



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---



Centrum preventivního lékařství, oddělení tělovýchovného  
lékařství 3.LFUK

**Zuzana Hněvkovská**

**Vliv redukce váhy na ukazatele  
metabolického syndromu u obézních  
jedinců**

*Effect of weight loss on the parameters of  
metabolic syndrome by obese patients*

*Diplomová práce*

Praha, červen 2007

Autor práce: Zuzana Hněvkovská

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Vladimír Štich, PhD

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav obecné hygieny 3. LF**

Datum a rok obhajoby: 26.6.2007

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 20.června 2007

**Zuzana Hněvkovská**

# OBSAH

<b>1.METABOLICKÝ SYNDROM</b>	<b>5</b>
1.1 Úvod	5
1.1.1 Je metabolický syndrom civilizační nemocnění?	6
1.1.2 Relativita BMI.	7
1.2 Definice metabolického syndromu..	8
1.2.1 Studie srovnávající ATP III a IDF definici metabolického syndromu	9
1.2.2 Definice abdominální obezity: poměr pas/boky nebo obvod pasu?	11
1.3 Z historie	11
1.4 Výskyt metabolického syndromu	12
1.5 Složky metabolického syndromu	13
1.6 Genetika metabolického syndromu	16
<b>2.OBEZITA</b>	<b>16</b>
2.1 Definice obezity	16
2.2 Klasifikace obezity	17
2.3 Metody měření tuku v těle	18
2.4 Zdravotní rizika obezity	19
2.5 Etiopatogeneze obezity	20
2.5.1 Energetický příjem	20
2.5.2 Energetický výdej	22
2.6 Regulace energetické rovnováhy	23
2.7 Virová infekce a vznik obezity	24
2.8 Kortizol, viscerální obezita a metabolický syndrom	25
<b>3.LÉČBA OBEZITY</b>	<b>26</b>
3.1 Redukční diety	27
3.1.1 Druhy redukčních diet	27
3.1.2 Fyzická aktivita	29
3.1.3 Kognitivně-behaviorální léčba obezity	30
3.1.4 Farmakoterapie	30
3.1.5 Chirurgická léčba	30
<b>4.TUKOVÁ TKÁŇ</b>	<b>31</b>
4.1 Sekreční funkce tukové tkáně	32
<b>5.INZULINOVÁ REZISTENCE</b>	<b>35</b>
5.1 Metabolické změny u inzulínové rezistence.	36
5.2 Jaké mechanismy vedou k rozvoji inzulínové rezistence?	37
5.3 Metabolický syndrom, inzulínová rezistence a proinzulín	37
5.4 Vyšetřování inzulínové senzitivity	38
<b>6.STUDIE ZABÝVAJÍCÍ SE VZTAHEM REDUKCE TĚLESNÉ HMOTNOSTI A PARAMETRŮ METABOLICKÉHO SYNDROMU</b>	<b>40</b>
<b>7.EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE</b>	<b>44</b>
SOUHRN	61
SUMMARY	62
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	63

## Úvod

Pro zpracování své diplomové práce jsem si vybrala téma „Vliv redukce váhy na ukazatele metabolického syndromu u obézních jedinců“. Je to široké téma, obsahuje v sobě problematiku redukce tělesné hmotnosti a celou problematiku metabolického syndromu X. O redukci tělesné hmotnosti a obezitu vůbec se zajímám již od gymnaziálních let, se jménem metabolický syndrom jsem se setkala až při studiu medicíny. Dlouho jsem si nevěděla rady, jak tento syndrom uchopit. Kde začíná a kde končí? Věděla jsem o obecné, již zastaralé Raevenově definici, také o tajemných názvech „smrtící kvarteto“ či „syndrom X“, nevypovídajících však mnoho o tomto syndromu. Povědomí o velké rozšíření onemocnění a o komplikacích, která pacientům přináší. Během studia interní medicíny jsem viděla, jak velmi je to diskutované téma, a jak závažné místo na poli interního lékařství zaujímá. K výběru tématu své diplomové práce vedla mě tedy touha více porozumět etiologii, patogenetickým vztahům, komplikacím a léčbě tohoto syndromu.

# 1. Metabolický syndrom

## 1.1 Úvod

Již v první větě bych chtěla zmínit podstatnou skutečnost, že metabolický syndrom je velmi časté onemocnění. V našich podmínkách může postihovat až 50% populace.

Metabolický syndrom X je komplexní onemocnění. Již dříve bylo známo, že se jistá onemocnění vyskytují společně, v poslední době se podkrývá patogenetický mechanismus, jak spolu choroby souvisejí, v jaké vazbě k sobě navzájem jsou. Ví se, že primární poruchou je zděděná necitlivost na inzulín, ke které se během života přidávají další složky metabolického syndromu, ve středním věku to bývá hypertenze a ještě později obvykle cukrovka. Mezi onemocnění metabolického syndromu (podrobněji bude uvedeno dále) patří vysoký krevní tlak, diabetes druhého typu, obezita s nahromaděním viscerálního tuku, a porucha metabolismu lipidů. U jedinců s těmito chorobami se pak často vyskytují komplikace aterosklerózy, infarkty, mozkové příhody a podobná onemocnění. Existuje pěkné přirovnání (14) metabolického syndromu X k plovoucímu ledovci. Přirovnává špičku ledovce k tomu, co je na pacientovi patrné, co „vidíme“ - změříme mu zvýšenou hladinu glukózy v krvi. Ta část ledovce, která je pod hladinou, představuje další rizikové faktory onemocnění srdce a cév. Lidé s metabolickým syndromem jsou vzhledem k několika rizikovým faktorům vystaveni většímu riziku rozvoje nejen diabetu 2. typu, ale i aterosklerózy a komplikací, jež jsou s ní spojeny.

Důležité je včas rozvíjející se metabolický syndrom u pacienta rozpoznat. Včasnou léčbou některých složek metabolického syndromu se oddálí další komplikace a prodlouží a zlepší se život jedince.

### 1.1.1 Je metabolický syndrom civilizační onemocnění?

O obezitě existuje určité povědomí, že patří mezi tzv. civilizační onemocnění. Co to znamená, které onemocnění si zaslouží být takto nazýváno, na které choroby máme nazírat jako na choroby civilizační?

Samotnou definici se mi nepodařilo nalézt. Já sama tzv. civilizační onemocnění chápu jako onemocnění, jehož vznik souvisí s prostředím, ve kterém se člověk nalézá, spolu s tím, jakým způsobem v něm existuje, jakým způsobem jej využívá.

Žijeme v prostředí, civilizaci, kultuře, na které člověk pracoval od svého zrodu. Člověk se měnil a mění se, vyvíjí se společenství, která vytváří. Stává se člověk ve svém vývoji stále lepším a dokonalejším? Není vývoj a veškeré lidské snažení motivováno jen touhou ulehčit si práci, zjednodušit si život, pobyt na planetě, již obýváme? Je člověk ve své podstatě tvor pohodlný? Je hnacím motorem to, že chce lidská bytost mít co jíst, být v teple a suchu, cítit se bezpečně, svobodně, milovat, být milována?

Žijeme na počátku 21. století. Jak by se dal charakterizovat člověk naší doby? Líbí se mi termín, který použil ve své přednášce doktor Petr Zach. Nazval člověka 21.století „čtyřnožcem“. Je to člověk, který ke svému fungování používá čtyři končetiny, tedy končetiny horní a dolní. V práci většinou sedí, hýbe se minimálně, pokud řídí auto, zapojí opět jen končetiny. Nemám ráda zevšeobecnování. Přesto lze logicky pozorovat rozdíl, anebo posun, žádáte-li, člověka žijícího v pralese, člověka žijícího ve středověku, člověka na prahu 21. století. Změny v jeho aktivitách pracovních, ale i v aktivitách, kterými tráví volný čas, jsou patrné. Technický pokrok vede k tomu, že ke svému fungování a uspokojení všech svých potřeb zapojujeme stroje, které za nás dělají práci. My už nemusíme dělat téměř nic, nechceme-li.

Zatímco tedy náš energetický výdej klesá, energetický příjem je naopak vyšší, než potřebujeme. Energeticky bohaté potraviny, navíc chutné, jsou všude kolem nás, jsou snadno dostupné. Tak tomu také nebývalo vždy. Jako vzpomínka na doby, kdy naši předci byli vystaveni obdobím nedostatku potravy, zůstal v našem genomu vepsán tzv. šetrný, anglicky „thrifty“ genotyp, který zvýhodňoval přežití jedincům s nízkým bazálním energetickým výdejem. Bylo výhodné mít

energii nastřádanou v tukových zásobách. Naši předkové přežili období hladu jen díky tomu, že uměli účelně využívat potravu. Po přijetí potravy byli schopni ukládat energii ve formě tuku. To bylo velmi výhodné, a proto se geny, které toto umožňovaly, v populaci rozšířily. Zdá se, že dnes, kdy máme potravy dostatek, a šetření energie vede k obezitě, patří jedinci s tzv. “thrifty“ genotypem mezi pacienty s metabolickým syndromem.

Metabolický syndrom není dán pouze naší genetickou výbavou, a také není dán jen prostředím, ve kterém žijeme. Může být podmíněn způsobem, jak pohodlné a pohodlnost nabízející prostředí kolem nás užíváme.

Prostředí, ve kterém žijeme, a které jsme si utvořili, či které jsme si vybrali, se dá využívat různě. Má-li člověk za cíl omezit své hýbání se, může se téměř nehýbat. Obklopen počítačem, internetem, televizí, telefonem má volbu usadit se na gauči, pracovat na tom samém gauči za pomoci internetu, přes internet platit složenky v bance, účastnit se virtuálních konverzací se svými přáteli, nechat si posílat jídlo domů donáškovou službou a podobně. To samé prostředí, tu samou realitu ale jiný člověk, třeba i stejné socioekonomické úrovni, může využívat diametrálně odlišně.

V čem tkví to, jak člověk vyplňuje svůj čas, jak žije? Proč někdo je puzen do aktivního způsobu života, zatímco jiný je pohodlný a líný? Je to zakořeněno v genomu jedince? Či je to pozorováním způsobu života rodičů a naučení se stejným stereotypům? Jde snad o vliv výchovy v dětství?

### **1.1.2 Relativita BMI**

Žijeme ve 21. století. Jako Češi patříme mezi nejtlustší národy v Evropě. Když jsem po dobu několik měsíců pobývala ve Spojených státech, připadala jsem si tam se svým BMI 21 jako nejtíhlejší člověk široko daleko. Denně jsem nevycházela z údivu. Ani po měsících jsem si nezvykla na velkou koncentraci obézních lidí, dětí i dospělých. Obrovští lidé, které jsem z pozice zaměstnance zábavního parku musela z atrakcí vyprovázet s diplomatickým odůvodněním, že bohužel bezpečnostní pásy na sedačkách jsou na ně příliš krátké. Hypermarkety



nabízející superbalení dvaceti krabic kukuřičných lupínků za cenu deseti. Konzum. Jídlo všude. Levné. Dobré. Kvalitní? Když jsem o jiných prázdninách se stejným BMI vystoupila z vlaku na Ukrajině, působila jsem pokud ne přímo otyle, tedy alespoň jako velmi dobře živený člověk, který zjevně žije v přebytku. Chleba se kupoval ne v hypermarketu, ale v nepojízdném autobuse sloužícím jako samoobsluha. Po týdny, které jsem v této vesnici přebývala, byl chléb k dostání dvakrát. Občas jsem měla hlad.

Žijeme ve 21.století. Ve století, ve kterém žijí „čtyřnožci“, ve kterém civilizace přináší urychlení a možnost pohodlného způsobu života. Ve století, kde ale stále je možnost volby, jak naložit se svým životem. Minimálně v Čechách, ve 21.století.

## **1.2 Definice metabolického syndromu**

Metabolický syndrom je řada kardiovaskulárních a metabolických komplikací doprovázejících androidní obezitu (obezita, při které dochází k hromadění tuku na hrudníku a na břiše), které predisponují jedince k vysokému riziku rozvoje koronárních onemocnění a diabetu 2.typu. Metabolický syndrom je široce rozšířený mezi dospělou populací v rozvinutých zemích, a frekvence se zvyšuje s věkem. Existují 3 definice metabolického syndromu:

dle World Health Organisation (WHO) z roku 1999

dle the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel NII (NCEP-ATP II) z roku 2001

dle the International Diabetes Federation (IDF) z 2005

ad 1) V roce 1999 byla uvedena WHO definice metabolického syndromu uváděná jako dysmetabolický syndrom. Syndrom je podle ní definován takto:

1. Základní podmínkou je přítomnost jedné ze tří základních složek: diabetu druhého typu, porušené glukózové tolerance nebo prokazatelné inzulínové rezistence. (Inzulínová rezistence je přitom definována jako nejnižší kvartil

inzulínové senzitivity měřené clampem nebo nejvyšší kvartil inzulinémie na lačno nebo nejvyšší kvartil indexu HOMA.)

2. Přítomnost alespoň dvou ze čtyř následujících složek:

abdominální obezita: poměr pas/boky (WHR) nad 0,85 u žen a nad 0,9 u mužů nebo BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup>,

hypertenze: krevní tlak nad 160/90

mikroalbuminurie: nad 20 µg/min,

dyslipidémie: triglyceridy nad 1,7 mmol/l nebo HDL cholesterol pod 1 mmol/l pro ženy a pod 0,9 mmol/l pro muže.

ad 2) Pro diagnostiku metabolického syndromu dle NCEP-ATP II jsou nutná alespoň tři kritéria z následujících:

abdominální obezita: obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen

koncentrace triglyceridů > 1,7 mmol/l

koncentrace HDL-cholesterolu < 1 mmol/l u mužů, < 1,3 mmol/l u žen

tlak krve > 130/85 mmHg

glykémie na lačno  $\geq$  6,1 mmol/l

ad 3) Definice metabolického syndromu podle internacionální diabetologické federace (IDF, International Diabetes Federation) z roku 2005 je:

abdominální obezita s obvodem pasu  $\geq$  94 cm u mužů,  $\geq$  80 cm u žen u Evropanů (pro jiné etnické skupiny platí jiné hodnoty)

plus dva z následujících faktorů:

- triglyceridy > 1,7 mmol/l

HDL-cholesterol < 1,29 mmol/l u žen, < 1,03 mmol/l u mužů

tlak krve > 130/85 mm Hg

hodnota glukózy v plazmě nalačno > 5,6 mmol/l nebo diabetes mellitus typ 2

### **1.2.1 Studie srovnávající ATP III a IDF definici metabolického syndromu**

Mnohé studie se zabývají srovnáním kritérií definic metabolického syndromu dle „the Adult Treatment Panel III“ (ATP III) a „the International

Diabetes Federation in Unites States“ (IDF). Podle obou studií definice IDF diagnostikuje větší počet pacientů s metabolickým syndromem. IDF kritéria mají podle obou studií nižší prediktivní hodnotu pro koronární příhody.

V jedné ze studií (7), která porovnává klinické charakteristiky a kardiovaskulární riziko pacientů s metabolickým syndromem diagnostikovaným podle nové definice IDF ve srovnání s kardiovaskulárními riziky pacientů diagnostikovaných podle starší definice National Cholesterol Education Program ATP III (NCEP-ATP III), byla provedena průřezová studie pacientů, u kterých bylo sledováno riziko kardioaskulárních komplikací (Framingham funktion NCEP-ATP III) a jiné kardiovaskulární ukazatele, exkrece albuminu močí (UAE v mg/24 h) a C-reaktivní protein (CRP). Závěr této studie je, že použití nové IDF definice metabolického syndromu zvyšuje počet nově diagnostikovaných pacientů s metabolickým syndromem. Tito pacienti mají podobné kardiovaskulární riziko (Framingham), ale nové parametry použité k určení kardiovaskulárního rizika (albuminurie a CRP) byly nižší.

