrok. U nich došlo taktéž ke snížení tělesné hmotnosti a zlepšení glukózové tolerance, podobně jako u pacientů po DJBL, ale jejich hladiny sérového neudesinu neukázaly žádné významné změny po operaci během celé 12měsíční doby pozorování. Třetí skupina pacientů zahrnovala štíhlé jedince podstupující 72hodinové akutní hladovění za účelem vyloučení organické hyperinzulinémie. U těchto pacientů došlo k poklesu sérových hladin neudesinu, což naznačuje, že některé změny energetické homeostázy jsou spojeny i se změnami sérových hladin neudesinu. Nicméně, tento vztah není konzistentní a není pozorovatelný u všech intervenčních zásahů.

Tuková tkáň byla popsána jako jeden ze zdrojů neudesinu u myši (Kimura et al. 2009). Jeho specifický receptor však nebyl doposud identifikován. Předpokládá se, že neudesin působí specificky aktivací receptoru neudesinu exprimovaného v periferních neuronech v tukové tkáni nebo v její blízkosti a potlačuje tak aktivitu sympatiku (Ohta et al. 2015). Na základě tohoto poznatku jsme stanovili mRNA exprese neudesinu v tukové tkáni pacientů po bariatrické operaci. Neprokázali jsme však žádné rozdíly mezi mRNA expresí neudesinu v SAT oproti VAT. Přesto jsme však zaznamenali přechodný nárůst mRNA exprese neudesinu v SAT 6 měsíců po operaci u obézních pacientů s T2DM v porovnání s pacienty bez T2DM. U pacientů po DJBL k žádným změnám v expresích neudesinu v SAT nedošlo. Je však zajímavé, že tato data jsou v rozporu s výsledky experimentálních studií prokazujících zvýšenou exprese neudesinu v bílé tukové tkáni u myši na HFD, přičemž v hnědé tukové tkáni se změny nepotvrdily (Ohta et al. 2015). Kimura a spoluautoři (Kimura et al. 2009) popsali pomocí kultivovaných preadipocytů 3T3-L1 potlačení adipogeneze vyvolané zvýšenou expresí mRNA neudesinu. Je tedy možné, že toto přechodné zvýšení exprese neudesinu mRNA v tukové tkáni by mohlo souviset se změnami v adipogenezi vyvolanými ztrátou hmotnosti po bariatrické operaci. K ověření takového možného propojení jsou jistě potřeba další studie.

Naše studie byla první, která popisuje změny v cirkulujících hladinách neudesinu u lidí. Primárně jsme měřili hladiny cirkulujícího neudesinu s původem v periferních orgánech, které by nemusely přímo ovlivňovat změny v CNS. Jak bylo dříve dokázáno, neudesin kromě primárního efektu v CNS má i účinky v dalších tkáních mimo CNS (Kimura et al. 2009, Han et al. 2012). V současné době nejsou k dispozici žádné experimentální údaje o podávání periferního neudesinu, a proto není možné učinit závěr, zda působení neudesinu v periferních tkáních může přispět ke zlepšení po DJBL. Důležité je, že v naší studii byly hladiny neudesinu zvýšeny pouze po DJBL, ale ne po gastrické plikaci (restriktivní bariatrická operace zmenšující objem žaludku), a to i přes

vcelku srovnatelný pokles tělesné hmotnosti a zlepšení kompenzace diabetu po obou intervencích. Tato zjištění naznačují, že změny v gastrointestinálním traktu vyvolané DJBL, např. vyloučení dvanáctníku ze vstřebávání potravy, modulace hladin žlučových kyselin nebo jiné účinky specifické pro DJBL, které se u pacientů po gastrické plikaci nevyskytují (Madsbad et al. 2014, Haluzík et al. 2018), mohly přispět ke zvýšeným hladinám neudesinu v séru. Snížené koncentrace neudesinu po akutním hladovění poukazují na možné rozdíly v regulaci neudesinu při akutních a chronických intervencích snižujících příjem potravy. Získaná data nám neumožňují jednoznačně vysvětlit rozdílné trendy mezi hladinami neudesinu v séru a jeho expresí mRNA v subkutánní tukové tkáni se zvýšenou expresí u obézních subjektů po gastrické plikaci a beze změny u jedinců po DJBL; nálezy nicméně naznačují, že tuková tkáň nemusí být primárním zdrojem systémového neudesinu, a že kromě zvýšené adipozity může v lokální regulaci produkce neudesinu v tukové tkáni hrát roli také přítomnost diabetu.

