

## ABSTRAKT

Anorexia nervosa (AN) stále zůstává psychiatrickým onemocněním s nejvyšší mortalitou. Specifické postupy při léčbě AN nejsou v řadě případů dlouhodobě efektivní a nevedou ke zmírnění často chronického průběhu tohoto onemocnění. Extrémní redukce příjmu potravy a hyperaktivita charakteristické pro pacienty s AN vedou k výraznému, život ohrožujícímu, úbytku hmotnosti a tukové tkáně, řadě metabolických a endokrinních poruch a narušené gastrointestinální motilitě.

Znatelný úbytek tukové tkáně je vedle poruch termoregulace a lipolýzy/lipogeneze spojen se změnami v produkci a uvolňování látek proteinové povahy, tzv. adipocytokinů, z tukové tkáně. Tyto proteiny hrají důležitou roli v autokrinní a parakrinní regulaci metabolismu tukové tkáně stejně tak jako v endokrinní regulaci metabolismu řady ostatních periferních tkání a orgánů. Některé adipocytokiny působí v centrálním nervovém systému při regulaci energetické bilance. Poruchy trávení a gastrointestinální motility u pacientů s AN mohou být spojeny se změnami v produkci a/nebo v účinku gastrointestinálních hormonů. Tak mohou adipocytokiny i gastrointestinální hormony informovat centrální nervový systém o akutní (příjem potravy) i dlouhodobé (tukové zásoby) energetické disbalanci.

V předložené práci byla studována úloha adipocytokinů leptinu a resistinu a gastrointestinálního hormonu ghrelinu v patofyziologii AN. Přestože je známé narušení řady endokrinních systémů u pacientů s AN, úloha těchto, v nedávné době charakterizovaných, proteinů u nemocných s AN není zcela jasná. Studie zaměřené na úlohu resistinu v lidské fyziologii a v patologických stavech, jako je extrémní podvýživa, přinesly prozatím nejednotné výsledky. Nicméně úloha leptinu a ghrelinu v regulaci dlouhodobé energetické bilance i v krátkodobé regulaci příjmu potravy je již potvrzena.

Unikátní technika mikrodialýzy umožňuje přímé *in vivo* odebírání vzorků intersticiální tekutiny ze studované tkáně. Mikrodialýza je koncepčně jednoduchá a princip metody by mohl být přirovnán ke kapiláře. Hlavním omezením při užití této metody je molekulová hmotnost testované a/nebo aplikované látky. Přestože byla mikrodialýza od roku 1987 použita při více než 3000 klinických studiích hlavně ve svalu a tukové tkáni a byla popsána jako vhodná technika pro *in vivo* sběr vzorků pro měření koncentrací nebo sledování dynamických změn v koncentracích glukózy, glycerolu, aminokyselin atd., *in vivo* koncentrace adipocytokinů změřeny dosud nebyly. V této práci byla unikátní technika mikrodialýzy modifikována a prvně použita pro *in vivo* měření hladin leptinu a resistinu v extracelulárním prostoru abdominální tukové tkáně.

## HLAVNÍ CÍLE

### **experimenty *in vitro***

- Upravit mikrodialyzační techniku *in vitro* tak, aby se dala použít pro *in vivo* odběry leptinu a resistinu z lidské abdominální podkožní tukové tkáně.

### **studie *in vivo***

- Stanovit *in vivo* koncentrace leptinu a resistinu v extracelulárním prostoru abdominální tukové tkáně u pacientek s AN a u zdravých kontrolních žen a porovnat zjištěné koncentrace leptinu a resistinu s koncentracemi těchto adipocytokinů zjištěnými v plazmě.
- Stanovit plazmatické koncentrace ghrelinu za bazálních podmínek a po podání nekalorické vlákniny a standardní snídaně stejného objemu a testovat odpověď ghrelinu na příjem potravy, objem přijaté potravy a její kalorickou hodnotu.
- Určit vliv krátkodobé fyzické zátěže (akutní energetické disbalance) na hladiny leptinu v plazmě u pacientek s AN a u zdravých kontrolních žen.