Další studie (8) zabývající se porovnáním kritérií definic metabolického syndromu dle ATP III a IDF americké a evropské populace. Studie porovnávala prevalenci metabolického syndromu užitím ATP III a IDF klasifikace ve dvou amerických (the Dallas Health Study a National Health and Nutrition Examination Survey) a jedné německé studie (Prospective Cardiovascular Munster study). Když byla užitá kritéria ATP III, prevalence metabolického syndromu byla vyšší ve Spojených státech než v Německu i u žen (37 % vs. 18 %) i mužů (30 % vs. 25 %), zatímco když byla použita kritéria IDF, prevalence metabolického syndromu byla o 25 % vyšší u německých pacientů než u pacientů ze Spojených států. K určení, která kritéria jsou lepší pro stanovení kardiovaskulárních rizik, zda ATP III nebo IDF kritéria, byli srovnáváni němečtí pacienti středního věku po dobu delší než 10 let. U 3,4 % mužů bez metabolického syndromu se rozvinula kardiovaskulární příhoda. Vyšší procento mužů s metabolickým syndromem definovaným dle ATP III (10,7 %) než dle IDF (5,5 %) mělo kardioaskulární příhodu.

Závěr této studie je, že ačkoliv prevalence metabolického syndromu byla vyšší při použití IDF diagnostických kritérií u vzorku z německé populace, IDF kritéria mají nižší prediktivní hodnotu pro koronární příhody.

### **1.2.2 Definice abdominální obezity: poměr pas/boky nebo obvod pasu?**

Procento tělesného tuku je často užíváno pro určení velikosti akumulace tukové tkáně a rizika vzniku obezity. Víme, že je silná závislost mezi centrální obezitou a metabolickými komplikacemi. WHO definice metabolického syndromu užívá k definici abdominální obezity kritérium poměr pas/boky nebo BMI. Definice dle IDF pro definování abdominální obezity pracuje s obvodem pasu. Následující studie (9) se zabývá, zda obvod pasu koreluje s indikátory metabolického syndromu lépe než procento tělesného tuku. Bylo vyšetřeno 1 010 zdravých bělochů a afroameričanů, mužů i žen (věk 48,3 + - 17,2 let), BMI 27,0 + - 5,3 kg/m<sup>2</sup>. Byl vyšetřován vztah mezi BMI, obvodem pasu a procentem tělesného tuku s věkem, a sérovou glukózou, insulinem, triglyceridy, HDL, krevním tlakem.

Studie závěrem poukazuje na to, že obvod pasu je silně asociován s ukazateli zdravotních rizik, následován BMI. Ačkoliv procento tělesného tuku je užitečné k měření obezity, zdravotní rizika jsou lépe reprezentována pomocí určení obvodu pasu.

## **1.3 Z historie**

Metabolický syndrom je uváděn v literatuře pod řadou názvů. V 90. letech byl nejvíce používán pojem metabolický syndrom X či Reavenův syndrom. Reaven roku 1988 pod tento pojem shrnul následující kritéria:

1. inzulinorezistence (vyjádřenou zejména ve svalech)
2. poruchu glukózové tolerance resp. diabetes
3. hyperinzulinismus
4. zvýšené lipoproteiny VLDL
5. snížený HDL cholesterol

## 6. hypertenzi (esenciální neboli primární)

V roce 1993 revidoval Reaven definici metabolického syndromu takto: Primárním nálezem je inzulinorezistence, poměrně pevně sdruženými nálezy jsou hypertenze, hypertriglyceridemie a diabetes. Ve volnější vazbě jsou mikrovaskulární angína, poruchy koagulace a fibrinolýzy. V ještě volnější vazbě jsou ICHS a androidní obezita.

Uvedené rozdělení odpovídá klinické zkušenosti – část diabetiků a hypertoniků není obézní, ale i tito jedinci jsou ohroženi metabolickými komplikacemi. Nově se někdy pro neobézní osoby se složkami metabolického syndromu používá i pojem “normal weight obese” (obézní s normální hmotností). Herold (6) uvádí, že asi 80 % diabetiků druhého typu je obézní.

Dnes se pro metabolický syndrom začíná používat pojem syndrom inzulinové rezistence. Nový pojem vystihuje všeobecné uznání, že základním jevem a snad i příčinou Reavenova metabolického syndromu je inzulinová rezistence.

### 1.4 Výskyt metabolického syndromu

Udává se výrazná závislost vzniku tohoto onemocnění na věku. Čím je jedinec starší, tím spíše se u něho složky metabolického syndromu projeví. Pro ilustrování incidence jednotlivých parametrů metabolického syndromu uvedu pár faktů převzatých z literatury (20): Diabetes u nás postihuje přes 5 % celé populace. Do nejvyššího věku dostane diabetes 2.typu přes 25 % populace. Hypertenzi trpí v nejvyšších věkových skupinách více než 60 % populace. Co se týče hypertriglyceridemie (přičemž hranice normy pro TAG je od 1,75 do 2,2 mmol/l), udává se, že aterogenní hodnotu TAG může mít během života také až kolem 50 % osob

Klasický pohled na metabolický syndrom je genetický (viz výše zmíněná koncepce v minulosti výhodného šetrného genotypu, jehož nositelé mají nízký bazální výdej). Udává se (20), že genetická možnost rozvoje metabolického syndromu X je pravděpodobná u 40 % populace. U další části populace, která je postižena metabolickým faktorem, sehrávají roli vlivy prostředí. Typický pacient se nehýbe, jí více než jeho tělo potřebuje (přijímá více energie než vydává), a může také kouřit. Nemocní s metabolickým syndromem mají pravděpodobně také jinou strukturu osobnosti. Trpí více depresemi a schizofrenií.

## 1.5 Složky metabolického syndromu

V této části uvedu pro přehlednost tabulku uvádějící jednotlivé složky metabolického syndromu (viz tab. 1)

**Tabulka 1.** Přehled složek metabolického syndromu

<i>klasické</i>	<i>pravděpodobné</i>	<i>volně související</i>
inzulinorezistence	destičkové změny	ateroskleróza
hyperinzulinémie	adhezivní molekuly	specifické komplikace diabetu
porucha dynamiky sekrece inzulínu	proinzulin amylin	oxidativní stres
esenciální hypertenze	nižší DHEA	neuropatie
hyperglykemie	vyšší homocystein	depresivní ladění
porucha glukózové tolerance	vyšší TNF- $\alpha$ nezralá imunita	výskyt schizofrenie
hypertriglyceridemie	vyšší lipoprotein LP(a)	
malé denzní LDL	nižší SHBG	
nižší HDL-cholesterol	snížení NO	
hyperurikemie	fibrinogen	
fetální malnutrice	vyšší ACE	

androidní obezita	vyšší angiotenzinogen	
intraabdominální tuk	vyšší endothelin	
vyšší PAI-1	změny v centrech hladu	
vyšší faktor VII	změny spektra katecholaminů	
vyšší faktor VIII	poruchy Na/K pumpy	
nižší bazální energetický výdej	ferritin a Fe – odchylná reakce na fyzickou zátěž	
poruchy za inzulínovým receptorem: - přenašeče glukózy - IRS proteiny - kinázy	změny AT III a proteinu C relativně nižší leptin rezistin vyšší sympatikotonie	

ACE = enzym konvertující angiotenzin; AT III = angiotenzin III; DHEA = dehydroepiandrosteron; IRS = inzulínový receptorový substrát; NO = oxid dusnatý; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1; SHBG = globulin vázající sexuální hormony; TNF- $\alpha$  = tumor necrosis factor  $\alpha$

Do obrazu metabolického syndromu patří poruchy metabolismu lipidů. Pacient s metabolickým syndromem bude mít vysoké triglyceridy a vysoké lipoproteiny VLDL. Je typické snížení hladiny HDL cholesterolu.

U metabolického syndromu je zvýšení PAI-1 (tzv. plasminogen activator inhibitor-1). Výsledkem jeho zvýšení je porucha fibrinolýzy. Zvýšení koreluje s inzulínemií. PAI-1 se tvoří zejména v adipocytech, hlavně intraabdominálních, kde je tvorba stimulována inzulínem. Dále se vytváří v játrech a endotelu, kde se na jeho tvorbě podílí i stimulace triglyceridy a VLDL lipoproteiny. Z koagulačních poruch je uváděna zvýšená agregace trombocytů, zvýšení faktoru VIII a tkáňového aktivátoru plazminogenu. Naopak snížené bývají hladiny proteinu C a antitrombinu III.

Proč mají pacienti s inzulínorezistencí hypertenzi? Esenciální hypertenze je dnes pokládána za onemocnění s metabolickým původem. Uvedu faktory, které se pravděpodobně podílejí na vzniku hypertenze (1): Je to vyšší tonus sympatiku podmíněný pravděpodobně centrálně, efekt samotného inzulínu na cévní stěnu,

resp. ledvinu, dalšími faktory mohou být stres a hyperkortizolismus, hormony produkované tukovou tkání (viz kapitola věnující se sekreční funkci tukové tkáně), a metabolicky podmíněný systémový zánět s endotelovou dysfunkcí. Vlastním vztahem hypertenze k inzulinorezistenci se zabývá řada teorií, žádná ale není přesvědčivě tou hlavní.

Nejenom obézní mají metabolické komplikace. Zvýšení složek metabolického syndromu se vyskytuje již u nadváhy. Zdravotní rizika se však evidentně zvyšují již od BMI 25, ostře stoupá od BMI 27 (20). Riziko metabolických komplikací je u androidního typu obezity, je úměrné obvodu pasu a obvykle se klasifikuje na mírné a výrazné. Mírné metabolické riziko se udává při obvodu pasu 80 – 88 cm u žen a 94 – 102 cm u mužů. Nad 88 cm u žen a nad 102 cm u mužů je již výrazné riziko metabolických komplikací (2).

Hyperurikemie patří mezi klasické rizikové faktory aterogeneze. Její patogenetický vztah k inzulinorezistenci není přesně znám. Časná detekce tohoto faktoru je pro poznání pacientů s metabolickým syndromem důležitá.

Endotel je významný sekreční orgán. Jeden ze sekrečních produktů – endotelin – je vazokonstrikční faktor důležitý v patogenezi esenciální hypertenze. Vyšší endotelin-1 se vyskytuje již u inzulinorezistentních neobézních hypertoniků (20). V patogenezi aterosklerózy se u syndromu X uplatňují tzv. adhezivní molekuly – E selektin, P selektin a ICAM-1. Je prokázána korelace ICAM-1 a fibrinogenu. Adhezivní molekuly jsou stimulovány interleukiny a TNF- $\alpha$ . Tyto vztahy podporují teorii o zánětlivém původu aterosklerózy i o probíhajícím zánětu u pacientů s metabolickým syndromem.

Z psychických onemocnění diabetici 2. typu častěji trpí depresemi a schizofrenií. Antidepresiva i neuroleptika mají velmi diferencovaný efekt na hmotnost, složky metabolického syndromu i cukrovku. Většina psychofarmak vede k vzestupu hmotnosti a zhoršuje diabetes i některé složky metabolického syndromu.

Diabetes 2. typu je nejzávažnější složkou metabolického syndromu, ale nepostihuje všechny nemocné s tímto syndromem. U diabetiků jsou složky metabolického syndromu vyjádřeny přibližně takto: v 90 % obezita, v 70 % hypertenze a hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie v 30-40 % (20).



Diabetes 2. typu vzniká u jedinců s periferní inzulínorezistencí, při jeho vzniku se hlavně uplatňuje porucha sekrece inzulínu. U části pacientů s metabolickým syndromem se tedy k periferní rezistenci na inzulín přidá nový jev – porucha sekrece inzulínu, a tak vznikne diabetes.

## 1.6 Genetika metabolického syndromu

Zajímavou kapitolu v otázce etiologie metabolického syndromu sehrávají teorie o genetickém původu inzulínové rezistence. Předpokládá se asi u dvou třetin pacientů. Genetické faktory rezistence na inzulín souvisejí s geny IRS, s geny pro glykogensyntetázu, s geny pro proteinfosfatázu, s geny pro  $\beta_3$  receptory a tzv. geny HNF1- $\alpha$ . (20).

Také u hypertriglyceridemie je snaha objevit geny podmiňující zvýšení hladiny triglyceridů. Jde o geny pro některé apolipoproteiny, enzymy lipoproteinového metabolismu, např. z genů pro apo E jsou to alely E2 a E3, dále apolipoproteinový gen B100 (20).

## 2. Obezita

### 2.1 Definice obezity

Obezita je definována nadměrným uložením tuku v organismu. Podíl tuku v organismu tvoří normálně u žen do 25 až 30 %, u mužů do 20 až 25 %.

Obezita vzniká, je-li rovnováha mezi energetickým příjmem a energetickým výdejem vychýlena ve prospěch příjmu energie. Již jsem zmínila zrádnost snadné dostupnosti chutné, a energeticky bohaté potraviny. Zároveň současný způsob života vede k omezení fyzické práce, klesá tak energetický výdej. Podle údajů Světové zdravotnické organizace stoupl průměrný energetický příjem na hlavu z 9660 kJ v roce 1963 na 10 250 kJ v roce 1971 a na 11 420 kJ v

roce 1992. V roce 2010 má podle odhadů dosáhnout průměrný denní energetický příjem na hlavu 12 200 kJ (20). Vedle uvedené nerovnice působí další faktor, a to dědičnost. Podle některých prací je obezita z 40 – 50% geneticky determinována, což je dáno vývojem lidstva a podmínkami, v nichž naši předkové žili (viz výše). Ve 20. století je celosvětová epidemie obezity důsledkem neustále se zvyšujícího energetického příjmu a snižujícího se energetického výdeje.

Nadváhou rozumíme nadbytek hmotnosti. Obezitu chápeme jako chronickou nemoc charakterizovanou množstvím tukové tkáně v organismu v důsledku pozitivní energetické bilance. V obou případech se jedná o poruchu výživy, která s sebou nese významné zdravotní riziko.

Pro definici a stanovení míry obezity existují různá kritéria. Na základě relativní nadváhy určujeme lehkou obezitu při 120 – 140 % ideální tělesné hmotnosti, střední obezitu při 140 – 200 % a morbidní obezitu při více než 200 % ideální tělesné hmotnosti. Hodnota ideální hmotnosti je u mužů v průměru o 8 % a u žen o 6 % nižší než tzv. normální hmotnost dle Brocya (výška těla v cm – hmotnost těla v kg).

## 2.2 Klasifikace obezity

Existuje několik klasifikací obezity:

1. *Stanovení tzv. Brocova indexu* – dnes se již nepoužívá; počítal se za použití zlomku, v čitateli je hmotnost těla v kg, ve jmenovateli (výška těla v cm – 100). Tento index je nevhodný proto, že koreluje s výškou a nehodí se tedy univerzálně pro malé i velké jedince.
2. *BMI – body mass index*. V současné době je nejběžněji používána právě tato klasifikace, kterou definoval v minulém století Belgičan A. Quetelet. BMI se vypočte tak, že se hmotnost vyjádřená v kilogramech vydělí druhou mocninou výšky vyjádřenou v metrech. Podle BMI můžeme určit zdravotní rizika spojená s obezitou (viz Tab. 2)
3. *Poměr obvodu pasu a boků = index pas / boky* (waist to hip ratio, WHR). Hranicí androidní obezity podle tohoto indexu je u mužů poměr nad 1,0 a

u žen nad 0,8 nebo 0,85. Obvod pasu se měří v místě viditelného pasu nebo v polovině vzdálenosti mezi lopatou kosti kyčelní a posledními žebry, obvod boků nad velkým trochanterem nebo v místě největšího vyklenutí hýždí.