Podobné výsledky publikoval i v roce 2022 Celikkol a spol. (Çelikkol et al. 2022). Měřili se sérové hladiny neudesinu u štíhlých, obézních a těžce obézních adolescentů a sledovali jejich vztah k metabolickým komplikacím. Jejich data poukazují na významně nižší hladiny neudesinu u adolescentů s obezitou, stejně jako negativní korelaci mezi hladinami neudesinu a BMI. U pacientů s diagnostikovaným metabolickým syndromem měly hladiny neudesinu tendenci vzrůstat, ale nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi obézními adolescenty s metabolickým syndromem a bez metabolického syndromu. Tedy ani z této studie není zřejmý přímý vztah metabolických poruch a hladin neudesinu. Podobně Polkowska a spoluautoři (Polkowska et al. 2019) měřili sérové hladiny neudesinu u dětí s diabetem 1. typu, přičemž prokázali statisticky vyšší průměrné koncentrace neudesinu u diabetických dětí a zároveň významnou korelaci mezi BMI a hladinami neudesinu. U dětí s diabetem je vyšší IR než u jejich zdravých vrstevníků a tento rozdíl může vysvětlovat, proč byly hladiny neudesinu vyšší u dětí s diabetem 1. typu než u dětí bez diabetu (Polkowska et al. 2019).

Za zmínku stojí i studie zabývající se vztahem mezi hladinami cirkulujícího neudesinu a onemocněním pacientek syndromem polycystických ovarií. Yasar a spol. (Yilmaz Yasar et al. 2021) prokázali nižší hladiny neudesinu u pacientek s PCOS a jeho pozitivní korelaci s progesteronem. Spekuluje se nad možností jeho přímého vlivu v patofyziologické dráze PCOS, ačkoliv není jisté, jestli nižší hladiny neudesinu ovlivňují patogenezi PCOS nebo jsou jeho následkem. PCOS má blízký vztah s metabolickými poruchami a abnormalitami jako jsou obezita, hypertenze, dyslipidémie, přičemž zmíněné poruchy zvyšují i kardiovaskulární riziko (Cakir et al. 2013).

Z výsledků naší studie tedy vyplývá, že hladiny neudesinu v séru se zvýšily po implantaci DJBL u obézních pacientů s T2DM a snížily se po akutním hladovění u neobézních subjektů. Na druhé straně sérový neudesin nebyl ovlivněn bariatrickým výkonem restriktivního typu – gastrické plikace. Celkově naše data naznačují komplexní propojení mezi změnami energetické homeostázy a koncentracemi cirkulujícího neudesinu s odlišnými účinky akutní a chronické energetické restrikce a rozdílným vlivem procedur ovlivňujících různé části trávicího traktu.

6. ZÁVĚR

V posledních letech je na léčbu a prevenci obezity kladen zvýšený důraz, nicméně její výskyt v populaci stále stoupá. U obézních pacientů dochází ke změnám nejen množství, ale i fyziologické funkce tukové tkáně a ke zvýšené produkci prozánětlivých faktorů adipocyty i přítomnými imunokompetentními buňkami. Při zvýšených hladinách cirkulujících zánětlivých cytokinů dochází k rozvoji systémové chronické zánětlivé reakce nízkého stupně tzv. subklinického zánětu. Ten představuje podklad pro rozvoj řady komplikací obezity, včetně inzulinové rezistence a diabetes mellitus 2. typu. Tento stav je dále podpořen endokrinní dysfunkcí tukové tkáně charakterizovanou zvýšením hladin leptinu a prozánětlivých cytokinů. Dochází také k ovlivnění metabolismu na buněčné úrovni v důsledku poškození funkce mitochondrií i endoplazmatického retikula. Při narušení fyziologických dějů zejména ve viscerální tukové tkáni dochází k rozvoji metabolického syndromu charakterizovaného obezitou, inzulinovou rezistencí, T2DM, dyslipidemií a zvýšeným rizikem kardiovaskulárních komplikací.

