

Shrnutí

Nadměrné hromadění tukové tkáně je v příčinné souvislosti s rozvojem inzulínové rezistence a glukózové intolerance s následným rozvojem diabetes mellitus 2. typu a zvýšenou kardiovaskulární mortalitou. Ačkoli jsou epidemiologické důkazy relativně přesvědčivé, mechanismy zprostředkovávající nežádoucí účinky obezity a přidružených metabolických poruch prozatím zůstávají jen částečně objasněny. Mezi faktory, které mohou hrát kauzální roli byly zařazeny zvýšená lipolytická aktivita a s tím související zvýšené uvolňování volných mastných kyselin z tukové tkáně. Nadměrné hromadění tukové tkáně včetně všech souvisejících komorbidit je spojováno s rozvojem některých spánkových poruch včetně syndromu obstrukční spánkové apnoe (OSA). OSA je relativně časté onemocnění, které je mimo jiné charakterizováno částečným uzavřením horních cest dýchacích v průběhu spánku, tzv. intermitentní hypoxií. To má dle závažnosti za následek pokles saturace hemoglobinu spojenou s tkáňovou hypoxií. Expozice buněčných kultur *in vitro* intermitentní i soustavné hypoxii byla v rámci dosavadního výzkumu limitována přítomností artefaktů a fyzikálními zákony difúze kyslíku v tekutinách a tudíž výsledky řady experimentů jsou obtížně interpretovatelné. V rámci práce na této dizertační práci byl navrhnout a optimalizován systém, který umožňuje expozici kultivovaných buněk definované pericelulární koncentraci a stal se tak důležitým nástrojem pro budoucí metabolický výzkum nejen v naší laboratoři. Jak bylo potvrzeno v této práci, hypoxie v tukové tkáni, i expozice buněčných kultur snížené koncentraci pericelulárního kyslíku měla za následek zvýšenou lipolytickou aktivitu a vyšší akumulaci triglyceridů oproti kontrolním podmínkám. Dále bylo potvrzeno, že farmakologická intervence inhibitory lipolýzy (acipimoxem) zcela zabránila rozvoji diabetického fenotypu při expozici IH v myším modelu OSA. Tyto výsledky naznačují, že intervence v tukové tkáni, např. inhibice lipolýzy mohou představovat zásadní krok při hledání nové léčby metabolických komorbidit spojených právě s přítomností OSA a obezity.