4. *Obvod pasu.* Podle něj se klasifikuje obezita na obezitu androidní a gynoidní. Měření pouze obvodu pasu se ukázalo významnější a ve studiích nejlépe korelovalo s přesným měřením metabolicky rizikového abdominálního tuku (9). Právě androidní obezita je provázena řadou metabolických komplikací včetně rozvoje diabetu a aterosklerózy. Riziko metabolických komplikací, tedy tendence k androidnímu typu obezity, je úměrné obvodu pasu a obvykle se klasifikuje na mírné a výrazné (viz tab.2)

**Tabulka 2.** Zdravotní rizika podle kategorií BMI

<i>BMI</i>	<i>Kategorie podle SZO a IOTF</i>	<i>Zdravotní rizika</i>
18,5 – 24,9	normální rozmezí	minimální
25,0 – 29,9 < 26,9 > 27,0	nadváha	nízká lehce zvýšená
30,0 – 34,9	obezita I.stupně (mírná)	vysoká
35,0 – 39,9	obezita II.stupně (střední)	vysoká
> 40,0	obezita III.stupně (morbidní)	velmi vysoká

### 2.3 Metody měření tuku v těle

K měření zastoupení tukové tkáně v těle se využívá metod, které jsem uvedla v následujícím přehledu:

- měření kožních řas
- měření vodivosti těla – impedance
- podvodní vážení se stanovením hustoty těla – hydrodenzitometrie
- sonografie

- počítačová tomografie
- dvoufotonová denzitometrie používaná zejména v osteologii
- měření beztukové tělesné hmotnosti izotopem kalia
- měření celkové tělesné vody, např. tritiem označenou vodou
- neutronová aktivační analýza

Měření kožní impedance se provádí většinou měřením průchodu proudu mezi horními končetinami držením přístroje v rukou – bimanuálně – nebo postavením nemocného na 2 elektrody – bipedálně. Často se vyšetřuje na přístroji, který současně slouží jako váha.

Pro odhad množství tuku lze užít Deurenbergovu rovnici odvozenou na holandské populaci. Pro muže se dosazuje pohlaví 1,0 a pro ženy 0, věk je uveden v letech a BMI (body mass index) podle dále uvedeného vzorce: podíl tuku (%) =  $1,2 \cdot \text{BMI} \cdot 0,23 \cdot \text{věk} - 10,8 \cdot \text{pohlaví} - 5,4$

**Tabulka 3.** Metabolické riziko podle obvodu pasu:

	<i>Mírné</i>	<i>Výrazné</i>
Ženy	nad 80 cm	nad 88 cm
Muži	nad 94 cm	nad 102 cm

## 2.4 Zdravotní rizika obezity

Nadváha a obezita zvyšují riziko vzniku řady onemocnění (viz Tab. 4)

**Tabulka 4.** Relativní riziko zdravotních komplikací v souvislosti s obezitou (WHO 1997)

<b>Výrazné zvýšení rizika (&gt; relativní riziko 3)</b>	<b>Střední zvýšení rizika (relativní riziko 2 – 3)</b>	<b>Lehké zvýšení rizika (relativní riziko 1 – 2)</b>
diabetes 2. typu	ischemická choroba srdeční	nádory (ca prsu, ca dělohy, ca tlustého střeva)
inzulinová rezistence	osteoartróza (zejména malých nosných kloubů)	poruchy pohlavních hormonů

dyslipidemie	hyperurikemie a dna	syndrom polycystických ovarií
cholecystopatie		poruchy plodnosti, dušnost, spondylogenní algický syndrom, lumbalgie
syndrom spánkové apnoe		zvýšené riziko komplikací při narkóze, defekty plodu obézních matek

## 2.5 Etiopatogeneze obezity

Obezita vzniká v důsledku pozitivní energetické bilance, když energetický příjem převyší energetický výdej.

### 2.5.1 Energetický příjem

Na zvýšeném energetickém příjmu se podílí především zvýšená konzumace tuků. Tuky by se měly na celkovém energetickém příjmu podílet 30%. Tuky mají přes svou vysokou energetickou denzitu (38 kJ/g) malou sytící schopnost. To znamená, že k dosažení pocitu nasycení si tělo vyžádá konzumaci většího množství tuků než bílkovin či sacharidů.

Zvýšený podíl tuků v potravě nevede k okamžitému vzestupu jeho oxidace, a tak je veškerý nadbytečný příjem energie ve formě tuků skladován ve formě tukových zásob. Kapacita tvorby tukových zásob je v podstatě neomezená.

Obézní preferuje tuk pro jeho sensorické vlastnosti. Tuk dodává pokrmům charakteristickou plnost. Velmi často preferují obézní konzumaci sladkostí s vysokým obsahem tuku.

Sacharidy oproti tukům nesehrávají podstatnou úlohu při rozvoji obezity (20). Na rozdíl od tuků dochází při zvýšeném příjmu sacharidů k adaptačnímu zvýšení jejich spalování, které může stoupnout až na dvojnásobek. Při dlouhodobém nadměrném příjmu sacharidů je ale také začne organismus přeměňovat na zásobní tuk. Kapacita ukládat sacharidy jako takové do zásob je

omezena množstvím jaterního a svalového glykogenu. Na rozdíl od tuků mají sacharidy nižší energetickou denzitu (17 kJ/g) a dobrou sytící schopnost. Náhrada tuků sacharidy ve stravě vyvolává pokles hmotnosti, pozitivně ovlivní lipidové spektrum a zvýší citlivost k inzulinu.

Z hlediska vzniku obezity se odlišně uplatňují sacharidy v závislosti na výši glykemického indexu. Glykemický index vztahuje plochu pod glykemickou křivkou po požití dané potraviny k ploše pod glykemickou křivkou po požití glukózy, která představuje index 100%. Potraviny s nízkým glykemickým indexem vedou k menšímu postprandiálnímu vzestupu glykemie a inzulinemie a k protražovanému pocitu nasycení. Nízký glykemický index mají čočka (29%), těstoviny (41%), některé sušenky s obsahem cereálií (51%) a rýže (56%). Vysoký glykemický index mají naopak bílá pečiva jako francouzská bageta (95%), brambory (85%) a kukuřičné lupínky (84%).

Vedle tuků a cukrů patří mezi základní živiny bílkoviny. Jejich nadbytečný příjem nesehrává podstatnou úlohu při vzniku obezity v dospělosti. Jedinci, kteří konzumují příliš živočišných bílkovin jsou obézní vlivem současného nadměrného přísunu živočišných tuků. Bílkoviny mají nízkou energetickou denzitu (17 kJ/g) a nejvyšší sytící schopnost ze všech živin. V odpověď na zvýšený příjem bílkovin dochází k promptnímu zvýšení jejich oxidace. Po požití bílkovin se nejvíce ze všech základních živin zvyšuje postprandiální termogeneze. Kapacita ukládat bílkoviny v organismu je na rozdíl od tuků omezená.

Vláknina snižuje energetickou denzitu potravy a navíc díky své bobtnavosti navozuje dilataci horních partií zažívacího traktu a tím navozuje pocit sytosti. Rozpustná vláknina obsažená v zelenině a ovoci (např.pektin) vlivem na reosrbcí živin příznivě ovlivňuje jak lipidové spektrum, tak metabolismus sacharidů. Nedostatečný příjem vlákniny u naší populace se může podílet na rozvoji obezity a jejích komplikací.

V etiopatogenezi obezity jistě hraje svou roli příjem alkoholu. Zvýšená konzumace alkoholu se může podílet zejména na akumulaci rizikového viscerálního tuku. Alkohol má vysoký energetický obsah (29 kJ/g) a je bezprostředně po požití oxidován. Využití alkoholu jako energetického substrátu

vede k potlačení oxidace ostatních energetických zdrojů, což má za následek jejich hromadění.

Příjem vitaminů, minerálů a stopových prvků nesehrává zásadní roli při vzniku a rozvoji obezity.

### **2.5.2 Energetický výdej**

Celkový energetický výdej sestává z klidového energetického výdeje, postprandiální termogeneze a z energetického výdeje při pohybové aktivitě.

Klidový energetický výdej tvoří 55 – 70 % energetického výdeje. Slouží k zajištění základních životních funkcí organismu a k udržování tělesné teploty.

Postprandiální termogeneze je spojena s trávením, vstřebáváním a metabolismem živin po požití potravy, a s aktivací sympatického nervového systému po jídle. Postprandiální termogeneze se podílí na 8-12% celkového energetického výdeje.

Genetické faktory významně určují jak výši klidového energetického výdeje, tak výši postprandiální termogeneze.

Energetický výdej při pohybové aktivitě se podílí na celkovém energetickém výdeji 20 - 40 %.

Na etiopatogenezi obezity se v poslední době pod vlivem socioekonomických faktorů stále více podílí snižující se pohybová aktivita. Prevalence obezity se v posledním desetiletí v řadě západoevropských zemí zvýšila, i když poklesl jak energetický příjem, tak spotřeba tuků (20). Ve většině zemí, kde došlo k vzestupu prevalence obezity, se významně snížila fyzická aktivita, a to jak při pracovním procesu v důsledku využívání počítačů a strojů, tak při přepravě do zaměstnání v důsledku používání automobilové dopravy. Díky moderní technice (automatické pračky, myčky nádobí, vysavače) se významně omezuje i fyzická aktivita při práci v domácnosti. U dětí stoupá prevalence obezity úměrně počtu hodin strávených u televize a u osobních počítačů.

## 2.6 Regulace energetické rovnováhy

Regulace energetické rovnováhy je komplexní děj, který je ovlivňován mechanickými signály ze zažívacího traktu, temogenními signály informujícími o zevní a vnitřní teplotě, a také neurohormonálními signály, které integrují tuto regulaci v hypothalamu. Leptin je proteohormon o 167 aminokyselinách, jeho tvorba je zakódována ob genem. Leptin se váže na receptor v hypothalamu, kde ovlivňuje energetickou rovnováhu. Ventromediální hypothalamus je centrem sytosti, zatímco laterální hypothalamus je centrem hladu. Destrukce ventromediálního hypothalamu nebo stimulace laterálního hypothalamu vede k vzestupu váhy. Naopak detrukce laterálního hypothalamu či stimulace ventromediálního hypothalamu navodí pokles váhy.

Jsou katabolické (anorexigenní) a anabolické (orexigenní) signály, které regulují energetickou rovnováhu. Katabolické jsou ty (např. distenze žaludku, distenze střeva, zvýšená zevní teplota, glukóza, mastné kyseliny,  $\alpha$ 1,  $\beta$ 2- a  $\beta$ 3-adrenergní neurohumorální signály, serotoninergní, histaminergní, dopaminergní signály a další), které jsou spojeny se snížením příjmu potravy a se zvýšením energetického výdeje, anabolické (např.  $\alpha$ 2-adrenergní neurohumorální signály, neuropeptid Y, endorfíny, somatoliberin, melanin koncentrující hormon a další) naopak navozují zvýšení příjmu potravy. Leptin a inzulin v CNS stimulují katabolické procesy stimulací neuropřenašečového systému POMC a CART a inhibicí neuronů zprostředkujících anabolickou signalizaci (NPY, AgRP), které začínají v nucleus arcuatus. V periferních tkáních je inzulin anabolicky působícím hormonem, který mj. působí lipogeneticky. Podmíněně reflexní zvýšení sekrece inzulinu v odpověď na čichové a zrakové podněty po prezentaci jídla by mohlo sehrávat určitou roli při zvyšování tukových zásob u obézních jedinců.

Genetika sehrává na etiopatogenezi obezity velkou roli. Udává se 50 % podmíněnost obezity právě genovou výbavou jedince (20). Významný vliv určitého místa na chromosomu na rozvoj obezity ("major gene effect") se uplatňuje zejména u těžkých obezit. Interakce více genů neboli oligogenní či polyogenní vliv se vztahuje k různým stupňům tělesného tuku. Geny, které určují rozvoj obezity se dělí na primární a sekundární. Primární geny jsou takové,



kteře primárně ovlivňují vznik obezity a kteře mohou však současně, ale v menší míře, mít vliv i na jiné fenotypické známky. Sekundární geny jsou pak ty, kteře primárně ovlivňují jiné znaky a jejichž vliv na vznik a rozvoj obezity je malý a mnohdy jen těžko zjistitelný.

Určité monogenní choroby mohou být vzácnou příčinou obezity u lidí. Většina obezit má spíše oligogenní či polygogenní charakter, tzn. že vzniká v důsledku vzájemné interakce prostředí jak s geny přispívajícími ke vzniku obezity – obezigenními geny, tak s geny, kteře rozvoji brání – leptogenními geny.

Mendelovsky děděné choroby manifestující se obezitou se vyskytují vzácně. Nejčastější chorobou je Praderův-Williho syndrom, jehož prevalence se udává 1 : 25 000. Syndrom vzniká, dojde-li k delecii 12.segmentu 15.chromosomu (15q11.2-12) otcovského původu. Onemocnění charakterizuje obezita, hyperfagie, mentální a růstová retardace a hypotonie. Dalším syndromem spojeným s obezitou je Bardetův-Biedlův syndrom. Projevuje se obezitou, mentální retardací, dysplasií ledvin, retinitis pigmentosa, polydaktylií, syndaktylií a hypogonadismem. Fenotyp tohoto syndromu byl mapován šesti různými chromozomálními oblastmi.

## **2.7 Virová infekce a vznik obezity**

Bylo zjištěno, že u zvířat může vznik obezity zapříčinit pět typů virů a jeden prion (20). Adenovirus SMAM-1 má u infikovaných kuřat za následek akumulaci tuku, a to zejména viscerálního a současně paradoxně pokles plazamtické hladiny cholesterolu a triacylglycerolů. Lidé, u nichž byl zjištěn pozitivní titr protilátek proti tomuto kuřecímu viru, vykazovali signifikantně vyšší hmotnost a BMI a současně signifikantně nižší koncentraci cholesterolu a triacylglycerolů než lidé, u nichž byl titr protilátek proti tomuto viru negativní. Zjišťovalo se, zda mohou některé lidské adenoviry podobně ovlivňovat akumulaci tuku. Na základě dosavadních poznatků bude bezpochyby nutné zvažovat možnou

úlohu adenovirů jak v patogeneze lidské obezity, tak i při ovlivňování lipidového spektra.

## **2.8 Kortizol, viscerální obezita a metabolický syndrom**

Úloha zvýšené sekrece kortizolu při vzniku charakteristické pavoučí (centripetální) obezity a metabolických projevů Cushingova syndromu je známa. Hypersekrece kortizolu u Cushingova syndromu vede ke zmnožení viscerálního tuku. Po léčbě Cushingova syndromu se množství viscerální tukové tkáně normalizuje. Glukokortikoidy mohou navodit charakteristickou obezitu provázenou metabolickými komplikacemi, jsou-li dlouhodobě podávány při léčbě řady autoimunitních, zánětlivých či nádorových onemocnění. Při chronickém podávání glukokortikoidů dochází ke zmnožení viscerálního tuku, takže metabolické komplikace indukované kortikoidy jsou dále potencovány metabolickými následky, které souvisejí se zmnožením viscerálního tuku.