Naše studie přinesla informace ohledně mRNA exprese mitochondriálních genů v epikardiální tukové tkáni pacientů podstupujících kardiochirurgickou operaci. Pacienti s ICHS oproti pacientům bez ICHS měli významně sníženou míru mRNA exprese mitochondriálních genů pouze v epikardiální tukové tkáni, ale nikoli v subkutánní tukové tkáni. Ani v jedné z těchto tkání nebyla přítomnost ICHS ovlivněna mRNA exprese genů stresu endoplazmatického retikula. Větší tloušťka EAT u skupiny ICHS také poukazuje na její zvětšení, které může vést k endokrinní dysfunkci a tím podpořit vznik ICHS a dalších srdečních onemocnění. Výsledky naznačují, že pacienti s ICHS mají buď menší denzitu nebo zhoršenou funkci mitochondrií. To může zásadně ovlivnit jejich energetický metabolismus a vést k řadě významných poruch. Není však známo, zda je ICHS faktorem přímo ovlivňujícím mitochondrie v epikardiální tukové tkáni, nebo se jedná o důsledek těchto změn. Je však zřejmé, že tyto patofyziologické změny jsou v úzké návaznosti.

Druhá část práce se zaměřila na neudesin, faktor primárně produkovaný v CNS, ale zároveň i v dalších tkáních, jako je tuková tkáň, s možným vlivem na regulaci energetické homeostázy. Sledovali jsme vliv různých intervencí ovlivňujících hmotnost či energetickou homeostázu na hladiny neudesinu. U pacientů podstupujících váhovou redukci zavedením DJBL byl významný nárůst sérových hladin neudesinu. U těchto pacientů zároveň došlo k poklesu BMI a ke zlepšení glykémie nalačno a HbA_{1c}, stejně jako u pacientů po bariatrické operaci (gastrické plikaci), u kterých však hladiny neudesinu nebyly ovlivněny. U pacientů po DJBL nebyly prokázány změny v mRNA expresi neudesinu v SAT. Naopak u obézních pacientů po gastrické plikaci došlo ke snížení mRNA exprese neudesinu v SAT. Možný vztah neudesinu a

energetického metabolismu naznačují snížené hladiny neudesinu u štíhlých pacientů při akutním hladovění. Změny v sérových koncentracích neudesinu jsou však u různých intervencí rozdílné a naznačují jeho komplexní vztah k regulaci energetického metabolismu.

