

## **Oponentský posudek disertační práce**

### **„Úloha adiponektinu a natriuretického peptidu typu B v regulaci lipolýzy v tukové tkáni“**

**Autor: MUDr. Zuzana Wedellová**

**Školitel: Doc. MUDr. Vladimír Štich, PhD.**

**Doktorské studijní programy v biomedicině**

**Studijní obor: Preventivní medicína**

Práce se zabývá vysoce aktuálním tématem obezity ve vztahu k lipolýze v tukové tkáni a studiem lipolýzy u pacientů s chronickým srdečním selháním

Hlavní cíle předložené práce jsou:

- 1) sledování úlohy adiponektinu a jeho izoform v patogenezi dysfunkce tukové tkáně a následných metabolických komplikací u obezity
- 2) sledování úlohy natriuretického peptidu B v patogenezi metabolických komplikací srdečního selhání.

Téma práce se jeví vysoce aktuální pro prevenci i léčbu obezity a nemocí souvisejících s obezitou, zejména metabolického syndromu a kardiovaskulárních komplikací.

#### **Rozsah práce:**

Práce obsahuje celkem 102 stran textu. Výsledky studií jsou uvedeny ve čtyřech publikacích. Seznam literatury obsahuje 250 citací.

Práce obsahuje úvodní přehled současného stavu problematiky, který je zpracován podrobně a přehledně. Definovány jsou cíle práce, výsledky jsou prezentované jako čtyři přiložené články (3 již publikované práce a 1 rukopis odeslaný k publikaci) s komentáři. Další části jsou diskuze, závěr a přehled použité literatury.

**Úvodní přehled problematiky** stručně popisuje aktuální stav z hlediska prevalence obezity v ČR i ve světě, situaci v léčbě obezity, podrobněji se věnuje bílé tukové tkáni ve vztahu k rozložení tuku v těle, k zánětu a lipolýze. Podrobně je popsán současný stav znalostí o adiponektinu a jeho izoformách a o natriuretických peptidech se zaměřením na natriuretický peptid typu B.

**Cíle práce** jsou jasně definovány:

Objasnit vliv adiponektinu na spontánní a katecholaminy stimulovanou lipolýzu v izolovaných adipocytech SAT

Objasnit možné rozdíly v úloze jednotlivých izomerů adiponektinu při regulaci lipolýzy a objasnit mechanismus regulace lipolýzy adiponektinem

Studovat účinek BNP na lipolýzu u pacientů se srdečním selháním a objasnit tak jeho možný podíl na kachexii pacientů se srdečním selháním.

Objasnit úlohu viscerálního a podkožního tukového depa v tvorbě jednotlivých izomerů adiponektinu u obézních jedinců

**Metodické postupy** odpovídají současnému stavu znalostí a jsou podrobně popsány v příložených publikacích.

**Výsledková část** je tvořena souborem 4 prací, 3 publikovaných a 1 rukopisu odeslaného k publikaci, a komentářů ke každé z uvedených prací. V komentářích jsou adekvátně shrnuty cíle, metodiky a výsledky každé z prací.

Hlavní výsledky:

1. Adiponektin má antilipolytický účinek v tukové tkáni štíhlých jedinců. Tento účinek není patrný u obézních.
2. Antilipolytický účinek adiponektinu je u různých isomerických forem adiponektinu odlišný.
3. Natriuretický peptid typu B (BNP) má lipolytický účinek v tukové tkáni, tento účinek je vyšší u jedinců s chronickým srdečním selháním (u nichž je zvýšena hladina BNP v cirkulaci) ve srovnání s kontrolami.
4. Vysokomolekulární isomerická forma adiponektinu (HMW) je preferenční formou secernovanou z podkožní i viscerální tukové tkáně. Relativní podíl HMW se liší v závislosti na přítomnosti obezity a na lokalizaci tukové tkáně.

**Diskuze** podává zevrubný komentář k získaným výsledkům ve srovnání s výsledky dalších publikovaných prací.

#### **Dotazy:**

Práce prošly recenzním řízením v oponovaných časopisech, proto mám jen několik obecnějších dotazů:

1. V práci 1 autorka zjistila poruchu antilipolytického působení adiponektinu v tukové tkáni u obézních jedinců. Je známo, zda tato porucha může být korigována obvyklými postupy, které se používají v prevenci a léčbě obezity, se zaměřením na dietní a/nebo pohybovou intervencí?
2. Mohou uvedené intervence ve smyslu úpravy diety a pohybové aktivity ovlivnit sníženou sekreci celkového adiponektinu resp. jeho vysokomolekulární formy z podkožní, event. viscerální tukové tkáně u obezních, zjištěné ve studii č. 4? Jsou známy jiné možnosti úpravy hladin a účinku adiponektinu u obézních?
3. Ve studii s BNP byla zjištěna zvýšená spontánní lipolýza u pacientů se srdečním selháním. Můžete spekulovat o interakci natriuretického peptidu B s inzulinem vzhledem k jeho zvýšeným hladinám u těchto pacientů a antilipolytickému účinku? Je možné uvažovat o jiných inhibitech lipolýzy, které by mohly být použity při prevenci případně léčbě srdeční kachexie u pacientů se srdečním selháním?

#### **Závěr:**

Předložená dizertační práce představuje významný přínos k poznání patogeneze a následně možností prevence některých metabolických poruch spojených s obezitou a srdečním selháním. Ukazuje význam dvou dosud málo známých mechanismů účinku adiponektinu a natriuretického peptidu typu B (BNP), a to antilipolytické působení adiponektinu a lipolýzu stimulující působení BNP. Působení obou zmíněných hormonů je změněno u obézních jedinců a u jedinců se srdečním selháním. Práce splňuje cíle, které si stanovila, studie jsou postavené na dostatečně velkých souborech. Studie byly provedeny moderními metodikami, které odpovídají současné úrovni v dané oblasti výzkumu a byly publikovány (1 studie odeslána) v renomovaných časopisech s IF. Po formální stránce je práce pečlivě zpracována. Závěry práce a diskuse získaných výsledků svědčí o tom, že autorka zvládla metody vědecké

práce a interpretace experimentálních dat. Předložená práce prokazuje předpoklady MUDr Wedellové k samostatné tvořivé vědecké práci.

**Práce zcela splňuje požadavky kladené na dizertační práci, a proto doporučuji práci k obhajobě. Po úspěšné obhajobě doporučuji udělení titulu Ph.D. v oboru Preventivní medicína.**



Doc. MUDr. Marie Kunešová, Csc.

Praha, 19.3.2013

Obezitologické centrum, Endokrinologický ústav v Praze