Glukokortikoidy zvyšují akumulaci tuku v oblasti hrudníku, krku a zejména uvnitř břicha. Po podávání glukokortikoidů vykazují abdominální adipocyty zvýšenou aktivitu lipoproteinové lipázy a nižší lipolytickou aktivitu. Glukokortikoidy rovněž atimulují diferenciaci preadipocytů v adipocyty. Navození výraznější hypertrofie adipocytů v břiše souvisí s větší expresí cytoplazmatického receptoru pro glukokortikoidy. Zmnožený viscerální tuk vykazuje větší obrat mastných kyselin. To se projeví zvýšenou koncentrací volných mastných kyselin zejména v portálním řečišti, s níž úzce souvisí metabolické a kardiovaskulární komplikace u viscerální obezity. Zvýšená koncentrace volných mastných kyselin se významně podílí na rozvoji inzulinorezistence a hyperinzulinemie. Ta ovlivňuje tonus sympatického nervového systému a zpětnou reabsorpci sodíku a tím potencuje vznik hypertenze u viscerální obezity. Zvýšený přísun volných mastných kyselin do jater při zmnožení viscerálního tuku vede k charakteristické dyslipidemii u obézních, která je charakterizována hypertriacylglycerolemií, zmnožením malých denzních

lipoproteinů a snížením HDL-cholesterolu. Zmnožení viscerálního tuku rovněž navozuje hyperfibrinogenemii a vzestup PAI-1. Vyšší obrat volných mastných kyselin vykazuje rovněž hluboká vrstva podkožního tuku na břiše. Tím se dá vysvětlit i souvislost zmnožení této vrstvy podkožního tuku s inzulinorezistencí a metabolickým syndromem.

Glukokortikoidy však i nezávisle na zmnožení viscerální tukové tkáně indukují rozvoj metabolických a kardiovaskulárních rizik. Glukokortikoidy navozují hyperlipidemii, zvyšují glukoneogenezi, navozují inulinorezistenci a porušenou glukózovou toleranci, zvyšují krevní tlak svým působením na retenci sodíku, stimulací tvorby angiotenzinogenu a potencováním presorických účinků katecholaminů, ovlivněním trombogeneze zvyšují rizika tromboembolie, vyvolávají úbytek aktivní tělesné hmoty, a navozují osteoporózu.

### **3. Léčba obezity**

K léčbě obezity se může využívat několik postupů, které se mohou kombinovat:

1. Redukční diety
2. Úprava pohybové aktivity
3. Kognitivně behaviorální terapie
4. Farmakoterapie
5. Chirurgická léčba

Zásadním postupem je léčba dietou. Většinou se kombinuje s psychoterapií a pohybovou léčbou. Větší část nemocných je léčena i farmakoterapií, chirurgická léčba je vyhrazena jen vybraným případům.

### 3.1 Redukční diety

Z důvodu, že obézní jedinci, kteří se účastnili studie, kterou rozeberu v druhé části diplomové práce, byli v režimu dietních opatření za účelem redukce tělesné hmotnosti, budu se věnovat právě dietní léčbu obezity detailněji.

#### 3.1.1 Druhy redukčních diet

##### 1. Vyvážená strava

Je nízkenergetická dieta s vyváženým složením jednotlivých živin, jejíž energetický obsah je oproti energetickému výdeji snížen. Energetický obsah diety by měl být o 2 000 – 2 500 kJ/den nižší než energetický výdej pacienta. Kolik ale bude pacient přijímat, závisí také na příjmu energie před zahájením redukce hmotnosti. U osob s vysokým energetickým příjmem před zahájením diety se začíná dietou s vyšším obsahem energie. Obsah energie v redukční dietě se stanoví podle výdeje energie pacienta a podle příjmu energie před zahájením diety. Dieta by měla mít vyrovnaný obsah jednotlivých živin.

V průměru obsahuje redukční dieta 55 g bílkovin (zastoupeno 15 % mezi základními živinami), 45 g tuků (20 – 30 %), 200 g sacharidů (55 – 60 %), 20-30 g vlákniny. Obsahuje cca 6 000 kJ (1 450 kcal).

##### 2. Diety omezující jednu ze živin

Patří mezi ně dieta se sníženým obsahem tuku, dieta se změněným složením tuku, bezsacharidová dieta.

##### 3. Velmi přísná nízkenergetická dieta (very low calorie diets, VLCD)

Tato dieta je má definovaný obsah energie 400 - 800 kcal/den (tj. 1 600 – 3 500 kJ). Jde o nízkenergetickou bílkovinnou dietu, na bázi nutričně definované výživy. Účelem je zabránit degradaci aktivní tělesné hmoty. Většinou bývá ve formě prášku, ze kterého se připravují nápoje, polévky, krémy přidávkem vody nebo nízkotučného mléka. Tato strava se využívá ke krátkodobé rychlé redukci nebo může nahrazovat některá jídla v redukční dietě. Bývá obohacena vitaminy, minerálními látkami a vlákninou.

VLCD má být podávána zásadně pod lékařským dohledem. Je třeba zajistit v jejím průběhu dostatečný přívod neenergetických tekutin (2,0 – 2,5 l/den).

V průběhu léčby VLCD dochází k největšímu hmotnostnímu poklesu obvykle v prvním týdnu léčby (2). Hmotnost klesá za týden o 2 – 8 kg. Váový pokles je dán především ztrátami tekutin. V dalších týdnech je obvykle úbytek hmotnosti 2 kg za týden.

Dieta bývaly indikovány jako jediný zdroj výživy k léčbě obezity těžšího stupně při BMI nad 35, pokud selhala v redukčním režimu standardní nízkoenergetická dieta a pokud je u pacienta indikován rychlejší hmotnostní pokles, jako před kardiochirurgickými a ortopedickými výkony.

#### 4. Méně přísná nízkoenergetická dieta (low calorie diets, LCD)

LCD má definovaný obsah energie do 1 000 kcal/den.

**Tabulka 5.** Uvádím ještě jiné rozdělení redukčních diet (18):

<b>Dieta pro rychlou redukci hmotnosti</b>
1. 2 520 kJ/600 kcal, 50 g sacharidů, 20 g tuků, 55 g bílkovin
2. 3 360kJ/800 kcal, 100 g sacharidů, 20 g tuků, 60 g bílkovin
3. 4 200 kJ/1 000 kcal, 125 g sacharidů, 25 g tuků, 70 g bílkovin
<b>Dieta pro pomalejší redukci hmotnosti vedoucí k zachování dosažené hmotnosti</b>
1. 1 200 kcal/5 040 kJ, 150 g sacharidů, 35 g tuků, 70 g bílkovin
2. 1 470 kcal/6 174 kJ, 175 g sacharidů, 50 g tuků, 75 g bílkovin
3. 1 770 kcal/7 434 kJ, 225 g sacharidů, 60 g tuků, 75 g bílkovin

Srovnám-li obojí výše uvedené rozdělení redukčních diet, ve studii, jíž se budu zabývat ve druhé části diplomové práce, jsou obézní pacientky podrobeny v prvních 4 týdnech velmi přísné redukční dietě, která je ekvivalentem dietě pro rychlou redukci hmotnosti s omezením do 800 kcal/den dle Svačiny. Ve druhém a třetím měsíci se ženy stravují s omezením do 1 000 kcal/den, tedy mají méně přísnou redukční dietu. Ve čtvrtém, pátém a šestém měsíci jsou instruovány stravovat se tak, aby si udržely svojí hmotnost – dle Svačiny se tedy jedná o dietu pro pomalejší redukci hmotnosti vedoucí k zachování dosažené hmotnosti.

### 3.1.2 Fyzická aktivita

Fyzická aktivita zaujímá v léčbě obezity důležité místo. Nejen, že vede k zvýšení energetického výdeje, ale také má pozitivní vliv na přestavbu těla obézního jedince. Vede k úbytku tkáně tukové a nárůstu hmoty svalové. Je vhodné pohybový režim kombinovat s dietní léčbou a psychoterapií. Výsledky jsou pak ještě patrnější, než při samotném zvýšení fyzické aktivity.

Dokážu si představit, že právě fyzická aktivita může být tím, z čeho má pacient největší strach. Většina by byla ráda za nějaké prášky, které by pravidelným užíváním vedly k zeštíhlení, k úbytku tukové hmoty. Komu by se chtělo začínat s pohybem ve středním věku. Určitě ne někomu, kdo celý život nesportoval, a společné cvičení ve fitness centrech mu nahání hrůzu. Druh a intenzita fyzické aktivity, která mu bude doporučena lékařem, je individuální. Někdy je fyzická aktivita dokonce kontraindikovaná pro zdravotní potíže pacienta.

Na přednášce v Tuebingenu věnované diabetu mě zaujal přednášející lékař svým tvrzením, že již standardím postupem v léčbě obezity je jako první doporučení pro pacienta pořídit si psa. Koupí psa nastává pro pacienta úplně jiný režim, než na který byl doposud zvyklý. V ideálním případě může vychovávat k dodržování určitému režimu – chození na procházky, hra se psem, a pro mnohé pacienty se tato alternativa jeví schůdnější než zvedat činky v posilovně.

Při doporučeních pacientovi se uvádí jako vhodné nejen zapojit aktivní cvičení, ale také zvýšit běžnou fyzickou aktivitu. Zvýšením běžné fyzické aktivity se rozumí zapojit se aktivně do běžných činností – například chodit po schodech namísto používání výtahu, chodit více pěšky místo jízdy MHD. Obvyklá doporučení pro intenzitu a dobu trvání aktivní fyzické aktivity (2) jsou 45 minut 3 - 4 x týdně na úrovni 50 – 70 % maximální aerobní pohybové kapacity.

Tréninkové programy vedou k úbytku tukové hmoty a nárůstu hmoty svalové. U pacientů s metabolickým syndromem vede pohybová aktivita ke zlepšení parametrů metabolického syndromu (2). Jednorázová i pravidelná pohybová aktivita snižují u obézních osob inzulinovou rezistenci a hyperinzulinémii. Dochází ke snížení hladiny HDL cholesterolu.

Při léčbě obezity se doporučuje aerobní druh sportovních aktivit (jízda na kole, rotopedu, plavání, běh).

### **3.1.3 Kognitivně-behaviorální léčba obezity**

Takzvaná kognitivně-behaviorální léčba obezity vychází z potřeby odnaučit nemocného nevhodnému životnímu stylu, tj. malé fyzické aktivitě a nevhodným dietním návykům. Nemocný musí poznat nevhodné podněty k jídlu a nevhodné jednání a nahradit je novým jednáním pozitivním. Stunkardovy kognitivně-behaviorální techniky jsou nejvíce používané (1). Patří sem sebezpozorování (např. složení jídla, okolnosti jídla, frekvence jídla apod.), aktivní kontrola vnějších podnětů (eliminace rizikových situací s nevhodným příjmem jídla, nevhodnou aktivitou, nevhodné nákupy apod.), techniky sebesilování (stanovování si odměn, podpora rodiny, chválení), a kognitivní techniky (odstranění sebeobviňování, navození pozitivního myšlení, navození dlouhodobé změny životního stylu).

Součástí psychoterapie je i výchova v dietoterapii. Vysvětlovat, co je obezita, její rizika. Pacienti si vedou denní záznamy o jídle, které snědli, o pohybové aktivitě, také o svých problémech a pocitech.

### **3.1.4 Farmakoterapie**

Léčiva používaná v léčbě obezity se rozdělují (1) na léky tlumící chuť k jídlu, neboli anorektika, a léky ovlivňující vstřebávání z trávicího traktu. Anorektika se dělí na katecholaminergní a serotoninergní. Novým centrálně působícím přípravkem je sibutramin.

Nebudu se více zabývat farmakoterapií obezity, kapitola je to obsáhlá, a protože ve studii, kterou se ve druhé části diplomové práce zabývám, byly obézní ženy podrobeny jen dietoterapii, není farmakoterapie předmětem diplomové práce.

### **3.1.5 Chirurgická léčba**

Klasická bandáž žaludku se provádí u pacientů, kde jiná léčba selhává. Indikováni jsou pacienti, kteří mají BMI nad 40 či nad 35, při závažných

komplikacích lze odeslat pacienta i s BMI nižším. Dále jsou indikováni pacienti, u nichž selhaly konzervativní léčebné postupy, a spolupracující pacient vhodný k výkonu z hlediska psychologického – netrpící bulimií, schopný dlouhodobé dispenzarizace.

Liposukce je kosmetický chirurgický výkon. Neléčí obezitu. Je vhodný u gynoidní obezity. Intraabdominální tuk, který přináší komplikace obezity, nelze liposukcí odstranit.

## 4. Tuková tkáň

Metabolické vlastnosti tukové tkáně se liší v závislosti na převládajícím typu adipocytů (hnědá nebo bílá tkáň) a na anatomickém uložení v těle.

Hnědá tuková tkáň funguje při vystavení organismu působení chladu jako termogenní orgán.

Bílá tuková tkáň je zásobárnou chemické energie koncentrované v triacylglycerolech. Její hmotnost a metabolické vlastnosti závisejí na celkové energetické bilanci, na složení potravy a dalších vlivech. Tuková tkáň přímo ovlivňuje krevní hladiny mastných kyselin, které jsou z ní vyplavovány. Změny hladin mastných kyselin v krvi ovlivňují i syntézu triacylglycerolů v játrech.

Při obezitě jsou charakteristické změny metabolismu glukózy, zejména projevy snížené citlivosti jejího metabolismu k inzulinu. Neví se, co je podkladem pro asociaci obezity a inzulinové rezistence. Jsou ale známy nepříznivé důsledky, které mají změny metabolismu v hypertrofované tukové tkáni pro celý organismus. V tukové tkáni jsou utlumeny všechny vlivy inzulinu. Váže oxidace glukózy, protože inzulin nedostatečně stimuluje vstup pyruvátu do Krebsova cyklu. Vzniká tak více laktátu, který je transportován do jater, kde stimuluje glukoneogenezi.

Při obezitě se mění odpověď tukové tkáně na katecholaminy (20). V hypertrofované tukové tkáni v břišní dutině lipolytický efekt katecholaminů vzrůstá. To vede při abdominálním typu obezity k masivnímu transportu



masných kyselin a glycerolu portálním systémem do jater a k sekundárním změnám, které potencují rozvoj diabetu. Rezistence k inzulinu i rozvoj metabolického syndromu závisejí pravděpodobně na aktivním působení tukové tkáně na metabolické pochody jinde v těle vlivem látek vyplavovaných z tukové tkáně (viz odstavec „Sekreční funkce tukové tkáně“). Vznik inzulinové rezistence při obezitě se přičítá zejména vlivům leptinu, TNF $\alpha$  a volných masných kyselin. Všechny tyto látky jsou z adipocytů hypertrofované tukové tkáně vyplavovány zvýšenou měrou. Zvláště vyplavování volných masných kyselin z hypertrofované tukové tkáně při obezitě, a jejich působení na sval, játra, pankreas a další tkáně, pravděpodobně souvisí se vznikem inzulinové rezistence. Důležitým spojovacím článkem mezi obezitou a nízkou citlivostí k inzulinu by mohl být rezistin, který je také vyplavován z adipocytů, a také adiponektin (20).

#### **4.1 Sekreční funkce tukové tkáně (21)**

Bílá tuková tkáň byla tradičně připisována role zásobárny energie (při hladovění uvolňuje volné mastné kyseliny pro oxidaci v jiných orgánech). Bílá tuková tkáň není však jen rezervoárem energie, ale je též sekrečním orgánem, ze kterého je vyplavováno mnoho různých látek s regulačními účinky na samotnou tukovou tkáň i jinde v těle. Patří mezi ně volné mastné kyseliny. Mastné kyseliny vyplavované z tukové tkáně jsou primárně energetickým substrátem pro další tkáně, ale regulují v různých tkáních také metabolické děje, expresi genů a citlivost k inzulinu.