7. LITERATURA

- ÅKRA, S., I. SELJEFLOT, B. BRAATHEN, V. BRATSETH, C. H. HANSEN, H. ARNESEN, et al. S. J. A. P. SOLHEIM (2022). "The NLRP3 inflammasome activation in subcutaneous, epicardial and pericardial adipose tissue in patients with coronary heart disease undergoing coronary by-pass surgery." 2022, **48**: 47-54.
- ALDISS, P., G. DAVIES, R. WOODS, H. BUDGE, H. S. SACKS and M. E. SYMONDS (2017). "'Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk." Int J Cardiol, 2017, **228**: 265-274.
- AZFER, A., J. NIU, L. M. ROGERS, F. M. ADAMSKI and P. E. KOLATTUKUDY (2006). "Activation of endoplasmic reticulum stress response during the development of ischemic heart disease." Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, **291**(3): H1411-1420.
- BASTIEN, M., P. POIRIER, I. LEMIEUX and J.-P. DESPRÉS (2014). "Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease." Progress in cardiovascular diseases, 2014, **56**(4): 369-381.
- BOZKAYA, G., O. FENERCIOGLU, İ. DEMİR, A. GULER, B. ASLANIPOUR and M. CALAN (2020). "Neudesin: a neuropeptide hormone decreased in subjects with polycystic ovary syndrome." Gynecol Endocrinol, 2020, **36**(10): 849-853.
- BYERLY, M. S., R. D. SWANSON, N. N. SEMSARZADEH, P. S. MCCULLOH, K. KWON, S. AJA, et al. S. BLACKSHAW (2013). "Identification of hypothalamic neuron-derived neurotrophic factor as a novel factor modulating appetite." American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2013, **304**(12): R1085-R1095.
- CAKIR, E., M. DOĞAN, O. TOPALOGLU, M. OZBEK, E. CAKAL, M. G. VURAL, et al. T. DELIBASI (2013). "Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism." Atherosclerosis, 2013, **226**(1): 291-295.
- ÇELIKKOL, A., Ç. BINAY, Ö. AYÇİÇEK and S. GÜZEL (2022). "Serum Neudesin Levels in Obese Adolescents." J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2022, **14**(1): 69-75.
- COMINACINI, L., C. MOZZINI, U. GARBIN, A. PASINI, C. STRANIERI, E. SOLANI, et al. A. FRATTA PASINI (2015). "Endoplasmic reticulum stress and Nrf2 signaling in cardiovascular diseases." Free Radic Biol Med, 2015, **88**(Pt B): 233-242.
- DAHLMAN, I., M. FORSGREN, A. SJÖGREN, E. A. NORDSTRÖM, M. KAAMAN, E. NÄSLUND, et al. P. ARNER (2006). "Downregulation of electron transport chain genes in visceral adipose tissue in type 2 diabetes independent of obesity and possibly involving tumor necrosis factor- α ." Diabetes, 2006, **55**(6): 1792-1799.
- DAI, H., T. A. ALSALHE, N. CHALGHAF, M. RICCÒ, N. L. BRAGAZZI and J. WU (2020). "The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990-2017: An analysis of the Global Burden of Disease Study." PLoS Med, 2020, **17**(7): e1003198.
- DRAGER, L. F., S. M. TOGEIRO, V. Y. POLOTSKY and G. LORENZI-FILHO (2013). "Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome." J Am Coll Cardiol, 2013, **62**(7): 569-576.
- HALUZÍK, M., H. KRATOCHVÍLOVÁ, D. HALUZÍKOVÁ and M. MRÁZ (2018). "Gut as an emerging organ for the treatment of diabetes: focus on mechanism of action of bariatric and endoscopic interventions." J Endocrinol, 2018, **237**(1): R1-R17.
- HAN, K. H., S. H. LEE, S. A. HA, H. K. KIM, C. LEE, D. H. KIM, et al. J. W. KIM (2012). "The functional and structural characterization of a novel oncogene GIG47 involved in the breast tumorigenesis." BMC Cancer, 2012, **12**: 274.
- HOOD, D. A., R. ZAK and D. PETTE (1989). "Chronic stimulation of rat skeletal muscle induces coordinate increases in mitochondrial and nuclear mRNAs of cytochrome-c-oxidase subunits." Eur J Biochem, 1989, **179**(2): 275-280.

CHENG, T. L., C. C. LIAO, W. H. TSAI, C. C. LIN, C. W. YEH, C. F. TENG and W. T. J. J. O. C. B. CHANG (2009). "Identification and characterization of the mitochondrial targeting sequence and mechanism in human citrate synthase." 2009, **107**(5): 1002-1015.

JOHNSON, A. M. and J. M. OLEFSKY (2013). "The origins and drivers of insulin resistance." *Cell*, 2013, **152**(4): 673-684.

KAHN, S. E., R. L. HULL and K. M. UTZSCHNEIDER (2006). "Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes." *Nature*, 2006, **444**(7121): 840.

KIMURA, I., M. KONISHI, T. ASAKI, N. FURUKAWA, K. UKAI, M. MORI, et al.M. FUJIMOTO (2009). "Neudesin, an extracellular heme-binding protein, suppresses adipogenesis in 3T3-L1 cells via the MAPK cascade." *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **381**(1): 75-80.

KIMURA, I., M. YOSHIOKA, M. KONISHI, A. MIYAKE and N. ITOH (2005). "Neudesin, a novel secreted protein with a unique primary structure and neurotrophic activity." *J Neurosci Res*, 2005, **79**(3): 287-294.

KUNIMURA, A., H. ISHII, T. UETANI, K. HARADA, K. HIRAYAMA, S. HARATA, et al.T. MUROHARA (2016). "Impact of adipose tissue composition on cardiovascular risk assessment in patients with stable coronary artery disease." *Atherosclerosis*, 2016, **251**: 206-212.