Bílá tuková tkáň také ukládá cholesterol a je zapojena do metabolismu steroidních hormonů. Tkáň nesyntetizuje steroidní hormony de novo, ale exprimuje enzymy, které jsou zapojeny v přeměně glukokortikoidů a pohlavních hormonů, které jsou následovně uvolňovány. Estrogen je konvertován na estradiol a androstendion na testosteron, zatímco androgeny mohou být aromatizovány na estrogenery.

Různé proteiny, které hrají důležitou roli v lipidovém a lipoproteinovém metabolismu jsou uvolňovány z adipocytů bílé tukové tkáně. Jako první ze

sekrečních produktů adipocytů byl rozpoznán účinek enzymu lipoproteinové lipázy. Lipoproteinová lipáza je zodpovědná za rozklad cirkulujících triacylglycerolů ve formě chylomikronů a VLDL na mastné kyseliny.

Tuková tkáň je zdrojem leptinu. Leptin (nazýván též OB protein) byl objeven roku 1994 Friedmanem a kol. Tento regulační peptid je secernován hlavně tukovou tkání. Jeho sekrece koreluje s množstvím tkáně. Při hladovění klesá exprese ob genu v bílé tukové tkáni, a doprovodně klesá hladina cirkulujícího leptinu. Insulin, glukokortikoidy a cytokiny jako například TNF- $\alpha$  stimulují produkci leptinu, stejně jako estrogeny. Katecholaminy (noradrenalin a adrenalin) suprimují produkci leptinu. Leptin má účinky centrální i periferní. Centrálními mechanismy přes hypothalamická jádra leptin tlumí příjem potravy a stimulací sympatiku zvyšuje metabolický obrat. Leptin také přímo působí na buňky periferních tkání. Absence leptinu či defekt leptinového receptoru v tkáních vyvolá obezitu u zvířat i u člověka. Vzhledem k mnoha účinkům připisovaným leptinu vyvstala otázka, jestli existuje jednotící funkce hormonu, a byly navrženy dvě idey. První říká, že leptin je primárně signálem při hladovění, pro co hovoří sledování, že mnohé neuroendokrinní a metabolické změny asociované s půstem, stejně jako imunosupresivní efekt hladovění mohou být převráceny u hladovějících zvířat podáním leptinu. Jiný návrh je, že hlavní rolí leptinu je soustřeďovat mastné kyseliny do tukové tkáně a omezit ukládání triacylglycerolů v jiných tkáních. Tento koncept je založen na pohledu, že funkce a životnost ne-adipocytů můž být zychována, když se obsah triacylglycerolů zvětší nad fyziologickou mez.

V roce 2001 byl objeven nový regulační peptid, resistin, který je secernován bílou tukovou tkání. Resistin brzdí stimulační efekt inzulínu na transport glukózy do adipocytů a zřejmě i do dalších buněk.

Adipsin je také secernován bílou tukovou tkání. Časná pozorování vedla k tomu, že gen pro adipsin je snížen u zvířecích modelů obezity, s redukovanou hladinou cirkulujícího proteinu. Nicméně, adipsin, který je jako serinová proteáza částí alternativní cesty komplementu, není redukován uobézních lidí.

Z adipocytů je vyplavován TNF- $\alpha$ , který snižuje citlivost tkání k inzulínu (změnou fosforylace inzulínového receptoru), a další peptidy (interleukin-6,

angiotenzinogen , inhibitor aktivátoru-1 plazminogenu, tkáňový faktor), které mají vztah k aterogenezi, krevnímu tlaku, některé jsou zánětovými faktory, některé hrají roli v lipidovém metabolismu, zatímco jiné účinkují ve vaskulární homeostáze nebo komplementovém systému. Z tukové tkáně jsou uvolňovány estrogeny, a tuková tkáň je tak důležitým zdrojem estrogenů u mužů a jediným zdrojem estrogenů u žen po menopauze.

Z tukové tkáně je také uvolňován vazebný protein pro retinol, který přenáší retinol krví. Nově objeveným hormonem vyplavovaným z adipocytů je adiponektin. Protein je homologní s kolagenem VIII a olagenem X, stejně jako faktor komplementu C1q. Předpokládá se, že adiponektin moduluje endoteliální adhezi molekul a inhibuje zánětovou odpověď, a jsou také návrhy, že protein je zapojen do souvislosti aterosklerózy a obezity.

Účinky specifických proteinů jsou autokrinní nebo parakrinní, nebo účinek je vzdálený od tukové tkáně.

V poslední době byly popsány následující sekreční proteiny adipocytů: fasting-induced adipose factor (FIAF), fibrinogen-angiopoietin-related protein, metallothionein a resistin.

Gen kódující FIAF je predominantně exprimován bílé tukové tkáni, ačkoliv má silný účinek i v hnědé tukové tkáni. Syntéza FIAF je zvýšena v odpovědi na hladovění.

Resistin byl objeven v roce 2001. Exprese genu pro resistin je redukována při hladovění. Resistin je specifický faktor tukové tkáně, který navozuje inzulinovou rezistenci. Brzdí stimulační efekt inzulínu na transport glukózy do adipocytů a zřejmě i do dalších buněk. Léčba protilátkami proti resistinu zlepšuje glykémii a zvrátí inzulinovou rezistenci.

Metallothionein je kov vázající protein a protein v odpovědi na stresovou reakci, který má snad antioxidační roli.

Klíčové v ustanovení sekreční funkce bílé tukové tkáně je identifikovat sadu sekrečních proteinů, určit role každého ze sekrečních proteinů, a zhodnotit patofyziologické konsekvence změn v produkci proteinů adipocytem se změnami tukové tkáně (obezita, hladovění, kachexie). Je již zřejmý důkaz souvislosti mezi

stoupající produkcí některých faktorů adipocytů a metabolickými a kardiovaskulárními komplikacemi obezity.

Není snadné ukázat, vyjádřit racionální systém, proč takový rozsah faktorů jsou sekretovány bílými adipocyty, daný zjevnou diverzitou proteinů, kterých se to týká. Bílá tuková tkáň je značně komplexní sekreční a endokrinní orgán, který je vysoce integrovaný do fyziologického a metabolického systému kontroly savců, a je více než jen zásobárna energie. Rozeznáváme dvoucestnou komunikaci mezi adipocyty a mozkiem, přes leptin a sympatický nervový systém. Leptin stimuluje sympatickou aktivitu a sympatický systém reguluje produkci leptinu.

Metabolismus tukové tkáně i proliferace adipoblastů závisí na složení diety, zejména na obsahu cukrů, triacylglycerolů a typu mastných kyselin. Vyšší nabídka cukrů stimuluje syntézu mastných kyselin v adipocytech i hepatocytech. Zvýšený obsah tuků v potravě naopak inhibuje syntézu mastných kyselin v adipocytech i hepatocytech. Přesto dochází k expanzi tukové tkáně. Akumulace triacylglycerolů v tukové tkáni je výsledkem vyššího transportu mastných kyselin z triacylglycerolů v krvi do buněk. Tuková tkáň narůstá hyperplazií tukových buněk a hypertrofií adipocytů (20).

## 5. Inzulínová rezistence

Význam rezistence na inzulín v rámci metabolického syndromu je patrný již z toho, že se v poslední době prosazuje místo původního názvu Metabolický syndrom X či Reavenův syndrom název nový - Syndrom inzulínové rezistence. A to proto, že právě necitlivost na inzulín se dnes pokládá za základní patogenetický moment tohoto onemocnění (2).

Zvýšení inzulínémie je klíčovou složkou metabolického syndromu. Inzulín je zvýšen zejména v důsledku inzulínorezistence. Citlivost na inzulín je snížena zejména v jaterní a tukové buňce a v buňce kosterního svalu. Jedná se o tzv. postreceptorový typ inzulínorezistence, je špatná funkce inzulínových receptorů. Řečeno jednoduše, inzulín řídí špatně funkci jater, svalů a tukových buněk. Tělo

zadržuje více tuku, játra zadržují tuk a zbytečně produkují glukózu, a svaly živiny špatně spalují. Hladina inzulínu dále stoupá a slinivka se zbytečně zatěžuje a vyčerpává. Tento stav trvá většinou několik let i desetiletí. Když začne slinivka – pravděpodobně z vyčerpání nebo z poškození buněk a membrán dalšími látkami – inzulín vydávat špatně, vzniká cukrovka.

## 5.1 Metabolické změny u inzulínové rezistence

Uvedla jsem, že inzulínová rezistence je především v buňce jaterní, svalové a tukové. Co se odehrává v těchto orgánech?

Sval trpí porušeným vstupem glukózy do buněk. V tuku je lipolýza mírně inhibována, ale podstatnější inhibice by byla dosažitelná až mnohem většími hladinami inzulínu. Proto tuková tkáň uvolňuje volné mastné kyseliny, a ty dále zhoršují inzulínovou rezistenci. Játra pak vlivem vyšší inzulínové rezistence produkují větší množství glukózy. (20)

Triglyceridy se tvoří v tukové tkáni z glukózy (cestou glycerol-3-fosfátu a acyl-CoA) a z mastných kyselin. Skladované triglyceridy jsou hydrolyzovány na mastné kyseliny a glycerol hormon senzitivní lipázou, která je inhibována inzulínem. Zvýšená lipolýza vede u obezity a diabetu k zvýšení cirkulujících mastných kyselin, mastné kyseliny se využívají ve svalu a srdečních buňkách. Na základě substrátové kompetice mastné kyseliny inhibují vstup pyruvátu do Krebsova cyklu, a tím i spotřebu glukózy v myocytech, zatímco v játrech stimuluje mastné kyseliny glukoneogenezi. Mechanismem je zvýšený poměr acyl-CoA/CoA a NADH/NAD a citrát, které inhibují oxidaci glukózy a glykolýzu snížením aktivity fosfofruktokinázy, hexokinázy a pyruvátdehydrogenázy. (20) Výsledkem celého procesu je vzestup glykémie.

## 5.2 Jaké mechanismy vedou k rozvoji inzulinorezistence?

Rozvoj systémové rezistence k inzulinu je výsledkem řady meziorgánových interakcí – zejména mezi tukovou tkání a svaelem. Při vzniku inzulinové rezistence se asi uplatňuje TNF $\alpha$  vznikající přímo ve svalu a látky vyplavované z tukové tkáně, zejména volné mastné kyseliny.

Ústředním orgánem homeostázy krevních hladin energetických substrátů jsou játra. Napojení jater na portální oběh umožňuje přímý transport živin absorbovaných z gastrointestinálního traktu, a také metabolitů uvolňovaných z viscerálního tuku, do hepatocytů. Díky tomuto anatomickému uspořádání vede hromadění abdominálního tuku k akumulaci mastných kyselin v játrech, a tím poškozuje jaterní metabolismus. Toxickým působením mastných kyselin akumulovaných v hepatocytech při obezitě se zvyšuje glukoneogeneze a vyplavování glukózy z jater do krve. Klesá vychytávání VLDL v játrech. Stoupá jaterní lipogeneze a vyplavování VLDL z jater do krve. Důsledkem těchto změn jsou dyslipidemie a hyperglykemie. Toxický efekt mastných kyselin tlumí leptin, který indukuje oxidaci mastných kyselin v hepatocytech. “Hepatoportální senzor” signalizuje organismu množství glukózy absorbované ze střeva nezávisle na glykémii v systémovém oběhu. Toxický efekt akumulace mastných kyselin i glukózy souvisí mimo jiné s indukcí tvorby hexosaminů v hepatocytech a v dalších buňkách. Hexosaminy působí na buněčné úrovni jako senzor sytosti a indukují anabolický metabolismus. Nadměrná tvorba hexosaminů však vede k inzulinové rezistenci a dyslipidemii.

## 5.3 Metabolický syndrom, inzulinová rezistence a proinzulín

Jako zajímavou poznámku připojuji ku konci kapitoly věnované inzulinové rezistenci, že i proinzulín se pokládá za významnou složkou patogeneze metabolického syndromu. Jeho hladina je vyšší u populací s vyšším výskytem diabetu 2. typu. Změna poměru proinzulín/inzulin je významná při přechodu od prostého syndromu X k diabetu 2. typu. Vysvětlením

hyperproinzulinémie může být i vyšší sekreční stimulace se zapojením nezralých sekrečních granul při inzulinorezistenci. Zvýšení proinzulinu je absolutní, nikoli proporcionální s hyperinzulinémií. Proto je u této populace, ale i jinde, významné sledování právě poměru proinzulin/inzulin (2).

#### **5.4 Vyšetřování inzulinové senzitivity**

Na závěr této kapitoly se zmíním o metodách vyšetřování inzulinové senzitivity. V běžné klinické praxi je orientační posouzení stupně inzulinové rezistence možné podle bazální lačné inzulinémie. (1)

Inzulinovou rezistenci lze vyšetřovat pomocí přesných či méně přesných (orientačních) vyšetření: Mezi přesná vyšetření patří metoda inzulinového clampu, a intravenózní glukózový test s následnou analýzou s použitím matematického tzv. Bergmanova minimálního modelu – tento test má mírně horší reprodukcibilitu (20). Jako orientační vyšetření se používá hladina inzulinémie na lačno, toleranční test s podáním inzulinu, další testy s kombinací infuzí glukózy a inzulinu, a metoda HOMA (index inzulinové rezistence).

Přiblížím metodu vyšetření inzulinové senzitivity pomocí clampu, a to proto, že se tato metoda využívá ve výzkumu nejčastěji. Jedná se o přesné vyšetření inzulinové rezistence. Clamp je pokládán za zlatý standard vyšetření citlivosti na inzulin (1). Pacientovi jsou podávány kontinuální infuze inzulinu za snahy udržet jeho glykémii konstantní. Toho se dosahuje častým měřením glykémie a zrychlováním či zpomalováním infuze glukózy. Po určité počáteční nerovnováze dochází za cca 90 minut k ustálenému stavu, kdy v podstatě platí: Glukóza podávaná do těla se rovná glukóze, která z oběhu mizí. Tento změřený parametr, tzv. glucose disposal, neboli M, se vyjadřuje v miligramech glukózy na 1 kg tělesné hmotnosti za minutu. Někdy se hodnota M dělí inzulinémií a uvádí se jako M/I.

Clamp lze teoreticky provádět v normoglykémii, hyperglykémii, hypoglykémii nebo v glykémii, jakou měl diabetik na lačno. Rozlišují se tak clampy normoglykémické, hyperglykemické, hypoglykémické a izoglykemické.

Opakovaným provedením clampu lze provést vyšetření i tzv. dose response křivky, která vyjadřuje závislost M na inzulinémii. Má obvykle tvar S, což vyjadřuje, že při určité vysoké hodnotě inzulinémie již hodnota M nemůže stoupat.

Vyšetření lze kombinovat s nepřímou kalorimetrií, která změní množství spalované glukózy, a tak lze zjistit, jaký je podíl glukózy spalované a neoxidačně zpracované, tedy uložené (2).

Využívány jsou i testy, které vycházejí z jediného odběru a z výpočtů z jediné hodnoty glykémie či inzulinémie nebo z obou – viz tab.6 (2):

**Tabulka 6.** Indexy inzulinové senzitivity a rezistence

<i>Index</i>	<i>Vzorec</i>
Invertovaná inzulinémie nalačno	$1 / \text{INS}$
Raynaudův index	$40 / \text{INS}$
Belfioreův index	$2 / (\text{INS} \times \text{GLU}) + 1$
Produkt inzulin-glykémie	$\text{INS} \times \text{GLU}$
FIRI (index lačné inzulinémie)	$\text{INS} \times \text{GLU} / 25$
QUICKI (Quantitative Sensitivity Check Index)	$1 / (\log \text{INS} + \log \text{GLU})$
HOMA (Homeostasis Model Assessment)	$(\text{GLU} \cdot \text{INS}) / 22,5$

INS = inzulinémie; GLU = glykémie

Pozn.: Všechny indexy se používají a jsou dobrým ukazatelem u nediabetiků.

Nelze je využít u diabetiků, protože zde relativně selhává sekrece inzulinu. (2)



## **6. Studie zabývající se vztahem redukce tělesné hmotnosti a parametrů metabolického syndromu**

Metabolický syndrom byl již definován: Z jakých složek se skládá, koho postihuje, jak se léčí. Bylo zmíněno, že při jeho léčbě, například při redukci hmotnosti, reagují složky metabolického syndromu většinou sdruženě. Z několika studií, které se zabývají vztahem redukce tělesné hmotnosti na parametry metabolického syndromu, jsem zhotovila tabulku (viz tab.7), která odpovídá na některé otázky, které mě v souvislosti s metabolickým syndromem napadají: Redukuje-li obézní jedinec s metabolickým syndromem svoji hmotnost, jak to ovlivní další složky metabolického syndromu? Dojde k pozitivnímu ovlivnění všech jeho složek, nebo jen některých? Pokud se zlepší všechny parametry metabolického syndromu, zlepší se všechny stejnou měrou, nebo některé více a některé méně? Záleží na počáteční hmotnosti obézního jedince a o kolik redukuje svoji hmotnost? Je rozdíl mezi muži a ženami, a existuje závislost na věku pacientů?

Při redukci hmotnosti u obézních jedinců došlo ve většině studií ke zlepšení hladiny triglyceridů v plazmě, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu. Ve třech studiích z devíti nedošlo ke změně triglyceridů v plazmě. Zvýšení koncentrace HDL-cholesterolu bylo pozorováno ve všech studiích. Ve dvou studiích z pěti, které sledovaly LDL-cholesterol, nedošlo k signifikantním změnám, u ostatních studií měli jedinci po redukci hmotnosti sníženou koncentraci LDL-cholesterolu v plazmě. Dalšími sledovanými parametry byl tlak krve, a to ve čtyřech studiích. Ve třech z nich bylo pozorováno zlepšení systolického a diastolického tlaku krve. Pět z uvedených studií sledují také vliv redukce hmotnosti na parametry inzulínové rezistence: Jedna (5) udává snížení hodnot indexu inzulínové rezistence při redukci hmotnosti o více než 5 %, druhá (6) při redukci hmotnosti o více než 7 % udává snížení hodnot lačné inzulínémie o 15 %, třetí (8) popisuje parametr inzulínové rezistence bez signifikantních změn po redukci hmotnosti u obézních jedinců. Čtvrtá (23) studie udává zlepšení inzulínémie nalačno i zlepšení inzulínové rezistence měřenou metodou hyperinzulinového euglykemického clampu, ačkoliv v průběhu studie za expozice

dynamickému tréninkovému programu nedošlo ke změně hmotnosti jedinců. Studie (24) neudává zlepšení HOMA, ale udává zlepšení lačné inzulinémie a rQUICKI.

**Tabulka 7.** Studie zabývající se vztahem redukce tělesné hmotnosti a parametrů metabolického syndromu.

	<i>Místo publikace studie</i>	<i>Místo průběh u studie</i>	<i>Věk</i>	<i>Redukce tělesné hmotnosti</i>	<i>Počet osob ve studii + pohlaví</i>	<i>Sledované ukazatele</i>	<i>Výstup</i>
(5)	Brazílie	Brazílie	průměrný věk 33 let	> 5 %	47 obézních I.stupně, obě pohlaví	- DTK - TC - LDL-cholesterol - HOMA (index inzulinové rezistence)	↓ o 6mmHg ↓ o 13mg/dl ↓ o 12mg/dl  - snížení hodnot HOMA (studie neudává přesněji)
(6)	USA	Praha, ČR	25 - 35	> 7 % (z 31,5 +/- 4,1 na 29,1 +/- 3,9)	40 obézních žen	- CRP - FFA - HDL-cholesterol - insulin nalačno - LDL-cholesterol  -TAG	- ↓ o 30 % - ↓ o 30 % - ↑ o 8 %  - ↓ o 15 %  - bez signifikantních změn - bez signifikantních změn
(7)	USA	Quebec, Canada	?	V průměru snížení hmotnosti o 14,8 % počáteční tělesné hmotnosti	30 obézních žen	- TC - LDL-cholesterol - TAG - HDL-cholesterol	- ↓ o 8,9 % - ↓ o 7,5 %  - ↓ 27,1 % - ↑ o 9,9 %
(8)	Německo	Berlín	Průměrný věk 50,9 let	redukce z 36,1 +/- 1,3 na 33,4 +/- 1,3 po 6 měsících, a na 32,8 +/- 1,3 po 12 měsících	18 jedinců (15 žen, 3 muži)	- glykémie nalačno  - HDL-cholesterol	- z 98,0 na 91,2 a 92,5 mg/dl - z 47,2 na 64,6 mg/dl po 12 měs.

	<i>Místo publikace studie</i>	<i>Místo průběhu studie</i>	<i>Věk</i>	<i>Redukce tělesné hmotnosti</i>	<i>Počet osob ve studii + pohlaví</i>	<i>Sledované ukazatele</i>	<i>Výstup</i>
						- tlak krve - krevní lipidy - insulin. rezistence	-bsz - bsz - bsz
(9)	UK	Miláno	?	Redukce z iniciálního BMI 30 – 67 o 4,1 %	268 žen	- TC - HDL- cholesterol - STK a DTK	- ↓ o 16,7% - zlepšení o 14,8% - zlepšení o 8,7 %
(10)	Česko- slovensko	Bratislava	34,7 +/- 2,7	Iniciální BMI 39,1 +/- 1,5 kg/m <sup>2</sup> , tělesná hmotnost 124,4 +/- 4,0 kg, redukce o 14 % iniciální tělesné hmotnosti	16 obézních mužů	- TAG - TC - HDL- cholesterol - LDL- cholesterol - apo A-I - apo B	- ↓ o 46 % - ↓ o 12 % - ↓ o 7 % - ↓ o 8 % - 0 - ↓ o 13 %
(11)	Anglie	Anglie	?	Ve skupině 1 v průměru redukce hmotnosti o 15,6 kg, ve skupině 2 redukce o 14,0 kg	40 obézních žen, 2 skupiny: 20 s hypertriglyc eridemií (TAG ≥ 225,3 mg/dl), 20 s normální koncentrací TAG	- TC - TAG - HDL- cholesterol  - TAG - HDL- cholesterol	Skupina 1: - 0 - 0 - z 42,5 mg/dl na 53,6 mg/dl  Skupina 2. - z 225,3 mg/dl na 152,3 mg/dl - z 41,2 mg/dl na 48,2 mg/dl
(23)	USA	Francou zsko- česká laborato ř pro klinický výzkum obezity	Průměrn ý věk 50,4 +/- 2,3 roku	Počáteční BMI 33,6 +/- 3,9 kg/m <sup>2</sup> ; počáteční hmotnost 109,2 +/- 12,6 kg; jedinci byli podrobeni dynamickému tréninkovému programu po dobu 12 týdnů; během	12 obézních mužů	- SI clamp ( inzulinová rezistence metodou hyperinzuli nemického euglykemic kého clampu)	-z 5,2 +/- 2,3 na 6,8 +/- 3,1  - ze 140 na

	<i>Místo publikace studie</i>	<i>Místo průběh u studie</i>	<i>Věk</i>	<i>Redukce tělesné hmotnosti</i>	<i>Počet osob ve studii + pohlaví</i>	<i>Sledované ukazatele</i>	<i>Výstup</i>
				programu nedošlo ke změně hmotnosti jedinců		<ul style="list-style-type: none"> <li>- STK (v mmHg)</li> <li>- DTK (v mmHg)</li> <li>- lačná glykémie (v mmol/l)</li> <li>- inzulín nalačno (v mIU/l)</li> <li>- TC (v mmol/l)</li> <li>- HDL cholesterol (v mmol/l)</li> <li>- TAG (v mmol/l)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>127,7 +/- 19,4</li> <li>- z 92,5 +/- 9,2 na 81,3 +/- 9,8</li> <li>- z 7,1 +/- 3,1 na 6,6 +/- 1,8</li> <li>- z 10,9 +/- 10,6 na 4,8 +/- 4,78</li> <li>- z 5,2 +/- 0,7 na 5,2 +/- 1,0</li> <li>- z 1,1 +/- 0,2 na 1,07 +/- 0,2</li> <li>- z 1,8 +/- 0,9 na 1,8 +/- 0,8</li> </ul>
(24)		Francouzsko-česká laboratoř pro klinický výzkum obezity	40,4 +/- 6,7 roku	Tělesná hmotnost na počátku 88,5 +/- 8,2 kg, po aerobním tréninkovém programu 83,3 +/- 7,7 kg; počáteční BMI 32,2 +/- 2,2, redukce na 30,4 +/- 2,4; změna obvodu pasu z 92,9 +/- 7,0 cm na 89,3 +/- 6,4 cm	25 obézních žen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- glukóza nalačno (v mmol/l)</li> <li>- inzulín nalačno (v mIU/l)</li> <li>- TC (v mmol/l)</li> <li>- HDL cholesterol (v mmol/l)</li> <li>- TAG (v mmol/l)</li> <li>- HOMA</li> <li>- rQUICKI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- z 5,0 +/- 0,5 na 5,1 +/- 0,3</li> <li>- z 6,0 +/- 3,9 na 5,5 +/- 2,1</li> <li>- z 5,14 +/- 0,9 na 5,09 +/- 0,9</li> <li>- z 1,4 +/- 0,3 na 1,4 +/- 0,4</li> <li>- z 1,33 +/- 0,7 na 1,30 +/- 0,52</li> <li>- z 1,4 +/- 0,9 na 1,2 +/- 0,5 (bsz)</li> <li>- z 0,43 +/- 0,006 na 0,48 +/- 0,006</li> </ul>

TC = koncentrace celkového cholesterolu v plazmě; TAG = koncentrace triglyceridů v plazmě; DTK, STK = diastolický, systolický tlak krve; HOMA = index insulinové rezistence (Homeostasis Model Assessment), vypočte se pomocí vzorce:  $HOMA = \frac{GLU \times INS}{22,5}$ ; tQUICKI = Quantitative Sensitivity Check Index, vypočte se:  $1 / (\log INS + \log GLU)$ , INS = inzulinémie; GLU = glykémie  
bsz = bez signifikantních změn

## 7. Experimentální studie

**Téma:** Vliv redukce váhy na ukazatele metabolického syndromu u obézních jedinců

**Hypotéza:** Intraabdominální obezita je pokládána za rizikový faktor vzniku inzulinové rezistence a rozvoje metabolického syndromu. Protože tuk uložený viscerálně je spjat s metabolickými komplikacemi obezity, předpokládáme zlepšení parametrů metabolického syndromu v závislosti na snížení hmotnosti režimem redukční diety.

### Úkol :

1. Cílem studie je vyšetřit, jak se mění ukazatele metabolického syndromu (obvod pasu, koncentrace triacylglycerolů v plazmě, koncentrace HDL cholesterolu v plazmě, tlak krve, koncentrace glukózy v plazmě nalačno) při dietou indukovaném úbytku tělesné hmotnosti, respektive sledovat dynamiku biochemických parametrů metabolického syndromu i antropometrických parametrů pacientů ve vztahu s redukcí hmotnosti indukovanou 1. režimem přísné nízkokalorické diety (very-low-calorie diet, VLCD), 2. režimem VLCD a následně méně přísné nízkokalorické diety (low-calorie diet, LCD), a 3. VLCD + LCD + programu na udržení hmotnosti (weight maintenance phase, WM).
2. Dalším úkolem je zaměřit se na index HOMA (ukazatel inzulinové rezistence). Inzulinová rezistence je pokládána (2) za poruchu, jež stojí na počátku rozvoje metabolického syndromu (viz kapitola Inzulinová rezistence). Proto je zajímavé sledovat, se změnou kterých parametrů je ve

vztahu změna inzulinové rezistence při redukci hmotnosti režimem diety VLCD, VLCD + LCD a VLCD + LCD + WM.

## **Subjekty a metody**

### *Subjekty*

Účastníci studie byly vybráni lékaři gynekologické kliniky 3. lékařské fakulty UK a Institutu pro matku a dítě v Praze – Podolí a lékaři obezitologické ambulance II. Interní kliniky FNKV. Klinické vyšetřování probíhalo na Oddělení tělovýchovného lékařství, 3. lékařská fakulta UK v Praze. Účastníkům studie bylo vyplaceno 1 000 Kč za vyšetření plus cestovní výdaje. Studie se účastnilo 30 obézních žen, ve věkovém rozmezí od 22 let do 51 let. Vylučovací kritéria byla: změny hmotnosti o více než 3 kg během posledních dvou měsíců před začátkem studie, těhotenství nebo laktace, pacienti se závažným kardiovaskulárním onemocněním, chorobami ledvin nebo jater, psychiatrickým onemocněním, systémovým infekčním nebo endokrinním onemocněním jiném než PCO, anamnéza malabsorpce, hypertenzní a/nebo hypercholesterolemičtí pacienti se změnou léků během posledních 3 měsíců, systolický tlak krve > 160 mmHg a/nebo diastolický tlak krve > 100 mmHg, jedinci se speciální dietou, abúzus alkoholu nebo drog. Studie byla schválena etickou komisí 3.lékařské fakulty. Dobrovolníci byli o průběhu studie informováni, a odevzdali písemný souhlas před započítáním studie.

### *Dietní intervence*

Po dobu prvních čtyřech týdnů dietního programu dostávali obézní jedinci 800 kcal/den VLCD (tekutá dieta, Redita, Promil, Česká republika). Složení diety je 15-20% tuk, 35-40% bílkoviny a 45-50% sacharidy. VLCD byla podávána ve formě tekutých pokrmů - nápoje, polévky, krémy přidavkem vody nebo nízkotučného mléka. Pacienti dostávali pět porcí denně: čtyři porce formou

nutričně definovaných nápojů, polévek, krémů s přidavkem vody nebo nízkotučného mléka, a pátou porci ve formě ovoce, aby se zmírnil obstipační nežádoucí účinek VLCD diet. Během dalších dvou měsíců dostávali pacienti LCD dietu. LCD poskytuje o 600 kcal/den méně než je individuálně vyžadovaná energetická potřeba. Energetický obsah diety je určen následovně: hodnota pre-tréninkového klidového energetického poměru změřeném nepřímou kalorimetrií násobená koeficientem 1,3 pro korekci na úroveň fyzické aktivity. Poslední fáze byla WM fáze po dobu 3 měsíců, během kterých byli pacienti instruováni o dietě udržující tělesnou hmotnost. Pacienti měli jednou týdně během prvních třech měsíců programu konzultace s dietní sestrou, a jednou za měsíc během WM fáze. Na každé dietní konzultaci poskytovali třídenní záznam o dietě.