LEE, J. H., A. PARK, K. J. OH, S. C. LEE, W. K. KIM and K. H. BAE (2019). "The Role of Adipose Tissue Mitochondria: Regulation of Mitochondrial Function for the Treatment of Metabolic Diseases." *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(19).

LIU, M.-Q., Z. CHEN and L.-X. J. A. P. S. CHEN (2016). "Endoplasmic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases." 2016, **37**(4): 425-443.

MADSBAD, S., C. DIRKSEN and J. J. HOLST (2014). "Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery." *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**(2): 152-164.

MATLOCH, Z., H. KRATOCHVÍLOVÁ, A. CINKAJZLOVÁ, M. LIPŠ, P. KOPECKÝ, M. POŘÍZKA, et al.J. KLOUČKOVÁ (2018). "Changes in Omentin Levels and Its mRNA Expression in Epicardial Adipose Tissue in Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery: the Influence of Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease." *Physiological research*, 2018, **67**(6): 881.

MOZZINI, C., L. COMINACINI, U. GARBIN and A. M. FRATTA PASINI (2017). "Endoplasmic Reticulum Stress, NRF2 Signalling and Cardiovascular Diseases in a Nutshell." *Curr Atheroscler Rep*, 2017, **19**(8): 33.

NAKAJIMA, T., T. YOKOTA, Y. SHINGU, A. YAMADA, Y. IBA, K. UJIHIRA, et al.S. KINUGAWA (2019). "Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation capacity in epicardial adipose tissue is associated with decreased concentration of adiponectin and severity of coronary atherosclerosis." *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 3535.

OHTA, H., I. KIMURA, M. KONISHI and N. ITOH (2015). "Neudesin as a unique secreted protein with multi-functional roles in neural functions, energy metabolism, and tumorigenesis." *Frontiers in molecular biosciences*, 2015, **2**: 24.

OHTA, H., M. KONISHI, Y. KOBAYASHI, A. KASHIO, T. MOCHIYAMA, S. MATSUMURA, et al.I. KIMURA (2015). "Deletion of the neurotrophic factor neudesin prevents diet-induced obesity by increased sympathetic activity." *Sci Rep*, 2015, **5**: 10049.

OZCAN, C., Z. LI, G. KIM, V. JEEVANANDAM and N. URIEL (2019). "Molecular Mechanism of the Association Between Atrial Fibrillation and Heart Failure Includes Energy Metabolic Dysregulation Due to Mitochondrial Dysfunction." *J Card Fail*, 2019, **25**(11): 911-920.

PATEL, V. B., S. SHAH, S. VERMA and G. Y. OUDIT (2017). "Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease." *Heart Fail Rev*, 2017, **22**(6): 889-902.

PETERSEN, K. F., D. BEFROY, S. DUFOUR, J. DZIURA, C. ARIYAN, D. L. ROTHMAN, et al. G. I. SHULMAN (2003). "Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance." *Science*, 2003, **300**(5622): 1140-1142.

POLKOWSKA, A., I. E. PASIEROWSKA, M. PASŁAWSKA, E. PAWLUCZUK and A. BOSSOWSKI (2019). "Assessment of Serum Concentrations of Adropin, Afamin, and Neudesin in Children with Type 1 Diabetes." *Biomed Res Int*, 2019, **2019**: 6128410.

REAVEN, G. M. (1988). "Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease." *Diabetes*, 1988, **37**(12): 1595-1607.

REILLY, J. J., E. METHVEN, Z. C. MCDOWELL, B. HACKING, D. ALEXANDER, L. STEWART and C. J. KELNAR (2003). "Health consequences of obesity." *Arch Dis Child*, 2003, **88**(9): 748-752.

SALTIEL, A. R. and C. R. KAHN (2001). "Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism." *Nature*, 2001, **414**(6865): 799-806.

SANGWUNG, P., K. F. PETERSEN, G. I. SHULMAN and J. W. KNOWLES (2020). "Mitochondrial Dysfunction, Insulin Resistance, and Potential Genetic Implications." *Endocrinology*, 2020, **161**(4).