#### *Klinické vyšetření*

Bylo provedeno kompletní klinické vyšetření před a na konci každé fáze v ranních hodinách. (Vyšetření pacientek představíme ve 4 obdobích: před dietou (bazální hodnota), po 1 měsíci VLCD, po 2 měsících LCD, a po 3 měsících programu na udržení hmotnosti, který následoval po ukončení LCD fáze). Antropometrická měření a měření klidového energetického výdeje bylo provedeno viz {Petersen, 2005 #16}. Složení těla bylo určeno pomocí multifrekvenční bioimpedance (Bodystat, QuadScan 4000, Isle of Man). Krevní vzorky byly odebrány z katetru zavedeného do předloketní žíly.

#### *Metody vyšetření:*

##### *a) Antropometrická měření*

##### *Tělesná hmotnost*

Pacient je měřen ve spodním prádle, bez obuvi, ráno, nalačno, s vyprázdněným močovým měchýřem. Údaj o hmotnosti byl zaznamenán do databáze užitím stejné (nebo podobné) kalibrační stupnice (Tanita).

#### *Tělesná výška*

Výška je měřena pomocí výškoměru namontovaném na stěně, vyšetřovaná osoba je bez bot. Výška byla u dospělých měřena jen jednou.

#### *Skladba těla*

Složení těla bylo měřeno bioimpedancí.

#### *Obvod pasu a obvod boků*

Obvod pasu je měřen v polovině vzdálenosti mezi spodním okrajem žebra a crista iliaca v horizontální rovině. Obvod je měřen stejným měřidlem u, pokud je to možné, stojící osoby. Jediněc je pouze ve spodním prádle. Obvod pasu je měřen ráno, nalačno a s prázdným močovým měchýřem, při výdechu. Obvod boků je měřen v nejširším místě hýždí.

#### *b) Klidový metabolický výdej*

Klidový metabolický výdej je měřen užitím nepřímého kalorimetru (Vmax- Sensor Medics).

#### *c) Určení hodnot v plazmě*

Glukóza v plazmě byla měřena glukózovou hexokinázovou technikou (Konelab 60i). Inzulín v plazmě byl měřen použitím chemiluminiscentní imunometrické eseje (Immulite 2000 Insulin, DPC Czech sro, Brno, Česká republika). Hodnoty neesterifikovaných mastných kyselin byly určeny užitím enzymatických postupů (Wako, Unipath). Hodnoty ostatních parametrů byly určeny užitím standardních biochemických metod.

#### *Statistická analýza*

Data byla analyzována užitím SPSS softwaru. Neparametrický Wilcoxon Signed Rank nebo Mann-Whitney U testy byly použity pro srovnání párových a



nepárových hodnot navzájem. Korelace byly analyzovány pomocí Spearmanova neparametrického testu. Hraniční hodnota signifikance byla nastavena na  $p < 0.05$ .

### **Výsledky :**

1. část: Nejprve uvádím tabulku sestavenou z naměřených hodnot parametrů během programu (viz Tabulka 8), ve které je přehledně uvedeno, jak se jednotlivé ukazatele měnily během jednotlivých fází programu na redukci hmotnosti.

**Tabulka 8.** Klinické parametry 30 obézních žen před započítím studie (bazální hodnota) a na konci jednotlivých fází programu na redukci tělesné hmotnosti.

<i>Parametr</i>	<i>Bazální hodnota</i>	<i>VLCD</i>	<i>LCD</i>	<i>WM</i>
Hmotnost (kg)	99,2 ± 17	92,2 ± 17 ***	89,6 ± 17 ***	86,7 ± 15 ***
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	35,6 ± 5	33,2 ± 5 ***	32,3 ± 5 ***	31,5 ± 4 ***
Tuková hmota (kg)	41,2 ± 13	35,9 ± 12 ***	32,7 ± 11 ***	31,3 ± 10 ***
Tuková hmota (%)	40,6 ± 7	38,0 ± 7 ***	35,6 ± 6 ***	35,3 ± 7 ***
Beztuková hmota (kg)	58,4 ± 6	56,4 ± 6,8 **	56,9 ± 8 *	55,3 ± 7 ***
Beztuková hmota (%)	59,9 ± 7	62,0 ± 7 **	64,4 ± 6 ***	64,7 ± 7 ***
Obvod pasu (cm)	103,9 ± 13	98,4 ± 13 ***	96,7 ± 13 ***	95,5 ± 13 ***
Obvod boků (cm)	122,7 ± 10	118,3 ± 10 ***	115,7 ± 10 ***	XXX ***
Poměr pas/boky	0,85 ± 0,08	0,83 ± 0,09 *	0,84 ± 0,09	0,84 ± 0,09
Glukóza (mmol/l)	5,6 ± 0,5	5,4 ± 0,6 *	5,4 ± 0,7	5,3 ± 0,8
Insulin (mU/l)	13,3 ± 8	7,5 ± 3,9 ***	6,0 ± 2,5 ***	6,7 ± 2,8 ***
NEFA (μmol/l)	695 ± 167	740 ± 166	606 ± 233 *	543 ± 181 **
Glycerol (μmol/l)	223 ± 74	169 ± 43 ***	155 ± 67 **	151 ± 43 ***
HDL (mmol/l)	1,18 ± 0,29	1,01 ± 0,23 ***	1,16 ± 0,28	1,30 ± 0,26 **
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,83 ± 0,67	3,98 ± 0,78 ***	4,36 ± 0,75 ***	4,58 ± 0,65
Triglyceridy (mmol/l)	1,40 ± 0,65	1,05 ± 0,33 ***	1,06 ± 0,35 **	1,04 ± 0,29 *
Volný testosteron (nmol/l)	7,37 ± 4,28	5,05 ± 3,00 ***	4,93 ± 3,53 **	4,92 ± 4,14 *
Celkový testosteron (nmol/l)	2,71 ± 1,16	2,49 ± 0,96	2,07 ± 0,91 **	1,91 ± 0,78 **
SHBG (nmol/l)	56,5 ± 65,7	68,9 ± 53,8 *	65,4 ± 67,4	66,6 ± 68,8 **
Kortizol (nmol/l)	211,5 ± 107,9	166,0 ± 100,5 **	158,4 ± 92,0 **	190,9 ± 133,1
STK (mmHg)	123,35 ± 15,00	119,64 ± 12,17	116,30 ± 10,62**	115,25 ± 8,34**
DTK (mmHg)	82,00 ± 12,60	76,32 ± 8,95*	73,00 ± 9,00**	72,67 ± 5,74**
HOMA	3,25 ± 1,85	1,82 ± 0,98***	1,43 ± 0,64***	1,59 ± 0,72***

Hodnoty jsou psány ve tvaru ± SD. \*, P<0.05; \*\*, P<0.01; \*\*\*, P<0.001 v porovnání s bazálními hodnotami.

VLCD, velmi přísná nízkokalorická dieta (angl. very-low-calorie diet); LCD, méně přísná nízkokalorická dieta (angl. low-calorie diet); WM, program na udržení hmotnosti (angl. weight maintenance); NEFA, neesterifikované mastné kyseliny (angl. non esterified fatty acid); STK, systolický tlak krve; DTK, diastolický tlak krve

Obézní ženy se podrobily 6 měsíčnímu programu na redukci tělesné hmotnosti sestaveném ze tří fází: 4 týdny trvající VLCD, 2 měsíců LCD a 3 měsíce WM. Antropometrické a biochemické parametry byly měřeny před započítím programu a na konci každé fáze.

Tělesná hmotnost, BMI a obvod pasu klesaly během VLCD, LCD i WM. Úbytek tělesné hmotnosti byl způsoben především úbytkem tukové hmoty. Beztuková hmota vyjádřená v procentech naopak stoukala. Diastolický tlak krve klesal ve všech fázích programu, systolický tlak krve pouze v prvních dvou fázích. Glukóza a glycerol klesaly ve všech fázích, inzulin klesal ve VLCD a LCD, opět stoupl po WM. Koncentrace nenasycených mastných kyselin stoukaly ve VLCD, poté klesaly ve VLCD i WM. HDL-cholesterol klesl ve VLCD, poté opět stoupl v dalších dvou fázích. Celkový cholesterol poklesl ve VLCD, poté stoupl v LCD a WM. Triglyceridy klesly ve VLCD, pak stouply v LCD, poté opět klesly v WM. Volný testosteron klesal ve všech třech fázích programu, zatímco SHBG zaznamenal ve všech fázích nárůst. Kortizol klesl ve VLCD a LCD, stoupl v WM. HOMA zaznamenal pokles po VLCD i LCD fázi oproti bazálním hodnotám, a stoupl při WM.

a) efekt VLCD: Během 4 týdnů trvající VLCD došlo k signifikantnímu poklesu hmotnosti pacientů, signifikantnímu poklesu BMI, úbytku tukové i beztukové hmoty, signifikantnímu poklesu obvodu pasu, obvodu boků, poměru pas/boky a k

poklesu diastolického tlaku krve. Ze sledovaných biochemických parametrů metabolického syndromu došlo k signifikantní změně koncentrace glukózy, inzulínu, HDL-cholesterolu a triglyceridů, nedošlo k poklesu hladiny nenasycených mastných kyselin.

b) efekt VLCD + LCD: Při porovnání měření před započítím VLCD a po absolvování VLCD+LCD je patrné, že u sledovaného souboru došlo k signifikantní změně hmotnosti, BMI, množství tukové i beztukové hmoty, k signifikantní změně obvodu pasu, boků i systolického a diastolického tlaku krve. Nebyla signifikantní změna v poměru pas/boky. Dále došlo k signifikantní změně koncentrace inzulínu, volných mastných kyselin, glycerolu, celkového cholesterolu, triglyceridů. Změna nebyla signifikantní u hladiny glukózy a HDL-cholesterolu .

c) efekt VLCD + LCD + WM: Byly pozorovány signifikantní změny ve všech sledovaných antropometrických parametrech kromě poměru pas/boky. Z biochemických parametrů došlo k signifikantní změně hladiny inzulínu, volných mastných kyselin, glycerolu, HDL, triglyceridů. Nedošlo k signifikantní změně koncentrace glukózy, celkového cholesterolu a kortizolu oproti bazálním hodnotám.

2. část: Dále jsem se ve sledovaném souboru obézních žen věnovala sledování závislosti jednotlivých parametrů metabolického syndromu na úbytku tělesné hmotnosti, a na zjištění případné závislosti jednotlivých parametrů mezi sebou, k určení souvislostí mezi jednotlivými ukazateli. Pro jednoduchou orientaci jsem sestavila 3 tabulky (viz Tabulka 9-11),

kteřé uvádějí korelace mezi změnami parametrů metabolického syndromu po režimu VLCD, po VLCD+LCD a po VLCD+LCD+WM v porovnání s bazálními hodnotami.

**Tabulka 9.** Korelace mezi změnami parametrů metabolického syndromu po absolvování 4 týdnů VLCD v porovnání s bazálními hodnotami před dietou.

	<i>dhmot</i>	<i>dBMI</i>	<i>dpas</i>	<i>dGlc</i>	<i>dIns</i>	<i>dHDL</i>	<i>dTC</i>	<i>dTag</i>	<i>dHOMA</i>	<i>dSTK</i>	<i>dDTK</i>
dhmot		** 0,000			** 0,004				** -0,002		
dBMI	** 0,000				** 0,007				** -0,003		
dpas											
dGlc											
dIns	** 0,004						* 0,047		** 0,000		
dHDL							** 0,006				
dTC							* 0,033				
dTag					* 0,047		** 0,003				
dHOMA	** -0,002	** -0,003			** 0,000						
dSTK											* 0,046
dDTK							* 0,044			* 0,046	

D = delta = značí rozdíl hodnoty před a po VLCD; hmot = tělesná hmotnost; pas = obvod pasu; Glc = koncentrace glukózy; Ins = koncentrace inzulínu; HDL = koncentrace HDL-cholesterolu; TC = koncentrace celkového cholesterolu; tag = koncentrace triglyceridů; HOMA = index inzulínové rezistence; STK, DTK = systolický a diastolický tlak krve; \*\*, P < 0,01; \*, P < 0,05

**Tabulka 10.** Korelace mezi změnami parametrů metabolického syndromu po absolvování režimu VLCD + LCD v porovnání s bazálními hodnotami před započítáním diety.

	<i>dhmot</i>	<i>dBMI</i>	<i>dpas</i>	<i>dGlc</i>	<i>dIns</i>	<i>dHDL</i>	<i>dTC</i>	<i>dTag</i>	<i>dHOMA</i>	<i>dSTK</i>	<i>dDTK</i>
<i>dhmot</i>		** 0,000			* 0,012	* 0,049			** -0,005		
<i>dBMI</i>	** 0,000			* 0,035	* 0,011	* 0,048			** -0,004		
<i>dpas</i>											
<i>dGlc</i>		* 0,035							* -0,018		
<i>dIns</i>	* 0,012	* 0,011							** 0,000		
<i>dHDL</i>	* 0,049	* 0,048					** 0,003				
<i>dTC</i>						** 0,003		* 0,023			
<i>dTag</i>							* 0,023				
<i>dHOMA</i>	** -0,005	** -0,004		* -0,018	** 0,000						
<i>dSTK</i>						** -0,001					
<i>dDTK</i>						* -0,029					

,

**Tabulka 11.** Korelace mezi změnami parametrů metabolického syndromu po absolvování režimu VLCD + LCD + WM v porovnání s bazálními hodnotami měřeními před započítím diety.

	<i>dhmot</i>	<i>dBMI</i>	<i>dpas</i>	<i>dGlc</i>	<i>dIns</i>	<i>dHDL</i>	<i>dTC</i>	<i>dTag</i>	<i>dHOMA</i>	<i>dSTK</i>	<i>dDTK</i>
<i>dhmot</i>		** 0,000	** 0,002								
<i>dBMI</i>	** 0,000		** 0,002								
<i>dpas</i>	** 0,002	** 0,002									
<i>dGlc</i>											
<i>dIns</i>									** 0,000		
<i>dHDL</i>							** 0,000				
<i>dTC</i>						** 0,000					
<i>dTag</i>											
<i>dHOMA</i>					** 0,000						
<i>dSTK</i>											** 0,000
<i>dDTK</i>									** 0,000		

Hodnocení:

**a) VLCD:**

Změna tělesné hmotnosti při 4 týdny trvající VLCD dietě koreluje s poklesem hladiny inzulínu ( $r=0,004$ ;  $p<0,01$ ) a se změnou HOMA ( $r= - 0,002$ ;  $p<0,01$ ). Změna BMI při VLCD dietě koreluje také s hladinou inzulínu ( $r=0,007$ ;  $p<0,01$ ) a s HOMA ( $r=-0,003$ ;  $p<0,01$ ). Při snížení parametrů změny tělesné hmotnosti (úbytek váhy, BMI) se sníží inzulínová rezistence. To značí, že míra úbytku váhy je určujícím faktorem pro změnu inzulínorezistence.

Změna triglyceridů během VLCD koreluje se změnou hladiny inzulinu ( $r=0,047$ ;  $p<0,01$ ).

#### **b) VLCD + LCD:**

Změna tělesné hmotnosti při 4 týdny trvajícím VLCD a 2 měsících LCD koreluje se změnou hladinou inzulinu ( $r=0,012$ ;  $p<0,05$ ), HOMA ( $r=-0,005$ ;  $p<0,01$ ) a HDL-cholesterolu ( $r=0,049$ ;  $p<0,05$ ). Změna BMI koreluje také se změnou hladiny inzulinu ( $r = 0,011$ ;  $p<0,05$ ) a se změnou HOMA ( $r=-0,014$ ;  $p<0,05$ ). Z uvedeného vyplývá, že, stejně jako po VLCD, je i v tomto případě míra úbytku váhy určujícím faktorem pro změnu inzulinorezistence.

Změna BMI koreluje se změnou koncentrace glukózy ( $r=0,035$ ;  $p<0,05$ ) a HDL-cholesterolu ( $r = 0,048$ ;  $p<0,05$ ) při VLCD+LCD.

HOMA je v korelaci s redukcí hmotnosti ( $r=-0,005$ ;  $p<0,01$ ), hladinou glukózy ( $r=-0,014$ ;  $p<0,05$ ) a inzulinu při VLCD+LCD.

#### **c) VLCD + LCD + WM:**

Snížení hmotnosti při 4 týdny trvajícím VLCD, 2 měsících LCD a 3 měsících WM nekoreluje s žádným z biochemických parametrů metabolického syndromu.



Změna koncentrace triglyceridů nekoreluje ani v jednom z režimů se změnou hmotnosti. Z toho vyplývá, že míra úbytku váhy není určujícím faktorem pro míru snížení koncentrace triglyceridů

Obvod pasu nekoreluje ani v jednom z režimů s žádným z parametrů metabolického syndromu. Tedy předpoklad, že by míra snížení obvodu pasu (tedy úbytek intraabdominálního tuku) určovala zlepšení inzulinové rezistence, se nepotvrdila.

TK se snížil během dietního režimu ve všech třech fázích. Změna tlaku krve nekoreluje ani v jednom z režimů s redukcí hmotnosti ani s žádným z jiných parametrů metabolického syndromu. Míra úbytku váhy ani míra změny obvodu pasu neurčuje změnu tlaku krve.

#### **Korelace – parametr HOMA:**

HOMA signifikantně poklesla po VLCD, LCD fázi i WM fázi. Po 4 týdnech VLCD koreluje změna HOMA s úbytkem hmotnosti ( $r = -0,002$ ;  $p < 0,01$ ) a s BMI ( $r = -0,003$ ;  $p < 0,01$ ). Po 4 týdnech VLCD + 2 měsících LCD koreluje HOMA také se změnou hmotnosti ( $r = -0,005$ ;  $p < 0,01$ ) a s BMI ( $r = -0,004$ ;  $p < 0,01$ ). Po 4 týdnech VLCD, 2 měsících LCD a 3 měsících WM hodnota HOMA nekoreluje se změnou hmotnosti v porovnání s bazální hodnotou.

## **Diskuze:**

Předmětem studie bylo odpovědět na otázku, zda míra úbytku váhy je určujícím parametrem pro změnu inzulinorezistence. Další otázkou bylo, které další parametry metabolického syndromu (koncentrace triglyceridů, tlak krve) jsou v závislosti na změně váhy dané redukční dietou.

Ve studii se potvrdilo, že míra úbytku váhy je určujícím faktorem pro snížení inzulinové rezistence. Stejný výsledek našly studie, které se také zabývaly vztahem redukce tělesné hmotnosti a parametrů inzulinové rezistence (5, 6, 8, 23, 24). Jedna studie (5) udává snížení hodnot indexu inzulinové rezistence při redukci hmotnosti o více než 5 %, druhá (6) při redukci hmotnosti o více než 7 % udává snížení hodnot lačné inzulinémie o 15 %, třetí studie (8) popisuje parametr inzulinové rezistence bez signifikantních změn po redukci hmotnosti u obézních jedinců. Čtvrtá studie (23) studie udává zlepšení inzulinémie nalačno i zlepšení inzulinové rezistence měřenou metodou hyperinzulinového euglykemického clampu, ačkoliv v průběhu studie za expozice dynamickému tréninkovému programu nedošlo ke změně hmotnosti jedinců. Studie (24) neudává zlepšení HOMA, ale udává zlepšení lačné inzulinémie a rQUICKI.

Tzv. intraabdominální obezita, tj. obezita s tukem uloženým viscerálně, je rizikovým faktorem pro rozvoj metabolického syndromu X, tedy pro rozvoj metabolických komplikací obezity. Předpokládala jsem závislost změny parametrů metabolického syndromu na změně obvodu pasu, tj. indikátoru množství intraabdominálního tuku. Hodnota obvodu pasu určuje (dle definice IDF) abdominální obezitu. Ani v jedné z fází redukčního programu se neprokázala závislost změny parametrů metabolického syndromu na změně obvodu pasu při

úbytku váhy daném dietním režimem VLCD, VLCD+LCD, nebo VLCD+LCD+WM.

## Závěr

1. Přísnou nízkokalorickou dietou dosáhli jedinci redukce hmotnosti, danou především úbytkem tukové hmoty. Z parametrů metabolického syndromu došlo k signifikantním změnám koncentrací všech sledovaných parametrů ve všech třech fázích diety, s následujícími výjimkami: Koncentrace glukózy se signifikantně snížila jen po VLCD, koncentrace nenasycených mastných kyselin se signifikantně snížila jen po režimu VLCD+LCD a VLCD+LCD+WM, celkový cholesterol jen po VLCD. Hladina HDL-cholesterolu se signifikantně snížila jen po VLCD+LCD+WM.
2. Hodnota HOMA klesla po VLCD, a dále při LCD i WM fázi. Změna hodnoty HOMA koreluje v prvních dvou fázích redukčního režimu (VLCD, VLCD + LCD) se změnou hmotnosti ( $r = -0,002$  po VLCD,  $r = -0,005$  po VLCD+LCD;  $p < 0,01$ ). Korelace mezi změnou parametrů tělesné hmotnosti (úbytek váhy, BMI) po VLCD i po VLCD+LCD a změnou inzulínové rezistence (HOMA) značí, že míra úbytku váhy je určujícím faktorem pro změnu inzulinorezistence.
3. Změna koncentrace triglyceridů nekoreluje ani v jednom z režimů se změnou hmotnosti. Z toho vyplývá, že míra úbytku váhy není určujícím faktorem pro míru snížení koncentrace triglyceridů.
4. Obvod pasu se snížil ve všech třech fázích redukčního režimu. Změna obvodu pasu nekoreluje ani v jednom z režimů s žádným z parametrů metabolického syndromu. Míra snížení obvodu pasu neurčuje snížení inzulínové rezistence.

5. TK se snížil během dietního režimu ve všech třech fázích. Změna tlaku krve nekoreluje ani v jednom z režimů s redukcí hmotnosti ani s žádným z jiných parametrů metabolického syndromu. Míra úbytku váhy ani míra změny obvodu pasu neurčuje změnu tlaku krve.

## Souhrn

Ve své diplomové práci s názvem „Vliv redukce váhy na ukazatele metabolického syndromu u obézních jedinců“ se v prvních šesti kapitolách věnuji problematice metabolického syndromu jako takového, jeho definování, výskytu, složkám. Dále obezitě, léčbě obezity, tukové tkáni a jejím vlastnostem a funkcím, zvláště pak představuji tukovou tkáň jako metabolicky aktivní orgán se sekretorickou funkcí, a na závěr teoretické části diplomové práce je pojednání o inzulínové rezistenci a vztahu k obezitě.

V experimentální studii bylo sledováno 30 obézních žen, které se podrobily programu na snížení tělesné hmotnosti. Redukční program měl následující tři fáze: 4 týdny trvající VLCD, 2 měsíce LCD a 3 měsíce programu na udržení hmotnosti. Antropometrické a biochemické parametry byly měřeny před započítím VLCD, a dále po každé jednotlivé fázi. Předmětem studie bylo sledovat změny parametrů metabolického syndromu při jednotlivých fázích diety, tedy zhodnotit efekt diety VLCD, VLCD+LCD a kompletního třífázového režimu, a jestli jsou změny ukazatelů metabolického syndromu v závislosti k sobě navzájem. Přísnou nízkokalorickou dietou dosáhli jedinci redukce hmotnosti, danou především úbytkem tukové hmoty. Výsledek studie ukazuje, že míra úbytku váhy je určujícím faktorem pro změnu inzulínové rezistence. Míra úbytku váhy naopak není určujícím faktorem pro míru snížení koncentrace triglyceridů. Dále předpoklad, že by míra snížení obvodu pasu, tj. míra snížení intraabdominálního tuku, určovala snížení inzulínové rezistence, se nepotvrdila. Úbytek váhy vede ke snížení tlaku krve. Míra úbytku váhy ani míra změny obvodu pasu neurčuje změnu tlaku krve.

## Summary

In the first part of my graduation theses „The effect of weight loss on the parameters of metabolic syndrome by obese patients“ I introduce the metabolic syndrom - its definition, incidence and components. I introduce the obesity, the bariatrics, the adipose tissue as well. Mainly I present the adipose tissue as a metabolic active organ with the important secretory function. At the end of the theoretics part of my graduation theses there is a paragraph about insulin resistance and its relation to obesity.

In the experimental study there is 30 obese patients (women) who took a part in the program of weight reduction. The program has three parts: 4 weeks very-low-calorie diet (VLCD), 2 months low-calorie diet (LCD) and 3 months weight maintenance program (WM). The anthropometric and biochemical parameters were measured before VLCD and then after each phase of the program of weight reduction. The subject of the study was to watch the changes of the parameters of metabolic syndrome in the single phasis of the weight reduction program – to interpret the effect of the VLCD, VLCD+LCD and the complete VLCD+LCD+WH and to analyse if there is a correlation among the parameters of metabolics syndrome.

After the diet the patients lost their weight. The weight reduction was caused by loss of the adipose tissue. The outcome of the study shows that the rate of weight loss is the determinant factor for the change of insulin resistance. The rate of weight loss is not the determinant factor for the change of concentration of triglycerides. Also the hypothesis that the rate of waistline reduction (i.e. the rate of intraabdominal fat mass reduction) determine decrease of the insulin resistance wasn't confirmed. The weight loss lean to decrease of blood pressure. Neither the rate of weight loss nor the rate of change the waistline doesn't determine the change of blood pressure.

## Seznam použité literatury

(1) Svačina, Š. Metabolický syndrom. Havlíčkův Brod. Triton, 2001. ISBN 80-7254-178-1

(2) Svačina, Š., Owen, K., Bretšnajdrová, A. Syndrom inzulínové rezistence. Praha: Triton, 2003. ISBN 80-7254-353-9

(3) E. Klimcakova, J. Polak, C. Moro, J. Hejnova, M. Majercik, N. Viguerie, M. Berlan, D. Langin, V. Stich. Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men. [on line]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 91(12):5107-5112, 2006. [cit.28.5.2007]. Dostupnost: <http://www.endo-society.org>

(4) Polak,-J, Klimcakova,-E, Moro,-C, Viguerie,-N, Berlan,-M, Hejnova,-J, Richterova,-B, Kraus,-I, Langin,-D, Stich,-V. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor  $\alpha$  in obese women. [on line]. Metabolism Clinical and Experimental 55 (2006) 1375 – 1381. [cit.28.5.2007]. Dostupnost [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

(5) Kahn,-B,-B, Flier,-S,-J. Obesity and insulin resistance. [on line]. The Journal of Clinical Investigation, August 2000, Volume 106, Number 4. [cit.28.5.2007].

(6) Herold,G.und Mitarbeiter Innere Medizin. Koeln: Gerd Herold, 2006

(7) Rodilla, -E; Gonzales, -C; Costa, -J-A; Pascual, -J-M. New definition of metabolic syndrome: does it have the same cardiovascular risk? [on-line]. Spain: Revish-clinica-espanola, 2007 [cit. 28.5.2007]. Dostupnost z SilverPlatter MEDLINE(R) May Week 2



(8) Assmann,-G; Guerra,-R; Fox,-G; Cullen,-P; Schulte,-H; Willett,-D; Grundy,-S-M. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. [on-line]. United States, 2007 [28.5.2007]. Dostupnost z The American journal of cardiology, 0002-9149

(9) Shen, -W; Punyanitya, -M; Chen, -J; Gallagher, -D; Albu, -J; Pi-Sunyer, -X; Lewis, -C-E; Grunfeld, -C; Heshka, -S; Heymsfield, -S-B. Waist Circumference Correlates with Metabolic Syndrome Indicators Better Than Percentage Fat. [on-line]. United States: Obesity-(Silver-Spring), 2006 [cit. 28.5.2007]. Dostupnost z Obesity-Silver-Spring,-Md

(10) Brasil: Arquivos-brasileiros-de-cardiologia, ISSN (print version): 0066-782X, 2006

(11) Dvorakova-Lorencova,-A; Suchanek,-P; Havel,-P-J; Stavek,-P; Karasova,-L; Valenta,-Z; Tintera,-J; Poledne,-R. The decrease in C-reactive protein concentration after diet and physical activity induced weight reduction in associated with changes in plasma lipids, but not interleukin-6 or adiponectin. [on-line]. United States, 2006 [cit.28.5.2007]. Dostupnost z Metabolism. 2006 Mar; 55(3):359-65

(12) Varady,-K,-A; Lamarche,-B; Santosa,-S; Demonty,-I; Charest,-A; Jones,-P,-J. Effect of weight loss resulting from a combined low-fat diet/exercise regimen on low-density lipoprotein particle size and distribution in obese women. [on-line]. United-States, 2006 [cit.28.5.2007]. Dostupnost z Metabolism. 2006 Oct; 55(10): 1302-7

(13) Rochlitz,-H; Akpulat,-S; Bobbert,-T; Mai,-K; Mohling,-M; Osterhoff,-M; Weickert,-M-O; Pfeiffer,-A-F; Spranger,-J. Bedeutung von Biomarkern des metabolischen Syndroms bei Gewichtsreduktion. [Significance of biomarkers for

metabolic syndrome during weight reduction]. [on-line]. Germany, 2005 [cit.28.5.2007]. Dostupnost z Dtsch-Med-Wochenschr.2005 Apr 29; 130(17): 1061-6

(14) Sartorio-A; Lafortuna-CL; Vangeli-V; Tavani-A; Bosetti-C; La-Vecchia-C. Short-term changes of cardiovascular risk factors after a non-pharmacological body weight reduction program. [on-line]. United Kingdom, 2001 [cit.28.5.2007]. Dostupnost: EUR-J-CLIN-NUTR. European-Journal-of-Clinical-Nutrition. 2001; 55(10): 865-869

(15) Mekinova,-D; Drobna,-A; Beno,-I; Bobek,-P. Vplyv reducie hmotnosti tela na hladinu apolipoproteinov u obeznych pacientov. [The effect of body weight reduction on apolipoprotein levels in obese patients]. [on-line]. Bratislava, 1992. [cit.28.5.2007]. Dostupnost: Cas-Lek-Cesk.1992 Feb 21; 1312(3): 73-5

(16) Carmena,-R; Ascaso,-J-F; Tebar,-J; Soriano,-J. Changes in plasma high-density lipoproteins after body weight reduction in obese women. [on-line]. England, 1984 [cit.28.5.2007]. Dostupnost: Int-J-Obes. 1984; 8(2): 135-40

(17) Pravenec, M., DrSc., Kazdová, L., Csc. Spořivé geny a diabetes 2. typu. Vesmír 84, červen 2005, str. 356-359. Dostupnost: <http://www.vesmir.cz>

(18) Svačina, Š., Bretšnajdrová, A. Obezita a diabetes. Olomouc: Maxdorf, 2000. ISBN 80-85800-43-8

(19) Svačina, Š. Hypertenze při obezitě a diabetu. Praha: Triton, 2007. ISBN 80-7254-911-1

(20) Hainer, V. Základy klinické obezitologie. Praha: Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0233-9

(21) Trayhurn,-P, Beattie,-H,-J. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. [on line].Proceedings of the Nutrition Society (2001), 60, 329-339. [cit.28.5.2007]