URBANOVÁ, M., M. MRÁZ, V. ĎUROVCOVÁ, P. TRACHTA, J. KLOUČKOVÁ, P. KAVALKOVA, et al. L. J. P. R. WENCHICH (2017). "The effect of very-low-calorie diet on mitochondrial dysfunction in subcutaneous adipose tissue and peripheral monocytes of obese subjects with type 2 diabetes mellitus." 2017, **66**(5): 811-822.

VYAS, V., H. BLYTHE, E. G. WOOD, B. SANDHAR, S. J. SARKER, D. BALMFORTH, et al. M. P. LONGHI (2021). "Obesity and diabetes are major risk factors for epicardial adipose tissue inflammation." *JCI Insight*, 2021, **6**(16).

WHO. (2021). "Diabetes fact sheet 2021." Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

YILMAZ YASAR, H., M. DEMIRPENCE, A. COLAK, M. ZEYTINLI, E. YASAR and A. TAYLAN (2021). "Serum neudesin levels in patients with polycystic ovary syndrome." *Ginekol Pol*, 2021.

ZHU, H. and H. ZHOU (2021). "Novel Insight into the Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathogenesis of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury." *Oxid Med Cell Longev*, 2021, **2021**: 5529810.

9. SEZNAM PUBLIKACÍ

H Index = 10; počet citací = 245

Publikace vztahující se k tématu práce

Publikace v časopisech s IF:

KRATOCHVÍLOVÁ, H., MRÁZ, M., KASPEROVÁ, BJ., HLAVÁČEK, D., MAHRÍK, J., LAŇKOVÁ, I., CINKAJZLOVÁ, A., MATLOCH, Z., LACINOVÁ, Z., TRNOVSKÁ, J., IVÁK, P., NOVODVORSKÝ, P., NETUKA, I., HALUZÍK, M. Different expression of mitochondrial and endoplasmic reticulum stress genes in epicardial adipose tissue depends on coronary atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*. 2021, **22**(9), art. no. 4538. ISSN 1661-6596. e-ISSN 1422-0067. IF 5.924.

KRATOCHVÍLOVÁ, H., LACINOVÁ, Z., KLOUČKOVÁ, J., KAVALKOVA, P., CINKAJZLOVÁ, A., TRACHTA, P., KRIZOVA, J., BENEŠ, M., DOLEZALOVA, K., FRIED, M., VLASÁKOVÁ, Z., PELIKÁNOVÁ, T., ŠPIČÁK, J., MRÁZ, M., HALUZÍK, M. Neudesin in obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of acute fasting and weight reducing interventions. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: Targets and therapy*. 2019, **12**(March 28), 423-430. ISSN 1178-7007. e-ISSN 1178-7007. IF 3.168.

Abstrakta přednášek/posterů:

KRATOCHVÍLOVÁ H., CINKAJZLOVÁ A., LACINOVÁ Z., KLOUČKOVÁ J., LAŇKOVÁ I., PAVLOVIČOVÁ R., ČECHOVÁ M., LIPŠ M., KOPECKÝ P., POŘÍZKA M., LINDNER J., MRÁZ M., HALUZÍK M. (2019). „Změny expresního profilu tukové a svalové tkáně u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a ischemickou chorobou srdeční.“ DMEV – 55. Diabetologické dny. 10. -13. dubna 2019 – Luhačovice. 22: 27 (Podporováno: MZO 00023001 and RVO VFN64165).

KRATOCHVÍLOVÁ H., CINKAJZLOVÁ A., LACINOVÁ Z., KLOUČKOVÁ J., LIPŠ M., KOPECKÝ P., POŘÍZKA M., LINDNER J., MRÁZ M., HALUZÍK M. (2019). „mRNA expression profile changes in adipose tissue and muscle tissue in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease“ DIABETOLOGIA – 55th Annual Meeting of European-Association-for-the-Study-of-Diabetes (EASD), 16. – 20. září 2019 Barcelona (Supported by MZO 00023001 and RVO VFN64165).

KRATOCHVÍLOVÁ H., CINKAJZLOVÁ A., LACINOVÁ Z., KLOUČKOVÁ J., LAŇKOVÁ I., LIPŠ M., KOPECKÝ P., POŘÍZKA M., LINDNER J., MRÁZ M., HALUZÍK M. (2019). „Změny expresního profilu tukové a svalové tkáně u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a ischemickou chorobou srdeční.“ 20. studentská vědecká konference 1. lékařské fakulty UK. 23.5.2019, sborník SVK, str.19, A205 Podporováno: MZO 00023001 and RVO VFN64165).

KRATOCHVÍLOVÁ H., CINKAJZLOVÁ A., LACINOVÁ Z., KLOUČKOVÁ J., LAŇKOVÁ I., PAVLOVIČOVÁ R., ČECHOVÁ M., LIPŠ M., KOPECKÝ P., POŘÍZKA M., LINDNER J., MRÁZ M., HALUZÍK M.: Změny expresního profilu tukové a svalové tkáně u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a ischemickou chorobou srdeční. Obezitologie a bariatrie 2019, 7. - 9. 11. 2019, Brno, str. 26 (Podporováno: MZO 00023001 and RVO VFN64165).

KRATOCHVÍLOVÁ H., CINKAJZLOVÁ A., LACINOVÁ Z., KLOUČKOVÁ J., KAVÁLKOVÁ P., LAŇKOVÁ I., ČECHOVÁ M., PAVLOVIČOVÁ R., TRACHTA P., KŘÍŽOVÁ J., ŠKRHA J., BENEŠ M., ŠPIČÁK J., VLASÁKOVÁ Z., PELIKÁNOVÁ T., MRÁZ M., HALUZÍK M. (2018). "Vliv obezity a diabetes mellitus 2. typu na sérové koncentrace a mRNA exprese neudesinu: účinek akutního a endoskopicky zaváděného duodenojejunálního bypassu " DMEV - 54. Diabetologické dny 25.4.-28.4.2018 - Luhačovice. 21: 44-45.

KRATOCHVÍLOVÁ H., CINKAJZLOVÁ A., LACINOVÁ Z., KLOUČKOVÁ J., KAVÁLKOVÁ P., LAŇKOVÁ I., ČECHOVÁ M., PAVLOVIČOVÁ R., TRACHTA P., KŘÍŽOVÁ J., ŠKRHA J., BENEŠ M., ŠPIČÁK J., DOLEŽALOVÁ K., FRIED M., VLASÁKOVÁ Z., PELIKÁNOVÁ T., MRÁZ M., HALUZÍK M. (2018) "Vliv obezity a diabetes mellitus 2. typu na sérové koncentrace a mRNA exprese neudesinu: účinek akutního hladovění a endoskopicky zaváděného duodeno-jejunálního bypassu." Obezitologie a bariatrie - 15.-17.11.2018. Plzeň.

KRATOCHVÍLOVÁ H., CINKAJZLOVÁ A., LACINOVÁ Z., KLOUČKOVÁ J., KAVÁLKOVÁ P., PAVLOVIČOVÁ R., ČECHOVÁ M., TRACHTA P., KOSÁK M., BENEŠ M., VLASÁKOVÁ Z., PELIKÁNOVÁ T., MRÁZ M., HALUZÍK M. Vliv zavedení duodeno-jejunálního bypassu na subklinický zánět u obézních pacientů s diabetes mellitus 2. Type. In *Proceedings of the DMEV – 53. Diabetologické dny*, 5.-8.4.2017 – Luhačovice, 2017.

Publikace v časopisech bez IF:

KRATOCHVÍLOVÁ, H., HRÁDKOVÁ, V., HALUZÍK, M. Molekulární mechanismy propojení dysfunkce tukové tkáně a aterosklerotických komplikací. *Československá fyziologie*. 2020, 69(2), 43-55. ISSN 1210-6313. e-ISSN 2570-9178.

KRATOCHVÍLOVÁ, H., CINKAJZLOVÁ, A., LACINOVÁ, Z., HALUZÍK, M. Tuková tkáň, zánět a metabolické komplikace obezity. *Československá fyziologie*. 2018, 67(1), 4-12. ISSN 1210-6313.